

# **Die 'Click'-Reaktion als Werkzeug zur Synthese von homogenen und heterogenen Organokatalysatoren**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

an der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der

Universität Regensburg



vorgelegt von

**Hans Zwicknagl**

aus

Rötz

**Regensburg 2009**



---

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. Oliver Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 05.06.2009

Promotionskolloquium am: 10.07.2009

Prüfungsausschuss:

Vorsitz: Prof. Dr. S. Elz

1. Gutachter: Prof. Dr. O. Reiser

2. Gutachter: Prof. Dr. B. König

3. Prüfer: Prof. Dr. A. Pfitzner

---

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von Januar 2006 bis März 2009 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg, sowie in der Gruppe von Prof. Dr. Umberto Piarulli an der Università degli Studi dell'Insubria in Como durchgeführt.

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser danke ich für die freundliche Aufnahme in seinem Arbeitskreis, die Überlassung des interessanten Themas und seine Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.



---

***Meinen Lieben***



---

## Inhaltsverzeichnis

A) Einleitung .....	1
B) Hauptteil .....	23
1. Allgemein .....	23
1.1. Recycling von Katalysatoren .....	23
1.2. Synthese von recycelbaren Hydroxyprolinderivaten .....	27
1.3. Die Prolin-katalysierte Aldolreaktion .....	28
2. Merrifield-Polystyrol-Harz .....	30
3. Methoxypolyethylenglykol 5000 - MeOPEG 5000 Resin .....	33
3.1. Allgemeines und Synthese .....	33
3.2. Organokatalytische Aldolreaktion .....	34
4. Fluoriertes Hydroxyprolinderivat .....	37
4.1. Synthese .....	37
4.2. Organokatalytische Aldolreaktion .....	38
5. Dreifach fluorierter Katalysator .....	49
6. Synthese von Hydroxyprolinderivaten .....	51
6.1. Allgemeines .....	51
6.2. <i>trans</i> -L-4-Hydroxyprolin-Derivate .....	53
6.2.1. Synthese .....	53
6.2.2. Optimierung der Reaktionsbedingungen .....	54
6.2.3. Organokatalytische Aldol-Reaktion .....	57
6.2.4. Intramolekulare Aldolreaktion .....	60
6.3. <i>cis</i> -L-4-Hydroxyprolin-Derivate .....	62
6.3.1. Synthese .....	62
6.3.2. Organokatalytische Aldolreaktion .....	64
6.4. 'Inverses' Triazol .....	66
6.4.1. Allgemeines und Synthese .....	66
6.4.2. Organokatalytische Aldol-Reaktion .....	68
6.4.3. Intramolekulare Aldolreaktion .....	69
6.4.4. Organokatalytische <i>Michael</i> -Reaktion .....	70
7. Piperazinoncarbonsäure (PCA)-Analoge .....	72
7.1. Allgemeines .....	72
7.2. Synthese der PCA .....	73
7.3. Synthese des Dipeptides .....	75

---

7.4. Organokatalytische Aldolreaktion.....	76
7.5. Organokatalytische <i>Mannich</i> -Reaktion .....	81
7.6. Organokatalytische <i>Michael</i> -Reaktion.....	83
8. Peptid-Katalysatoren.....	84
8.1. Synthese der Bausteine .....	84
8.2. Darstellung des propargylierten Dipeptids .....	87
8.3. Tripeptidkatalysatoren.....	90
8.4. Dipeptidkatalysatoren in der Aldolreaktion .....	92
8.5. Tripeptidkatalysatoren in der Organokatalyse.....	94
C) Zusammenfassung und Ausblick .....	101
D) Experimenteller Teil .....	109
1. Allgemeines.....	109
2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten .....	112
2.1. Synthesen .....	112
2.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Katalysereaktionen .....	151
E) Spektrenanhang.....	155

---

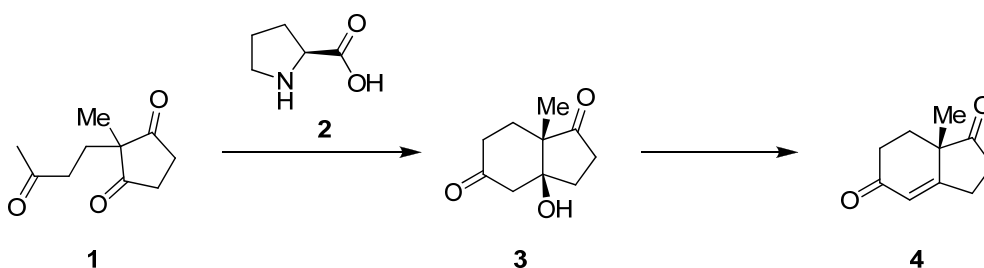
## Abkürzungsverzeichnis

®	recycelt	LM	Lösungsmittel
abs.	absolut	Lsg.	Lösung
äquiv.	Äquivalente	Me	Methyl
AS	Aminosäure	min	Minute
Bn	Benzyl	MS	Mass Spectroscopy
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	MsO-	Mesylat-Rest
Bu	Butyl	NMR	Nuclear magnetic Resonance
d	Tag	Nu	Nukleophil
DCM	Dichlormethan	PCA	Piperazinoncarbonsäure
DEAEA	<i>N,N</i> -Diethylaminoethylamin	PEG	Polyethylenglykol
DMA	Dimethylacetamid	PG	Protecting Group
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	Ph	Phenyl
DMF	Dimethylformamid	PS	Polystyrol
DMS	Dimethylsulfid	PTK	Phasentransferkatalysator
DMSO	Dimethylsulfoxid	PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis	quant.	quantitativ
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	R	beliebiger Rest
EI	electron impact (MS)	RT	Raumtemperatur
Et	Ethyl	SDS	Natriumdodecylsulfat
EtOAc	Ethylacetat	<i>t</i> ( <i>tert</i> )	tertiär
ges.	gesättigt	<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl
h	Stunde	TEMPO	Tetramethylpiperidin-Nitroxyl
HPLC	High Pressure LC	TFA	Trifluoressigsäure
HRMS	High Resolution MS	THF	Tetrahydrofuran
IR	Infrarot(spektrum)	TsO-	Tosylat-Rest
LC	Liquid Chromatography		



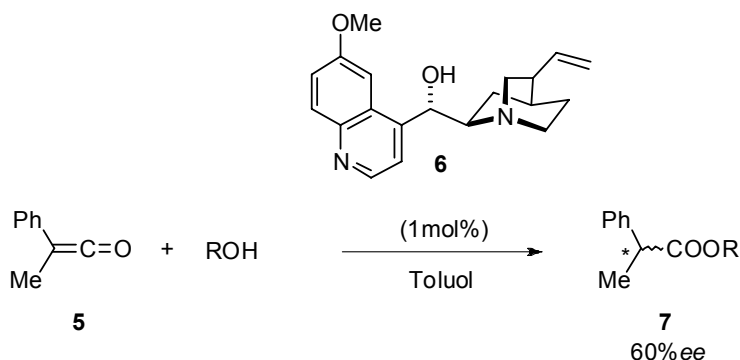
## A) Einleitung

Das Forschungsgebiet der Organokatalyse, das sich erst im Laufe der letzten zehn Jahre in rasanter Art und Weise gebildet und weiterentwickelt hat, wurde am Anfang in erster Linie mit der Aminosäure L-Prolin (**2**) als Katalysator verbunden. Schon in den frühen 70er Jahren erforschten *Hayos* und *Parrish* bei Hoffmann-LaRoche<sup>1</sup> sowie *Eder*, *Sauer* und *Wiechert* in den Forschungslabors bei Schering<sup>2</sup> unabhängig voneinander den Einsatz dieser Aminosäure in einer intramolekularen Aldolreaktion (Schema 1), die sie mit quantitativem Umsatz und bis zu 93%ee durchführten. Die Produkte **3** und **4** dieser Reaktion stellen wichtige Ausgangsstoffe für die großindustrielle Steroidsynthese dar.



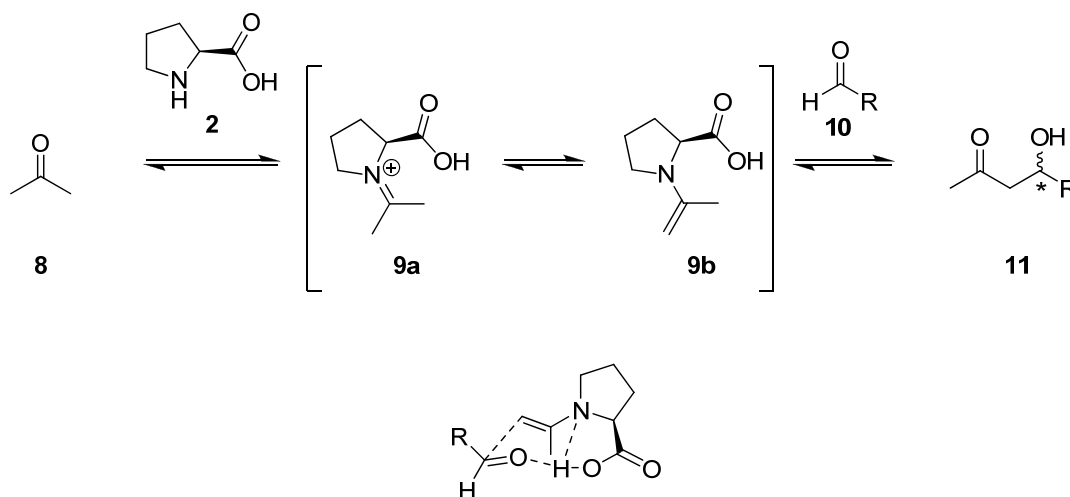
Schema 1. *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert*-Reaktion.

Die erste enantioselektive Organokatalyse wurde 1912 von *Bredig* und *Fiske* beschrieben. Sie stellten eine Beschleunigung der Addition von HCN an Benzaldehyd fest, wenn Quinin oder Quinidin zugesetzt wurden. Die Selektivität betrug nur 10%ee.<sup>3</sup> *Pracejus* setzte 50 Jahre später Quinidin (**6**) ein, um Phenyl-methylketen (**5**) in Gegenwart von Alkoholen zu optisch aktiven α-Phenyl-propionsäureestern **7** umzusetzen.<sup>4</sup> Allerdings erreichte er nur Selektivitäten bis zu 60%ee.



Schema 2. Enantioselektive Organokatalyse nach *Pracejus*.

Lerner und Barbas befassten sich 1997 mit der Entwicklung von Aldolase-Antikörpern,<sup>5</sup> welche gute Selektivitäten in der direkten asymmetrischen Aldolreaktion zwischen Ketonen und Aldehyden zeigten. Nähere Betrachtungen durch Barbas und List wiesen auf eine Analogie zwischen der Wirkungsweise von L-Prolin (**2**), der Typ-I Aldolase und diesen synthetischen Antikörpern hin,<sup>6</sup> die auch als künstliche Enzyme<sup>7</sup> bezeichnet wurden. Dieser Mechanismus (Schema 3, oben) postuliert die Addition an den Keton-Donor (hier Aceton) **8** über eine Imin-Zwischenstufe **9a**, welche sich durch Abspaltung eines aziden Protons in  $\alpha$ -Stellung als Enamin **9b** stabilisiert, zum Aldolprodukt **11**. Die Selektivität kann mittels eines Zimmermann-Traxler-Übergangszustandes, in dem die Carbonsäure von **2** die Akzeptorkomponente **10** dirigiert, erklärt werden (Schema 3, unten).<sup>8</sup>

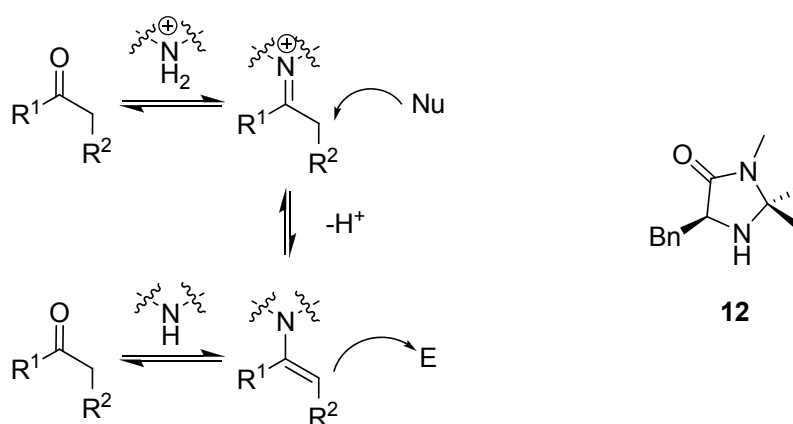


**Schema 3.** Enamin-Mechanismus und Übergangszustand der Prolin-katalysierten Aldolreaktion.

Erst der Einsatz von L-Prolin setzte den Startpunkt für das „goldene Zeitalter der asymmetrischen Organokatalyse“ und die Entwicklung neuer Katalysatoren.<sup>9</sup> Diese bieten attraktive Eigenschaften gegenüber ihren metallorganischen Gegenstücken. In der Regel sind sie robust gegenüber Luftsauerstoff und Feuchtigkeit, was Schutzgasatmosphäre und trockene Lösungsmittel überflüssig macht. Auch ist es nicht notwendig, die Reaktionen bei niedrigen Temperaturen durchzuführen. Im Laufe der letzten Jahre wurde eine Vielzahl neuer Katalysatorsysteme entwickelt. Generell kann man die meisten Organokatalysatoren in vier Gruppen einteilen, die sich aus ihrem Aktivierungsprinzip für das Substrat ergeben. Diese sind lewissäure-, lewisbase-, brønstedtsäure- und brønstedtbasenkatalysierte Reaktionen.<sup>10</sup>

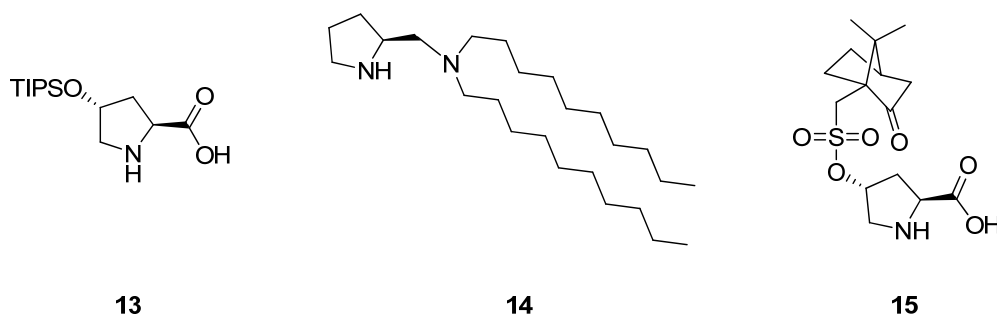


Die wichtigste dieser Kategorien ist die Lewisbasenkatalyse, denn die Mehrheit der Katalysatoren besitzt eine N-, S-, P-, O-, oder C-basierte Lewisbase, die es ihnen erlaubt, das Substrat über eine Addition zu aktivieren. Da sowohl L-Prolin (**2**), als Vertreter der Aminosäuren und auch Peptide, die im Rahmen dieser Arbeit betrachtet wurden, in diese Gruppe fallen, seien sie besonders hervorgehoben. Vor allem die Enamin- und die Iminiumionenkatalyse (Schema 3 und Schema 4) spielen hier eine große Rolle. *MacMillan* konnte mit **12** einen herausragenden Katalysator für Diels-Alder-Reaktionen und konjugierte Additionen entwickeln, der auf Basis der Imminiumkatalyse arbeitet.<sup>11</sup>



**Schema 4.** Imminiumkatalyse und Enaminkatalyse (links), *MacMillan's* Katalysator **12** (rechts).

Aminosäuren bieten durch ihre Bifunktionalität und ihre inhärente Chiralität eine gute Basis für den Einsatz in der asymmetrischen Organokatalyse. Viele Arbeitsgruppen konnten durch einfache und auch komplexe Modifikation von Prolin dessen katalytische Eigenschaften deutlich verbessern und den Einsatzbereich erweitern (Abbildung 1).<sup>12</sup> So war *Shoji's* Katalysator **13** in Aldolreaktionen (Schema 5, A), ebenso wie *Barbas* Diamin **14** im Gegensatz zu L-Prolin (**2**), in wässriger Lösung aktiv. Des Weiteren erreichte **15** von *Kokotos* höhere Reaktivitäten und Selektivitäten für die Reaktion von Aceton (**8**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

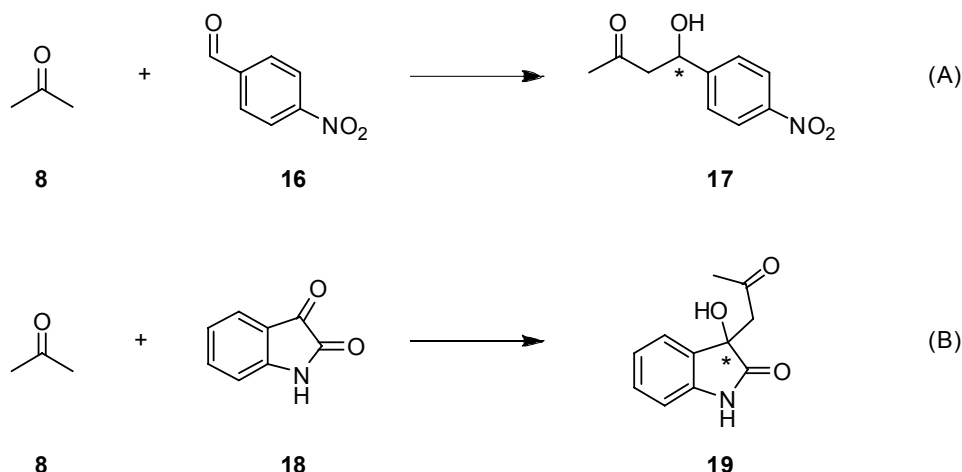


**Abbildung 1.** Prolin-Modifikationen von *Shi*, *Barbas* und *Kokotos*.

*Córdova*,<sup>13</sup> *Wennemers*,<sup>14</sup> *Miller*,<sup>15</sup> *Tsogoeva*,<sup>16</sup> und *Jacobsen*<sup>17</sup> erkannten früh, dass Peptide ein ähnliches, wenn nicht höheres Potential als die einfachen Aminosäuren besaßen. Durch ihre strukturelle und chemische Diversität konnte man sehr leicht, z.B. durch einfache Variation der Sequenz, Änderungen im Gesamtmolekül erreichen, sei es durch sterisch und elektronisch unterschiedliche Seitenketten oder zusätzliche funktionelle Gruppen.

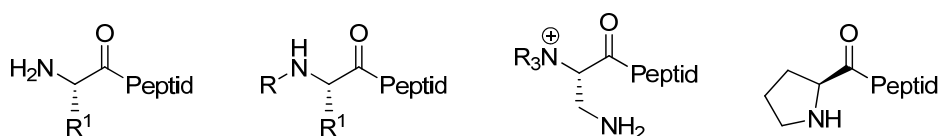
Es gibt 22 proteinogene, also in Proteinen vorkommende Aminosäuren, über 250 nichtproteinogene und eine Vielzahl synthetisch hergestellter Aminosäuren. Dadurch ist eine fast unbegrenzte Kombinationsmöglichkeit gegeben, die noch durch den Einbau von nichtpeptidischen Bindegliedern wie Aminoalkoholen,<sup>18</sup> Thioharnstoff- und Harnstoffeinheiten<sup>19</sup> erhöht werden kann. Obgleich dadurch sehr potente Katalysatoren entstanden, werden sie in dieser Arbeit, die sich mit Peptiden beschäftigt, nicht eingehender behandelt.

Ausgehend von L-Prolin wurden unter anderem von *Reymond*,<sup>20</sup> *Tomasini*,<sup>21</sup> *List*,<sup>22</sup> *Bartok*<sup>23</sup> und *Jiang*<sup>24</sup> Peptide mit Prolin als *N*-Terminus synthetisiert und in Aldolreaktionen (Schema 5, A) getestet. *Li* setzte hierfür die Dipeptide L-Pro-L-Pro (**20**) und L-Pro-L-Phe (**21**) ein.<sup>25</sup> Der Austausch des *N*-terminalen Prolins durch L-4-Hydroxyprolin bewirkte in beiden Systemen eine Verschlechterung der Katalysatorleistung. Durch Zugabe von NMM als Base und unter Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen gelang es die Reaktion zu beschleunigen und damit deutlich bessere Ergebnisse als mit L-Prolin (**2**) zu erreichen.



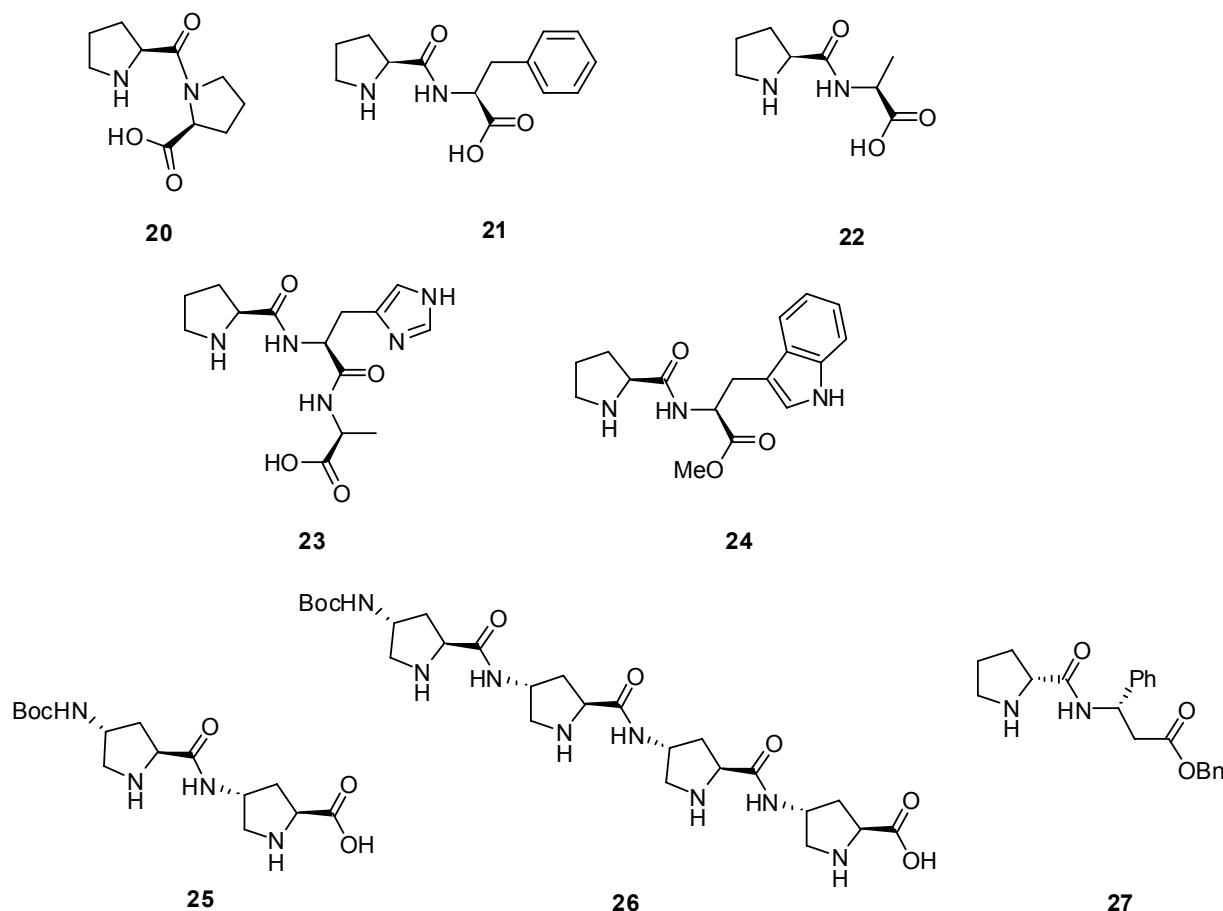
**Schema 5.** Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) (A) und mit Isatin (**18**) (B).

Die Gruppe um *Reymond* legte besonderen Wert darauf, den Einfluss funktioneller Gruppen in Peptiden zu untersuchen (Abbildung 2). So wurden die dargestellten Katalysatoren mit Variationen dieser Einheiten getestet. Peptide mit primärem Amin oder acyclischem sekundärem Amin konnten die Aldolreaktion unter den gewählten Bedingungen nicht beschleunigen. Ein Ammoniumion in Nachbarschaft des primärenamins, das dessen pK<sub>s</sub> beeinflussen sollte, war ebenfalls ohne Effekt. In diesen Untersuchungen war Prolin (**2**) als *N*-terminale Aminosäure unentbehrlich und die freie Carbonsäure des Peptids als dirigierende Einheit ebenfalls erforderlich. Dies bestätigte auch *List*, der Di- und Tripeptide als vielversprechende Katalysatoren in der Aldol- und als Basisstruktur für Michaelreaktionen eingesetzt hatte.<sup>22</sup>



**Abbildung 2.** Peptidmodifikationen von *Reymond*.

Die Dipeptide L-Pro-L-Ala (**22**) und L-Pro-L-Ser erreichten Selektivitäten von 70-77%*ee* bei höherer Reaktionsgeschwindigkeit, wohingegen die Tripeptide L-Pro-Gly-Gly und L-Pro-L-His-L-Ala (**23**) nur Selektivitäten bis 55%*ee* aufwiesen (Tabelle 2). *Bartok et al.*<sup>23</sup> fanden L-Pro-L-Trp-OMe (**24**) als effektiven Katalysator in Gegenwart von aliphatischen Aldehyden. Der methylierte C-Terminus im Peptid reduzierte die Enantioselektivitäten nicht, obwohl dies bei C-terminal geschützten Aminosäuren oder Amiden am C-Terminus von Aminosäuren der Fall war.



**Abbildung 3.** Peptidbasierte Katalysatoren von *Li*, *List*, *Reymond*, *Tsogoeva* und *Tomasini*.

*Tsogoeva*<sup>16</sup> untersuchte das katalytische Potential von *trans*-4-amino-Prolin-basierten Di- und Tetrapeptiden **25** und **26**. Für die Aldolreaktion konnten auf diese Weise bessere Umsätze und Selektivitäten als mit Prolin (**2**) ermittelt werden. Für die Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit Isatin (**18**) (Schema 5, B) konnte *Tomasini* unter 16 verschiedenen prolinbasierten Katalysatoren das Dipeptid D-Pro-L-β<sup>3</sup>-hPhg (**27**) als effektivsten Katalysator identifizieren.<sup>21</sup>

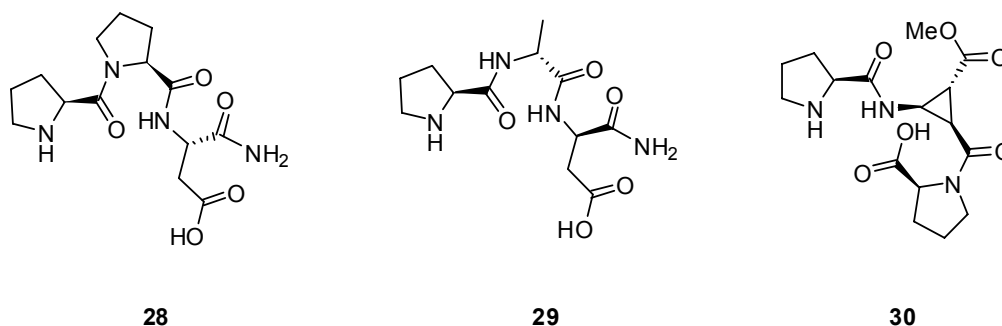
**Tabelle 1.** Ergebnisse der Aldolreaktion von **8** mit Aldehyden mit *Pro*-terminalen Dipeptiden.

Eintrag	Katalysator		LM	Aldehyd	Ausbeute (%)	ee (%)
1 <sup>1</sup>	L-Pro	( <b>2</b> )	DMSO	<b>16</b>	68	76
2 <sup>2</sup>	L-Pro-L-Pro	( <b>20</b> )	DMSO	<b>16</b>	66	13
3 <sup>2</sup>	L-Pro-L-Phe	( <b>21</b> )	DMSO	<b>16</b>	96	73
4 <sup>1</sup>	L-Pro-L-Ala	( <b>22</b> )	DMSO	<b>16</b>	90	70
5 <sup>1</sup>	L-Pro-L-Ser	-	DMSO	<b>16</b>	87	77

Eintrag	Katalysator	LM	Aldehyd	Ausbeute (%)	ee (%)
6 <sup>3</sup>	L-Pro-L-Trp-OMe (24)	Aceton	<sup>t</sup> Bu-COH	93	80
7 <sup>4</sup>	D-Pro-L-β <sup>3</sup> -hPhg (27)	Aceton	18	quant.	73

[1] aus Ref. 22; [2] aus Ref. 25; [3] aus Ref. 23; [4] aus Ref. 21.

Der Versuch, durch rein rationelles Design die optimale Peptidkonfiguration zu finden, führte nicht immer zum Ziel. *Wennemers et al.* benutzten eine „encoded split and mix library“,<sup>26</sup> in der sie 15 Aminosäuren an der Festphase miteinander kuppelten, was ihnen Zugang zu 15<sup>3</sup> verschiedenen Tripeptiden ermöglichte. Aus diesen über 3300 Peptiden wurden durch eine katalytische Aldol-Farbreaktion, deren Substrat auf dem Harz co-immobilisiert wurde, die Sequenzen ermittelt, die diese Reaktion ermöglichten. Man fand die Tripeptide L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH<sub>2</sub> (**28**) und L-Pro-D-Ala-D-Asp-NH<sub>2</sub> (**29**) als reaktive und selektive Katalysatoren für die Reaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) (Tabelle 2).



**Abbildung 4.** Katalysatoren von *Wennemers* und *Reiser*.

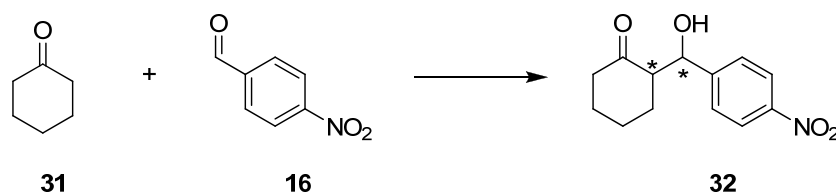
Nähere Betrachtung von **28** und **29** legten nahe, dass Motive<sup>27</sup> wie L-Pro-L-Pro und L-Pro-D-Ala einen wichtigen Beitrag zur gefundenen Reaktivität hatten, da sie die Konformation der Peptide stabilisierten und ihnen turn-ähnliche Sekundärstrukturen (vgl. Schema 3) gaben. Dies bestätigte auch *Reiser et al.*<sup>28</sup> mit dem Einbau einer *cis*-β-Cyclopropan-carbonsäure (▲) in eine Prolin-Sequenz (**30**). Weiterhin wurde die Abhängigkeit der Reaktion von den funktionellen Gruppen des Peptids untersucht.<sup>29</sup> Notwendig, wie Reymond zeigte,<sup>20</sup> war wieder das sekundäre Amin des Prolins und nur der C-Terminus konnte ohne Einschränkung der Leistungsfähigkeit alkylert werden. In seinen Experimenten erwies sich die turninduzierende Aminoisobuttersäure (Aib) als unpassendes Strukturelement.

**Tabelle 2.** Ergebnisse der Aldolreaktionen von **8** mit **16** mit *Pro*-terminalen Tri- und Tetrapeptiden.

Eintrag	Katalysator		Ausbeute (%)	ee (%)
1 <sup>1</sup>	L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH <sub>2</sub>	( <b>28</b> )	53	81 (R)
2 <sup>1</sup>	L-Pro-D-Ala-D-Asp-NH <sub>2</sub>	( <b>29</b> )	98	90 (S)
3 <sup>2</sup>	-	<b>25</b>	83	73
4 <sup>3</sup>	L-Pro-Gly-Gly	-	68	53
5 <sup>3</sup>	L-Pro-L-His-L-Ala	( <b>23</b> )	85	56
6 <sup>4</sup>	L-Pro-▲-L-Pro	( <b>30</b> )	99	70
7 <sup>5</sup>	L-Pro-L-Glu-L-Leu-L-Phe	-	96	66
8 <sup>2</sup>	-	( <b>26</b> )	62	75

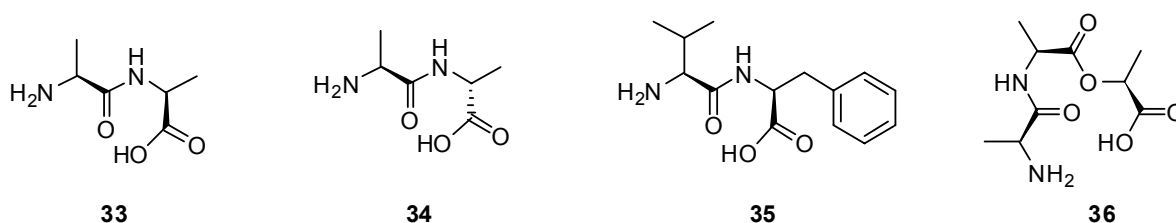
[1] aus Ref. 14; [2] aus Ref. 16; [3] aus Ref. 22; [4] aus Ref. 28; [5] aus Ref. 20.

Es gelang schließlich, die Exklusivität von Prolin in Frage zu stellen. Nachdem *Córdova et al.* die Aldolreaktion mit primären Aminosäuren durchgeführt hatten,<sup>30</sup> veröffentlichten mehrere Arbeitsgruppen Dipeptide, die nicht auf Prolin (**2**) basierten, aber diese Reaktion erfolgreich katalysierten. *Córdova* setzte Alanin und Valin als *N*-Terminus ein und konnte damit für die Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit **16** (Schema 6) sehr überzeugende Ergebnisse liefern (Tabelle 3). Da sich kein einzelner Katalysator in allen getesteten Reaktionen als überragend herausstellte, schlussfolgerten sie, dass es für jede Substratveränderung auch einen neuen besseren Katalysator geben könne.<sup>13</sup> Hierbei stellte sich heraus, dass die Sterik beider Aminosäuren des Peptids für eine erfolgreiche Katalyse notwendig waren. So bewirkte der Einbau des Enantiomeren D-Ala, anstatt L-Ala in zweiter Position, zum resultierenden **34**, eine starke Verlangsamung der Reaktion sowie eine Verschlechterung der Selektivität von 91%ee auf 77%ee (Tabelle 3, Eintrag 2 und 3). Längere L-Ala-Ketten (bis zu vier und fünf AS) versagten in dieser Reaktion.

**Schema 6.** Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

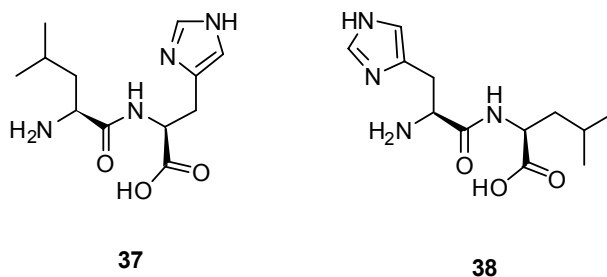
Zudem erwies sich der Zusatz von Wasser als förderlich für die Selektivität und Reaktivität (Tabelle 3, Eintrag 4), was durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen zur Stabilisierung des Übergangszustandes erklärt werden konnte. In weiteren Studien,<sup>31,32</sup> untersuchten *Córdova et al.* diesen Effekt.

In feuchtem DMSO konnten sowohl für primäre Aminosäuren, als auch für Peptide hervorragende Resultate in der Aldolreaktion (Schema 6) erreicht werden. Hier erreichte L-Val herausragende Selektivitäten von über 99%*ee* (Tabelle 3, Eintrag 6). Das L-Ala-L-Ala-Dipeptid (**33**) erreichte einen höheren Umsatz im Vergleich zu L-Val. Durch die schnellere Reaktion litt allerdings die Diastereoselektivität (Eintrag 2). Unter den Dipeptiden aus Ser, Ala, Val, Phe konnte L-Val-L-Phe (**35**) als das Selektivste charakterisiert werden, da es die Reaktion in 72% Ausbeute und mit 96%*ee* katalysierte (Tabelle 3).



**Abbildung 5.** Alanin-terminale Peptide von *Córdova*.

*Tsogoeva et al.*<sup>16</sup> befassten sich mit dem Struktur-Aktivitätszusammenhang bei linearen Dipeptiden, die aus His, Leu, Phe und Lys aufgebaut waren. Nachdem sich L-Leu-L-His (**37**) als vielversprechendste Kombination erwies, unter den gewählten Bedingungen aber sehr langsam reagierte, wurden verschiedene Cokatalysatoren in der Reaktion getestet.



**Abbildung 6.** Dipeptidkatalysatoren von *Tsogoeva*.

**Tabelle 3.** Ergebnisse der Aldolreaktion von **16** mit primären *N*-terminalen Peptiden.

Eintrag	Katalysator		Keton	Zeit	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> (%)
1 <sup>1</sup>	L-Ala	-	<b>31</b>	3d	95	15 : 1	92
2 <sup>1</sup>	L-Ala-L-Ala	( <b>33</b> )	<b>31</b>	24h	73	8 : 1	91
3 <sup>1</sup>	L-Ala-D-Ala	( <b>34</b> )	<b>31</b>	72h	90	1 : 2	81
4 <sup>2</sup>	L-Ala-L-Ala <sup>4</sup>	( <b>33</b> )	<b>31</b>	3d	51	1 : 3	55
5 <sup>2</sup>	L-Ala-L-Ala-L-Ala	( <b>36</b> )	<b>31</b>	48h	90	1 : 2	81
6 <sup>1</sup>	L-Val	-	<b>31</b>	72h	98	37 : 1	>99
7 <sup>1</sup>	L-Val-L-Phe	( <b>35</b> )	<b>31</b>	24	72	2 : 1	96
8 <sup>3</sup>	L-His-L-Leu	( <b>38</b> )	<b>8</b>	3d	87	-	71
9 <sup>3</sup>	L-Leu-L-His	( <b>37</b> )	<b>8</b>	10d	86	-	22
10 <sup>3</sup>	L-Leu-L-His <sup>5</sup>	( <b>37</b> )	<b>8</b>	22h	97	-	55

[1] aus Ref. 32; [2] aus Ref. 13; [3] aus Ref. 16; [4] ohne Wasser; [5] mit trans-2,5-Dimethylpiperazin (10mol%).

Sowohl das Zusammenspiel als auch die Anordnung der funktionellen Gruppen, am Beispiel von L-His-L-Leu (**38**) und L-Leu-L-His (**37**) (Tabelle 3, Eintrag 8 und 9), die sich optimalerweise aus einer basischen und einer neutralen Einheit zusammensetzten, hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Selektivität. Prolin-basierte Beispiele in wässrigem Reaktionsmedium lieferten *Reiser et al.*<sup>28</sup> mit L-Pro- $\blacktriangle$ -L-Pro für Cyclohexanon (**31**), *Li et al.* mit L-Pro-L-Trp<sup>33</sup> für Aceton (**8**) und *Jiang et al.*<sup>24</sup> mit L-Pro-L-Phe-L-Phe-L-Phe-OMe für Hydroxyaceton als Ketokomponente (Tabelle 4).

**Tabelle 4.** Peptide in wässrigem Reaktionsmedium.

Eintrag	Katalysator	Zeit	Keton	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1 <sup>1</sup>	Pro- $\blacktriangle$ -Pro	24h	<b>31</b>	76	6 : 1	95	99
2 <sup>2</sup>	L-Val-L-Phe	1-4d	<b>31</b>	47	3 : 1	83	-
3 <sup>3</sup>	L-Pro-L-Trp	15h	<b>8</b>	94	-	85	-
4 <sup>4</sup>	L-Pro-L-Phe-L-Phe-L-Phe-OMe	3-4d	Hydroxyaceton	70	-	75	-

[1] aus Ref. 28; [2] aus Ref. 31; [3] aus Ref.33; [4] aus Ref. 24.



In Wasser versagten Aminosäuren vollständig (Tabelle 5). Wo hingegen L-Ala-Di- (**33**) und Tripeptide (**36**) sich als potente Katalysatoren erwiesen, was auf die Notwendigkeit einer höheren strukturellen Komplexität in Gegenwart von Wasser hindeutete (Eintrag 2 und 3). Die Zugabe von Pufferlösungen,  $\alpha$ -Cyclodextrin<sup>34</sup> oder von SDS beeinflussten die Selektivität von L-Val-L-Phe (**35**) nicht.<sup>31</sup> Weiterhin konnte der mögliche Zusammenhang zwischen kurzen Peptiden und der präbiotischen Synthese von chiralen Kohlehydraten dargelegt werden.

**Tabelle 5.** Ergebnisse der primären *N*-terminalen Peptide in Wasser.

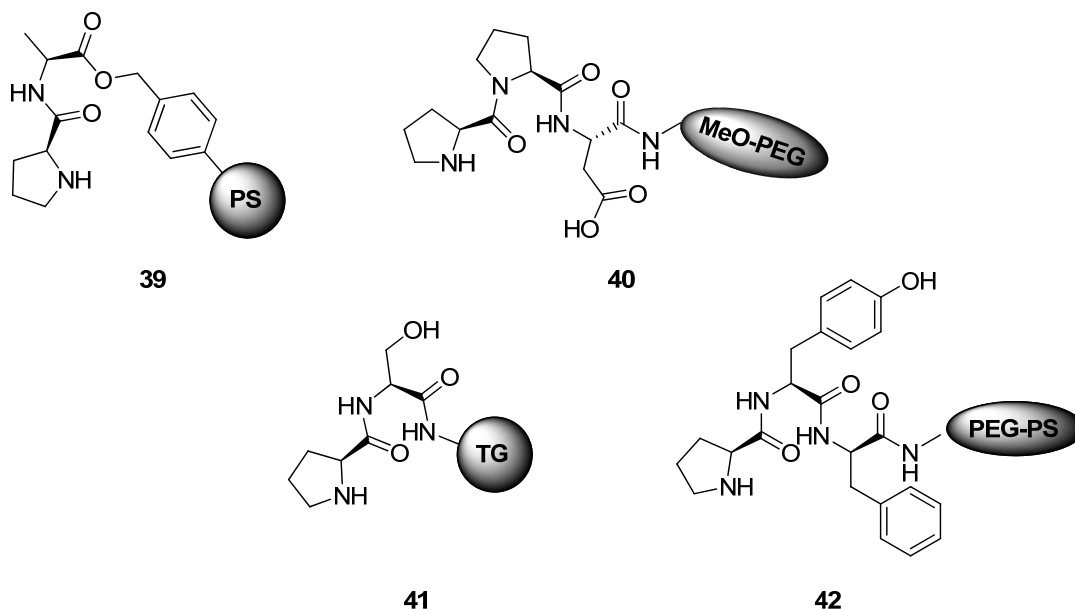
Eintrag	Katalysator	Keton	Zeit	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	ee (%)
1 <sup>1</sup>	L-Val	<b>31</b>	41h	20	1 : 1	< 5
2 <sup>1,2</sup>	L-Ala-L-Ala	<b>31</b>	1-4d	72	3 : 1	83
3 <sup>1</sup>	L-Ala-L-Ala-L-Ala	<b>31</b>	120h	42	2 : 1	75
4 <sup>1</sup>	L-Val-L-Phe	<b>31</b>	52h	47	3 : 1	83

[1] aus Ref. 31; [2] H<sub>2</sub>O-EtOH 1:1.

Um die gefundenen Katalysatoren recycelbar zu machen, wurden sie an unterschiedlichen Harze und andere Supports gebunden (Abbildung 7). *Wang et al.* benutzten Merrifield-Harze (Polystyrol – PS) als Basis für Di- und Tripeptide, wobei L-Pro-L-Ala-PS (**39**) die besten Resultate lieferte.<sup>35</sup> *Wennemers et al.* hingegen konnten ihr L-Pro-L-Pro-L-Asp-NH<sub>2</sub> (**40**) sowohl an MeOPEG, als auch an durch ionische Flüssigkeiten modifiziertes Kieselgel binden. Dieses Peptid litt durch die Immobilisierung kaum unter Leistungseinbußen und zeigte eine gute Wiederverwertbarkeit.<sup>36</sup>

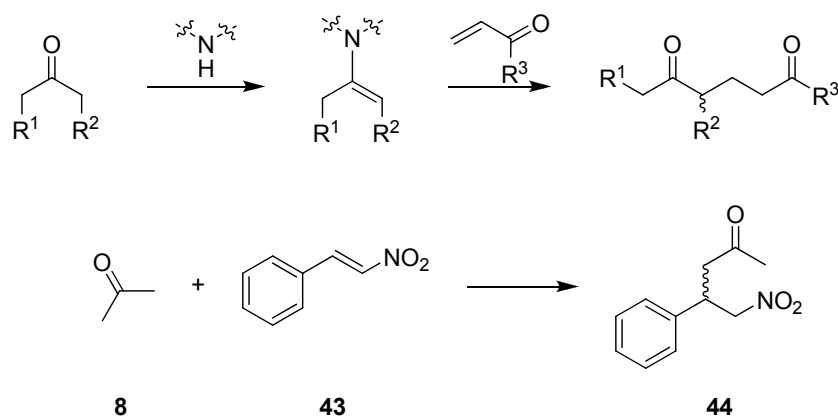
Tentagel<sup>TM</sup> (TG) wurde von *Davies et al.*<sup>37</sup> eingesetzt. Ihre Tripeptide lieferten ansprechende Ergebnisse in Aceton, waren jedoch unselektiv in Gegenwart von Wasser, wohingegen Dipeptide wie L-Pro-L-Ser-NH-TG (**41**) besser abschnitten. Polyethylenglycol gegraftetes Polystyrol (PEG-PS) wurde von *Kudo et al.*<sup>38</sup> eingesetzt. Sie fanden, dass Tripeptide des Typs L-Pro-L-Phe-L-Phe-PEG-PS oder D-Pro-L-Tyr-L-Phe-PEG-PS (**42**), die über eine Amidbindung an das Harz gebunden wurden, die Aldolreaktion in wässrigem Medium katalysierten. Eine Steigerung der Selektivitäten konnte der Zusatz von ZnCl<sub>2</sub> erbringen, was durch einen Übergangszustand mit zentralem Metallatom erklärt werden konnte.

Polystyrol wurde auch von *Pericás et al.* als Harz eingesetzt. Durch eine elegante 1,3-dipolare Cycloaddition konnte ein Hydroxyprolinderivat angebunden werden, welches neben einer sehr stabilen Bindung auch einen positiven Effekt auf die Selektivität des in Wasser aktiven und hochselektiven Katalysators hatte.<sup>39</sup>



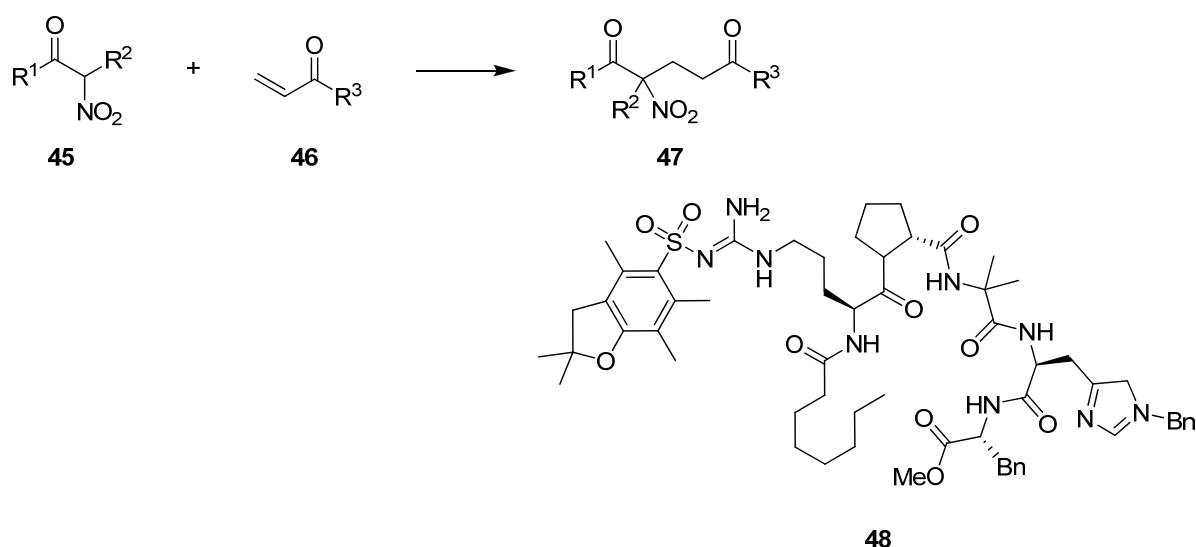
**Abbildung 7.** Übersicht über einige immobilisierte Katalysatoren.

Doch nicht nur in der Aldolreaktion wurden Peptide als Katalysatoren eingesetzt. Vor allem die *Michael*-Reaktion (Schema 7), die auf demselben Aktivierungsmechanismus durch ein sekundäres Amin beruht, wurde eingehend untersucht. *List*<sup>22</sup> veröffentlichte die ersten prolinbasierten Di- und Tripeptide für die Reaktion von Aceton (**8**) mit  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**). Wenngleich er nur geringe Selektivitäten erreichte, legte er den Grundstein für weitere Optimierungen.



**Schema 7.** Mechanismus der *Michael*-Reaktion allgemein (oben) und zwischen Aceton (**8**) und  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) (unten).

*Tsogoeva* und *Córdova* konnten mit ihren, schon in der Aldolreaktion erfolgreichen, Katalysatoren auch hier beachtliche Resultate erzielen und damit den Zugang zu enantioselektiv dargestellten 1,5-Dicarbonyl-Verbindungen ermöglichen. *Miller et al.* führten sehr erfolgreich Transferreaktionen mithilfe von Penta- und Octapeptiden aus einer Bibliothek durch. Das Strukturelement der turn-induzierenden Aminosäuren war entscheidend für die enantioselektive Acylierung unterschiedlichster Dirole und Kohlenhydrate, Aminoacyl- und Sulfinyltransfers und die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol.<sup>40</sup> Nach einer Screening- und Optimierungsphase wurde schließlich **48** für die selektive Addition von  $\alpha$ -NO<sub>2</sub>-Ketonen **45** an Michael-Systeme **46** gefunden (Schema 8).<sup>41</sup> Für die *Morita-Baylis-Hillman*-Reaktion konnten durch *Miller et al.* ebenfalls Katalysatoren entwickelt werden, wobei hier eine höhere Selektivität mit größerer Kettenlänge festgestellt werden konnte. Die besten Resultate gelangen mit Peptiden mit mehr als sieben Aminosäureeinheiten.<sup>42</sup>



**Schema 8.** Michael-Addition von  $\alpha$ -Nitrocarbonylen an 1,4-Systeme.

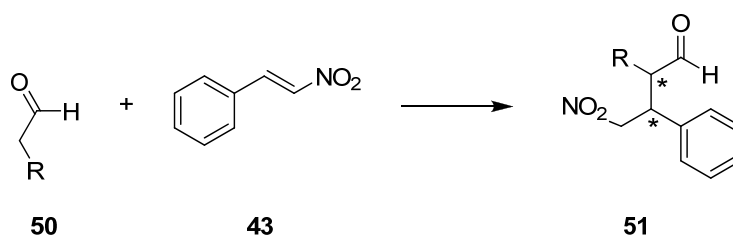
Doch auch weniger komplizierte und kleinere Peptide erwiesen sich in dieser Reaktion als potente Katalysatoren. So konnte *Córdova* mit L-Ala-L-Ala (**33**) und L-Ala-D-Ala (**34**), den vielversprechendsten unter neun untersuchten Dipeptiden, Reaktionen unterschiedlichster Ketone mit  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) und anderen Nitroderivaten, meist mit hohen Chemo- und Enantioselektivitäten von mehr als 90%ee, durchführen (Tabelle 6). Allerdings war die Wahl des besseren Katalysators vom Substrat abhängig und bedurfte hoher Mengen (30-45 mol%) und langer Reaktionszeiten. Das Alanin-Tripeptid (**36**) lieferte ein vergleichbares Resultat bei mehr als fünffacher Reaktionsdauer.<sup>43</sup>

**Tabelle 6.** Addition von Cyclohexanon (**31**) an  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**).

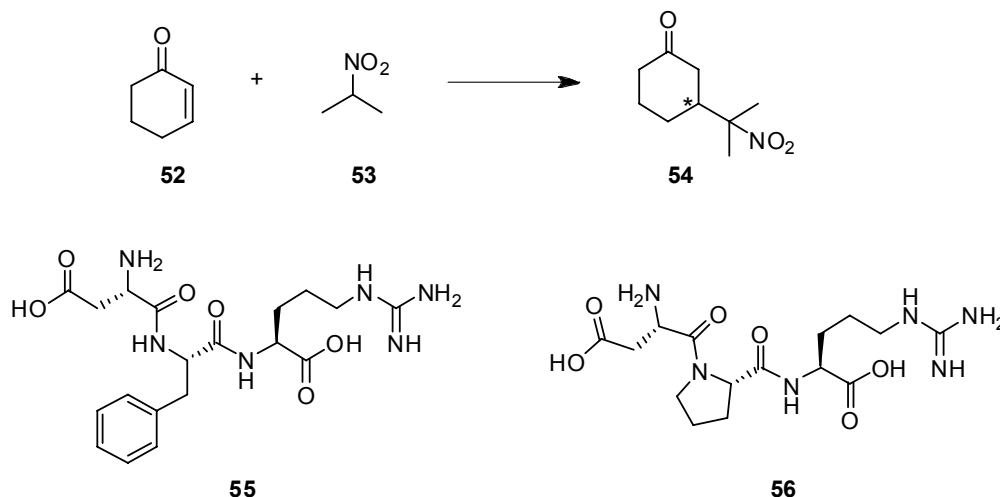
Eintrag	Katalysator		Zeit (h)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	ee (%)
1 <sup>1</sup>	L-Ala-L-Ala	( <b>33</b> )	28	55	12 : 1	84
2 <sup>1</sup>	L-Ala-D-Ala	( <b>34</b> )	30	58	24 : 1	94
3 <sup>1</sup>	L-Ala-L-Val	-	72 <sup>2</sup>	54	22 : 1	89
4 <sup>1</sup>	L-Ala-L-Ala-L-Ala	( <b>36</b> )	120	37	14 : 1	84

[1] aus Ref. 43; [2] bei 4°C.

Wennemers *et al.* trugen mit dem Tripeptid L-Pro-L-Pro-L-Asp (**28**) zur Addition von Aldehyden an **43** zu einer Erweiterung der Produkte auf  $\gamma$ -NO<sub>2</sub>-Aldehyde **51** (Schema 9). Bis dato ist es der aktivste und selektivste Katalysator für diesen Reaktionstyp.<sup>44</sup>

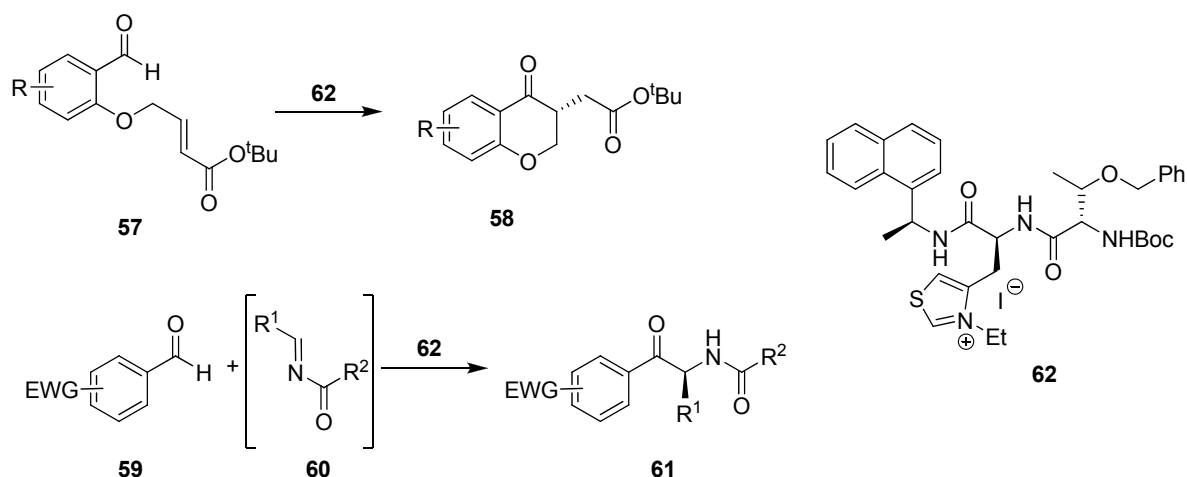
**Schema 9.** Allgemeine Reaktion von  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) mit Aldehyden zu  $\gamma$ -NO<sub>2</sub>-Aldehyden (**51**).

Der Addition von Nitroalkanen an ungesättigte cyclische 1,4-Verbindungen widmete sich Tsogoeva (Schema 10). Mit L-His-L-Leu (**38**) und L-Leu-L-His (**37**) wurde erneut der Einfluß chiraler Additive getestet. Die beste Kombination war **37** mit (1*R*,1*R*)-1,2-Diphenylethylendiamin als äquimolarem Zusatz. Man erreichte Ausbeuten von 85% und Selektivitäten bis zu 75%ee.

**Schema 10.** Reaktion von Nitroalkanen an  $\alpha,\beta$ -ungesättigte cyclische Verbindungen.

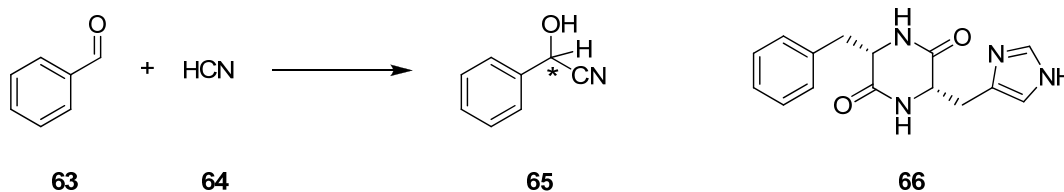
Eine Verbesserung konnte durch den Einsatz der Tripeptide L-Asp-L-Phe-L-Arg (**55**) und L-Asp-L-Pro-L-Arg (**56**) (Schema 10) und der *trans*-4-Aminoprolin-basierten Di- **25**, Tri- und Tetra-Peptide **26** in Gegenwart von *trans*-2,5-Dimethylpiperazin in unpolaren Lösungsmitteln wie CHCl<sub>3</sub> erreicht werden.<sup>45</sup> Beispiele mit verschiedenen Substraten mit moderaten bis guten Selektivitäten bis zu 88%ee wurden berichtet.

Für die intramolekulare *Stetter*-Cyclisierung von **57**, die über eine Zwischenstufe eines *N*-heterocyclischen Carbens<sup>46</sup> ablief, entwickelten *Miller et al.* einen Katalysator (**62**) auf Basis von Threonin und des nichtproteinogenen Thiazolylalanin (Taz). Man zeigte damit den Zugang zu diesem Reaktionstyp über peptidbasierte Katalysatoren auf. Nach diesem erfolgreichen ‚proof-of-principle‘ wurde eine asymmetrische Variante einer intermolekulare Kupplungsreaktion zwischen Aldehyden **59** und *N*-Acyliminen **60** entwickelt.<sup>47</sup>



**Schema 11.** *Stetter*-Reaktion (oben) und Kupplung zwischen Aldehyden **59** und *N*-Acylimin (unten).

Die von *Inoue* und *Oku* beschriebene Hydrocyanierung von Aldehyden<sup>48</sup> (Schema 12) und die darauf aufbauende asymmetrische organokatalytische Variante der *Strecker*-Reaktion von *Lipton*<sup>49</sup> (Schema 13) lieferten weitere Beispiele für peptidbasierte Organokatalyse. 1979 gelang es ersteren mit Hilfe von cyclischen Diketopiperazinen und 2,5-Dioxoketopiperazinen vom Typ **66** stereoselektiv Cyanwasserstoff (**64**) an Benzaldehyd (**63**) zu addieren (Schema 12). Ausgehend von den erzeugten Nitrilen **65** bot dieser Reaktionspfad nun einfachen Zugang zu chiralen 1,2-Aminoalkoholen und α-Hydroxycarbonsäuren.



**Schema 12.** Additionsreaktion von Cyanwasserstoff (**64**) an Benzaldehyd (**63**) nach *Inoue* und *Oku*.

Es konnte gezeigt werden (Tabelle 7), dass Histidin und lineare Dipeptide diese Reaktion zwar beschleunigten, aber es zu keiner Weitergabe der Stereoinformation kam. Cyclische Dipeptide wie *cyclo*-L-Ala-L-His und *cyclo*-D-Ala-L-His (Eintrag 3 und 4) erreichten eine geringe Stereoinduktion und Enantioselektivitäten kleiner als 10%.

**Tabelle 7.** Addition von Benzaldehyd (**63**) an HCN (**64**) (aus Ref. 48).

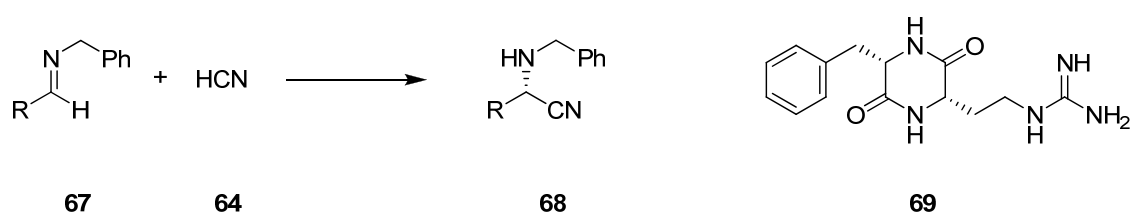
Eintrag	Katalysator	Temp (°C)	Zeit (h)	Umsatz (%)	ee (%)
1 <sup>1</sup>	L-His-OH	35	168	60	5
2	Cbz-L-Ala-L-His-OMe	35	3	80	rac
3	cyclo-L-Ala-L-His	35	47	50	10
4	cyclo-D-Ala-L-His	35	47	90	8
5 <sup>2</sup>	cyclo-L-Phe-L-His	35	0.5	40	90
6 <sup>3</sup>	cyclo-L-Phe-L-His	-20	8	97	97

[1] Benzol, HCN (1 äquiv.); [2] Benzol, HCN (1 äquiv.); [3] Toluol, HCN (2 äquiv.).

Erst die Cyclisierung von Phenylalanin und Histidin zum Diketopiperazin **66** lieferte einen hochselektiven Katalysator für diese Reaktion, der das bis dato eingesetzte Enzym Oxynitrilase<sup>50</sup> meist übertraf. Allerdings trat im Verlauf der Umsetzung eine Produktracemisierung auf, so dass **66** erst nach Optimierung der Reaktionsbedingungen (Eintrag 5 und 6) sowohl für aromatische als auch aliphatische Aldehyde eingesetzt werden konnte. Das Enantiomer **ent-66** dieses Katalysators lieferte, wie erwartet, auch das andere Produktenantiomer von **65**. Der Mechanismus<sup>51</sup> dieser Reaktion konnte jedoch noch nicht vollständig geklärt werden, aber man geht davon aus, dass sie in zweiter Ordnung in Bezug auf **66** verläuft.<sup>52</sup>

Diketopiperazine wurden ebenfalls in der *Mannich*-Reaktion eingesetzt.

Durch eine Variation des Ausgangssubstrates - ein Aldimin **67** anstatt des Aldehyds - konnten *Lipton et al.*<sup>49</sup> auf elegante Weise den Zugang zu 1,2-Diaminen und  $\alpha$ -Aminosäuren bieten (Schema 13). Bisher wurden für diese Reaktion - die *Strecker-Reaktion* - entweder chirale Auxiliare<sup>53</sup> in stöchiometrischer Menge oder asymmetrische metallorganische Katalysatoren<sup>54</sup> benötigt. Allerdings zeigte sich hier das von *Inoue* und *Oku* entwickelte **66** als ineffektiv. *Lipton* beschrieb durch Substitution der Histidin-Gruppe durch eine Guanidin-Seitenkette die Erhöhung der Basizität des Moleküls, was eine schnelle und selektive Umsetzung eines breiten Spektrums an Aldimininen durch **69** ermöglichte.



**Schema 13.** Organokatalytische Variante der *Strecker-Reaktion* nach *Lipton et al.*

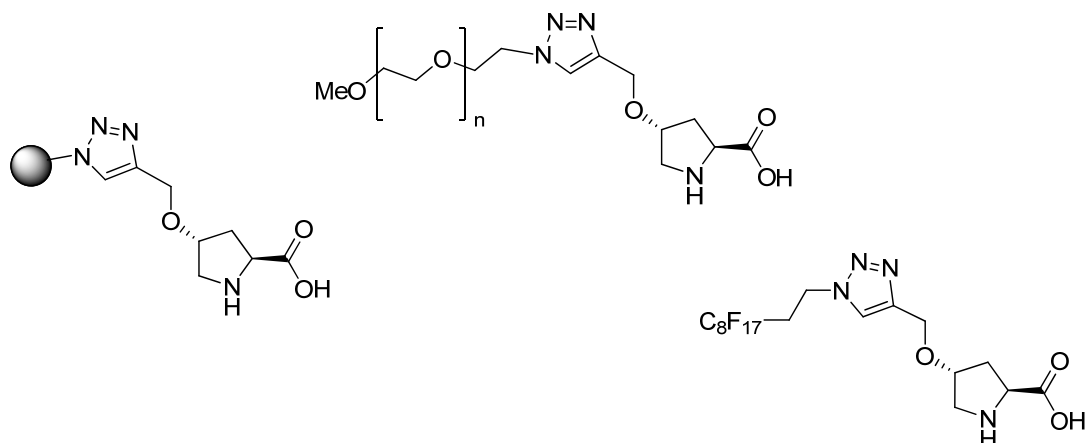
Man konnte feststellen (Tabelle 8), dass sich mit Benzaldehyd als Aldimin-Vorstufe (Eintrag 1) schon bei  $-25^{\circ}\text{C}$  fast perfekte Ergebnisse erreichen ließen. Für Chlor- und Methoxy-substituierte Aromaten musste die Reaktionstemperatur auf  $-75^{\circ}\text{C}$  gesenkt werden, um die Selektivität zu verbessern. Sehr elektronenarme und auch aliphatische Reste (Eintrag 4 und 5) zeigten kaum selektive Produktbildung. Weitere Untersuchungen durch *Kunz et al.* widerlegten sowohl die analytischen Daten von **66**, als auch die Eignung des Katalysators stereospezifische Reaktionen zu beschleunigen.<sup>55</sup> Thioharnstoffbasierte Katalysatoren waren in dieser Reaktion allerdings sehr erfolgreich.<sup>56</sup>

**Tabelle 8.** Umsetzung von Aldimininen zu  $\alpha$ -Aminonitrilen nach *Lipton*.<sup>49</sup>

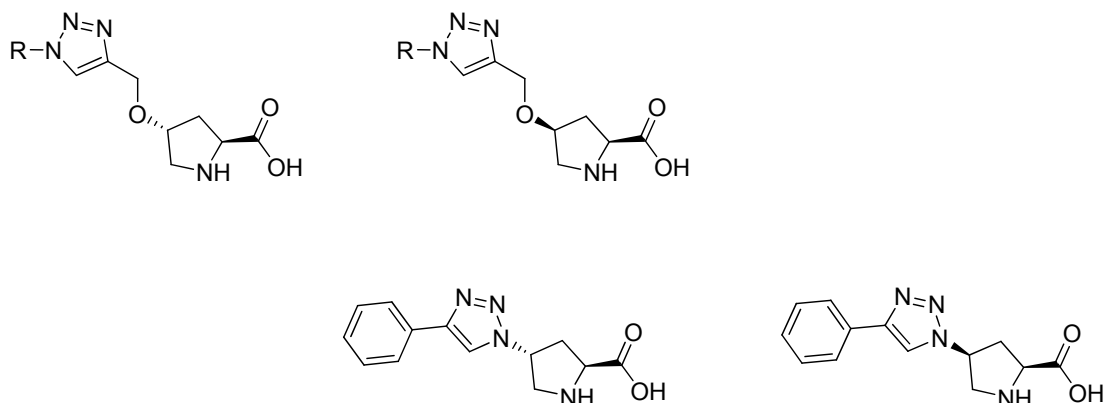
Eintrag	R=	Temp ( $^{\circ}\text{C}$ )	Ausbeute (%)	ee (%)
1	Ph	-25	97	>99
2	4-Cl-Ph	-75	94	>99
3	3-Cl-Ph	-75	80	>99
4	3-NO <sub>2</sub> -Ph	-75	71	<10
5	i-Pr	-75	81	<10

## Aufgabenstellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Möglichkeit untersucht Hydroxyprolin mittels 'Click'-Chemie an verschiedene heterogene und homogene Polymere und an eine Fluor-Kette zu binden, um sowohl die Wiederverwendbarkeit als auch den Einfluss dieser Modifikationen auf die Reaktivität und Selektivität in Aldolreaktionen zu testen.

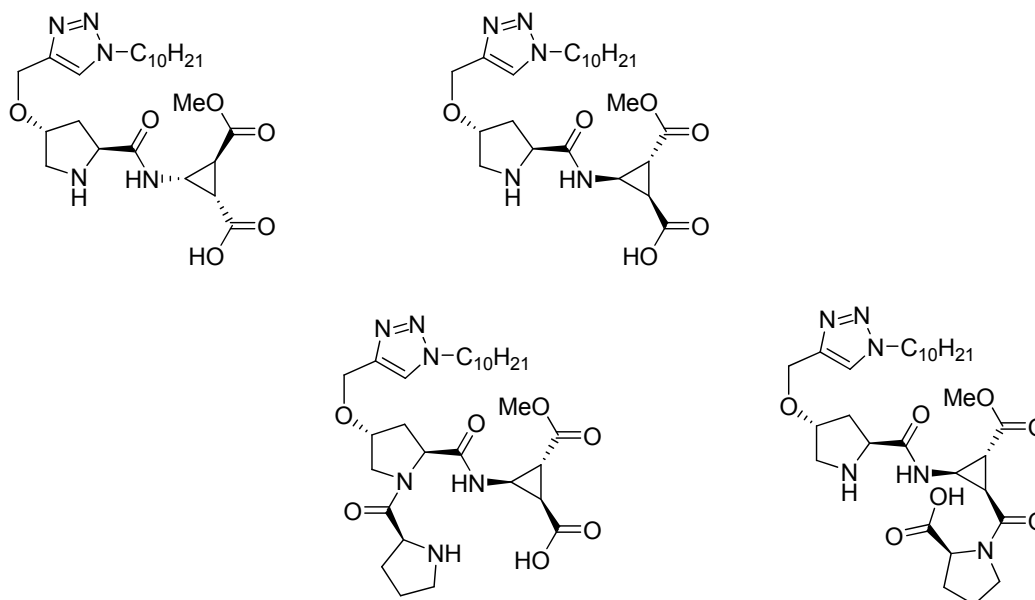


Weiterhin wurden sterisch anspruchsvolle Substituenten an die 4-Position des Hydroxyprolins geklickt, um die resultierenden Effekte dieser Veränderung zu beobachten. Ebenfalls wurde der Abstand des Triazol-Ringes vom Prolingerüst variiert.

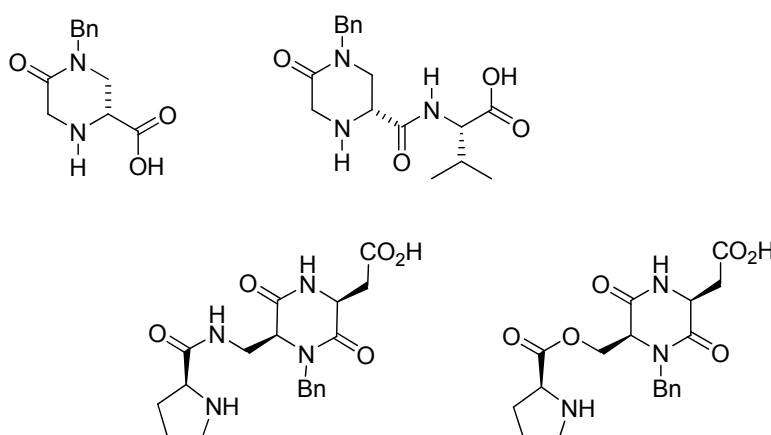




Abschließend wurden, in Analogie zu den Dipeptiden Pro-▲ und Pro-▼, aus der Diplomarbeit von *Zwicznagl* und den Tripeptiden des Typs Pro-▲-Pro und Pro-Pro-▼ von *D'Elia*, Derivate mit substituiertem Hydroxyprolin dargestellt und getestet.



Während eines Forschungsaufenthalts in der Arbeitsgruppe von *Prof. Umberto Piarulli* an der Università degli Studi dell'Insubria in Como wurden Piperazinoncarbonsäuren (PCA) und Derivate auf ihre organokatalytische Aktivität in Aldol- und *Mannich*- und *Michael*-Reaktionen untersucht.



## Referenzen Einleitung

---

- 1 Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.
- 2 Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- 3 Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, 7.
- 4 Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 9, 634.
- 5 Barbas, C. F. III.; Heine, A.; Zhong, G.; Hoffmann, T.; Gramatikova, S.; Bjoernstedt, R.; List, B.; Anderson, J.; Stura, E. A.; Wilson, I.; Lerner, R. A. *Science*, **1997**, 278, 2085.
- 6 a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C.F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.  
b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C.F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
- 7 Breslow, R. *Science* **1982**, 218, 532.
- 8 a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, J. H.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475.  
b) Hammar, P.; Córdova, A.; Himo, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 1617.
- 9 Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- 10 Seajad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 719.
- 11 a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.  
b) Jen, W. S.; Wiener, J. J. M.; MacMillan, D. M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- 12 a) Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 958. b) Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8669. c) Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734.
- 13 Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Sunden, H.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2005**, 4946.
- 14 Krattiger, P.; Kovasy, R.; Revell, J. D.; Ivan, S.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1101.
- 15 Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629.
- 16 Tsogoeva, S. B.; Jagtab, S. B.; Ardemasova, Z. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 989.
- 17 Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901.
- 18 Tang, Z.; Jiang, F.; Yu, L.-T.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5262.
- 19 a) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170.  
b) Sigmann, W. S.; Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1279.
- 20 Kofoed, J.; Nielsen, J.; Raymond, J.-L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2445.
- 21 Luppi, G.; Cozzi, P. G.; Monari, M.; Kaptein, B.; Broxtermann, Q. B.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7418.
- 22 Martin, H. J.; List, B. *Synlett* **2003**, 1901.
- 23 Szöllösi, G.; London, G.; Balaspiri, L.; Somlai, C.; Bartok, M. *Chirality* **2003**, 15, 90.
- 24 Tang, Z.; Yang, Z.-H.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2285.
- 25 Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z. M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 2215.
- 26 Krattiger, P.; McCarthy, C.; Pfaltz, A.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1722.
- 27 Hague, T. S.; Little, J. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6975.
- 28 D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3262.
- 29 Revell, J. D.; Wennemers, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8420.

- 
- 30 Córdova, A.; Zou, W.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Liao, W. W. *Chem. Commun.* **2005**, 3586.
- 31 Dziedzic, P.; Zou, W.; Háfren, J.; Córdova, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 38.
- 32 Córdova, A.; Zou, W.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Reyes, E.; Engqvist, M.; Xu, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5383.
- 33 Lei, M.; Shi, L.; Li, G.; Chen, S.; Fang, W.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7892.
- 34 Breslow, R.; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1997.
- 35 Yan, J.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, 13, 2065.
- 36 a) Aprile, C.; Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Marculescu, A. M.; Noto, R.; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Green Chem.* **2007**, 9, 1328. b) Revell, J. D.; Krattinger, P.; Gantenbein, D.; Wennemers, H. *Biopolymers (Peptide Science)* **2006**, 84, 105.
- 37 Andreae, M. R. M.; Davies, A. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2487.
- 38 Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8185.
- 39 Font, D.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4653.
- 40 a) Miller, S. J.; Copeland, G. T.; Papaioannou, N.; Horstmann, T. E.; Ruel, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1629. b) Lewis, C. A.; Sculimbrene, B. R.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3021. c) Griswold, K. S.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8869. d) Kayser-Bricker, K.-J.; Jordan, P. A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7015. e) Leman, L. J.; Weinberger, D. A.; Huang, Z.-Z.; Wilcoxon, K. M.; Ghadiri, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2959.
- 41 Linton, B. R.; Reutershan, M. H.; Aderman, C. M.; Richardson, E. A.; Brownell, K. R.; Ashley, C. W.; Evans, C. A.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1993.
- 42 a) Imbriglio, J. E.; Vasbinder, M. M.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3741. b) Vasbinder, M. M.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11450.
- 43 Xu, W.; Zou, W.; Sunden, H.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 418.
- 44 Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1871.
- 45 a) Tsogoeva, S. B.; Jagtab, S. B.; Ardemasova, Z. A.; Kalikhevich, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4014. b) Tsogoeva, S. B.; Jagtab, S. B. *Synlett* **2004**, 2624.
- 46 a) Breslow, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3719. b) Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231.
- 47 Mennen, S. M.; Gipson, J. D.; Kim, Y. R.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1654.
- 48 Oku, J.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1979**, 180, 1089.
- 49 Iyer, M. S.; Gigstad, K. M.; Namdev, N. D.; Lipton, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4910.
- 50 Becker, W.; Freund, H.; Pfeil, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1965**, 4, 1079.
- 51 a) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 181. b) Danda, H. *Synlett* **1991**, 236. c) Hogg, D. J. P.; North, M.; Stokoe, R. B.; Teasdale, W. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1553.
- 52 Shvo, Y.; Gal, M.; Becker, Y.; Elgavi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 911.
- 53 Williams, R. M. *Synthesis of optically active  $\alpha$ -aminoacids*, Pergamon Press, Oxford **1989**, 208.
- 54 Groger, H. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795.
- 55 Becker, C.; Hoben, C.; Schollmeyer, D.; Scherr, G.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1497.
- 56 Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10012.

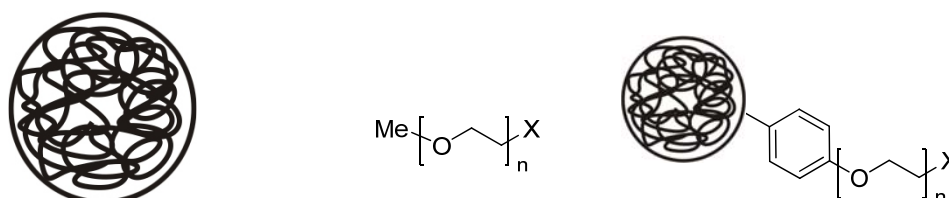


## B) Hauptteil

### 1. Allgemein

#### 1.1. Recycling von Katalysatoren

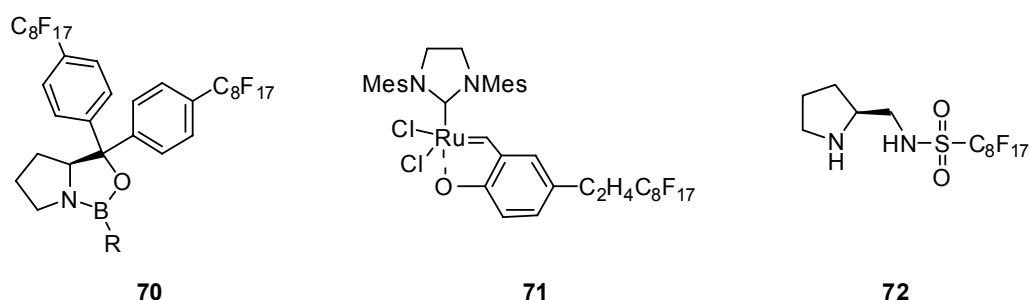
Um die teuren und oftmals aufwändig zu synthetisierenden Katalysatoren nicht bei jedem Einsatz zu verlieren, wurden Anstrengungen unternommen, diese recycelbar zu machen. Eine Möglichkeit stellte dabei die Extraktion und anschließende Reisolierung dar. Eleganter ist es, den Katalysator durch kovalente Bindung an ein leicht isolierbares Trägermaterial zu binden, welche dann abfiltriert, präzipitiert oder durch andere Möglichkeiten vom Reaktionsgemisch abgetrennt werden kann. Diese Träger können während der Reaktion sowohl homogen als auch heterogen vorliegen. Als bekannteste und am meisten verwendete Vertreter gelten Festphasen (wie Polystyrol Harze), MeOPEG und Tentagel, welches einen Hybrid aus beiden darstellt, da es eine mit MeOPEG ummantelte PS-Matrix ist. Der gebundene Katalysator nimmt somit auch die Löslichkeitseigenschaften des Polymers an.



**Abbildung 8.** PS-Harz (links), MeOPEG (mitte), Tentagel (rechts).

Eine weitere Möglichkeit zur Isolierung bietet die starke Fluor-Fluor-Wechselwirkung. Hierzu wird der Katalysator durch eine fluoriierte Seitengruppe modifiziert, wodurch sich dieser in fluorierten Lösungsmitteln löst. Durch flüssig-flüssig Extraktion, oder über Abtrennung durch eine fluoriierte Festphase, wie modifiziertes Kieselgel, kann das fluoriierte Katalysatormolekül von der restlichen Reaktionsmischung abgetrennt, zurückgewonnen und erneut eingesetzt werden.<sup>57</sup>

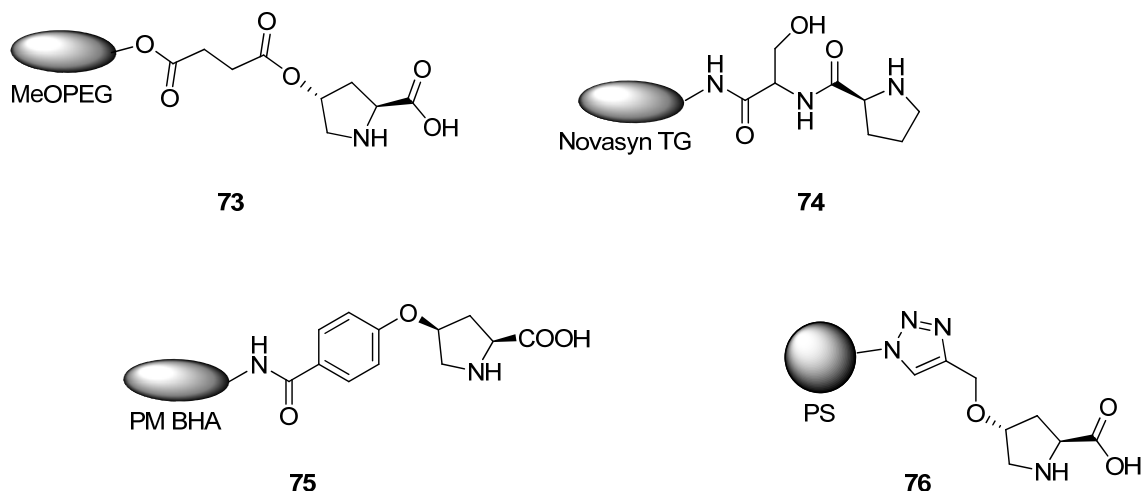
Soós und Kim konnten erfolgreich einen CBS-Katalysator **70** fluorieren und damit Ketone stereoselektiv reduzieren und Zinkorganyle an Aldehyde addieren (Abbildung 9).<sup>58</sup> Curran *et al.* berichteten von einem Grubbs-Hoveyda Katalysator **71** für die Alken-Metathese.<sup>59</sup> Hayashi *et al.* konnten mit **72** gute Resultate in der organokatalytischen Aldolreaktion erzielen.<sup>60</sup>



**Abbildung 9.** Fluorierte Katalysatoren von Soós und Kim, Curran und Hayashi.

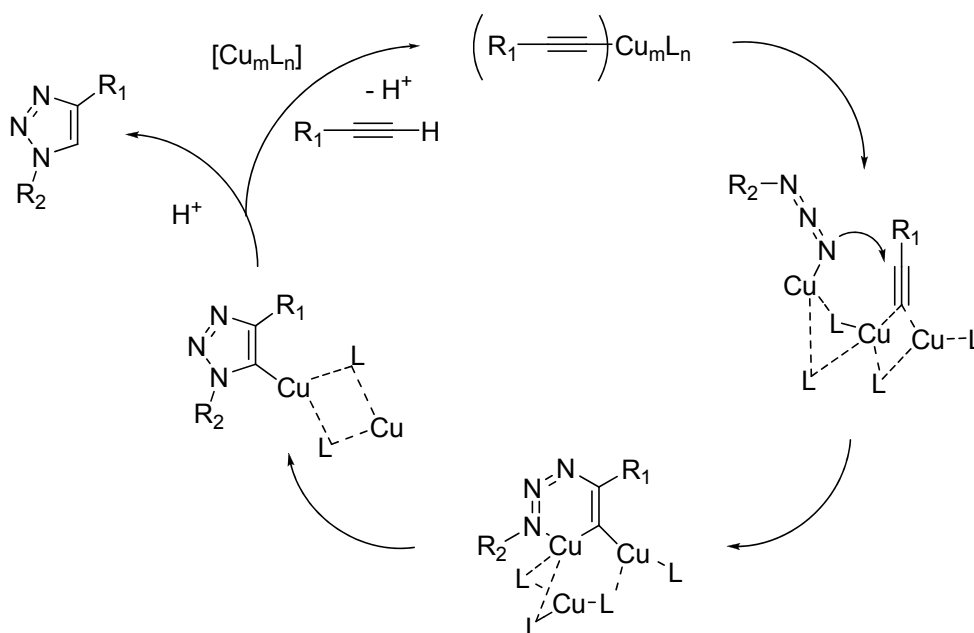
Alle diese Möglichkeiten haben ihre Vor- und Nachteile. So sind festphasengestützte Katalysatoren oftmals weniger reaktiv als ihre homogenen Gegenstücke. Auch leidet die Selektivität unter den sterischen Einflüssen des zusätzlichen Rückgrats. Vor allem Polystyrolharze benötigen polare Lösungsmittel um ein Quellen zu ermöglichen. Erst dies erlaubte den Zugang zum daran gebundenen Katalysator.

Sowohl die Auswahl des Harzes, als auch die der Bindungsmethode des gewünschten Moleküls spielt eine wichtige Rolle. Am Beispiel von Hydroxyprolin (**77**) und Prolin (**2**) konnten bereits vielfältige Kombinationen beobachtet werden (Abbildung 10). So wählten Celentano *et al.* bei **73** die Bildung eines Esters zur Verknüpfung von Katalysator mit dem MeOPEG-Rückgrat.<sup>61</sup> Allerdings schränkt die Labilität dieser Bindung gegenüber saurem und basischem Milieu ihre Anwendbarkeit ein. Amidbindungen, wie sie von Shen und Davies bei **74** und **75** eingesetzt wurden, waren stabiler.<sup>62</sup>



**Abbildung 10.** Varianten der Bindung von Hydroxyprolin (**77**) oder Prolin (**2**) an Harze.

Die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden mit Acetylenen,<sup>63</sup> auch unter dem Namen 'Click'-Reaktion bekannt, bietet eine einfache und stabile Möglichkeit der Verknüpfung von Katalysator und Support. Hierbei wird unter Cu(I)-Katalyse aus einem Alkin und einem Azid regiospezifisch ein 1,4-disubstituiertes 1,2,3-Triazol (Schema 14) geformt.<sup>64</sup> Die Breite der Anwendung und die hohe Ausbeute von mehr als 90% wurden von *Sharpless et al.* an einer Vielzahl von Substraten und unter unterschiedlichsten Reaktionsbedingungen bewiesen.<sup>65</sup> Mechanistische Untersuchungen hierzu führten *Meldal et al.* durch.<sup>66</sup> Für die Organokatalyse wurde sie erstmals von *Font et al.* mit **76** als Katalysator an Polystyrol eingesetzt.<sup>67</sup>



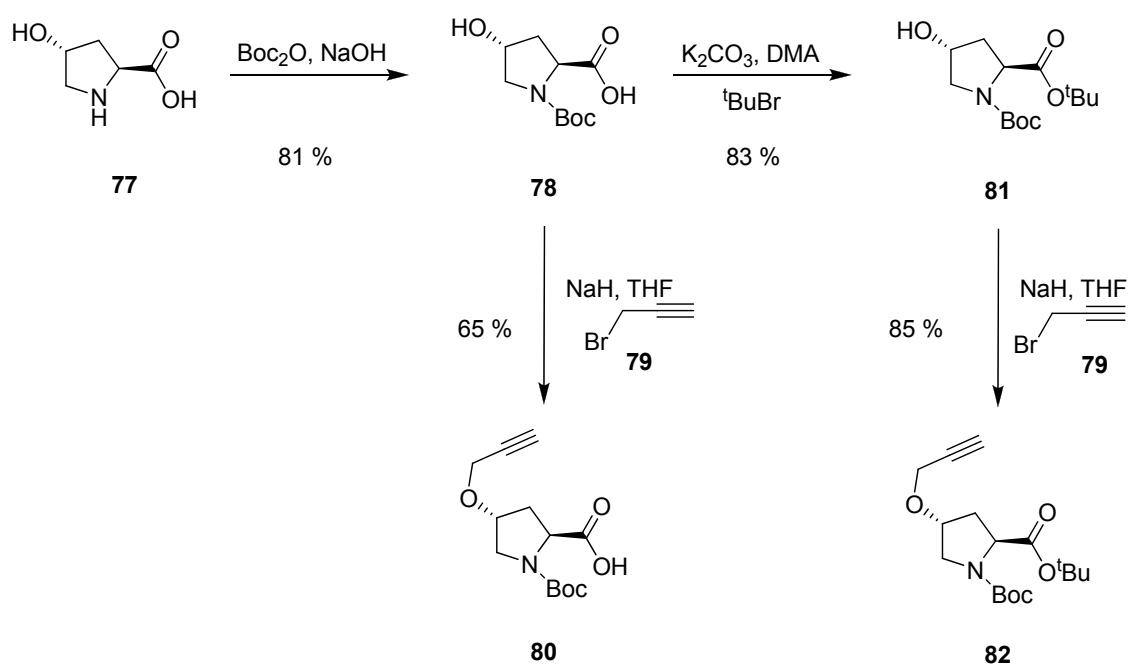
**Schema 14.** Mechanismus der 'Click'-Reaktion nach *Meldal*.

Aus den oben genannten Gründen wurde die 'Click'-Reaktion im Rahmen dieser Arbeit als Methode zur Verknüpfung des Katalysators mit dem Support ausgewählt.



## 1.2. Synthese von recycelbaren Hydroxyprolinderivaten

Die geplante Synthesestrategie zur Alkin-Funktionalisierung von *N*-Boc-*trans*-L-4-Hydroxyprolin (**78**) mit Propargylbromid (**79**) sah als ersten Schritt eine Boc-Schützung der sekundären Amin-Funktionalität vor, um eine Alkylierung dieser Position auszuschließen. Das geschützte Derivat **78** wurde anschließend mittels zwei Äquivalenten NaH deprotoniert und zum propargyliertem Hydroxyprolin **80** umgesetzt. Hierbei wurde keine Racemisierung in  $\alpha$ -Position der Aminosäure beobachtet. *Font et al.* publizierten eine Synthese für **82**, welche eine zusätzliche Schützung der Carbonsäure von **78** vorsieht.<sup>67</sup> Diese bietet den Vorteil, dass die Menge an eingesetztem NaH reduziert und die Racemisierungsgefahr noch weiter gesenkt wird. Untersuchungen des Drehwertes der Produkte lieferten jedoch keinen Hinweis hierauf.



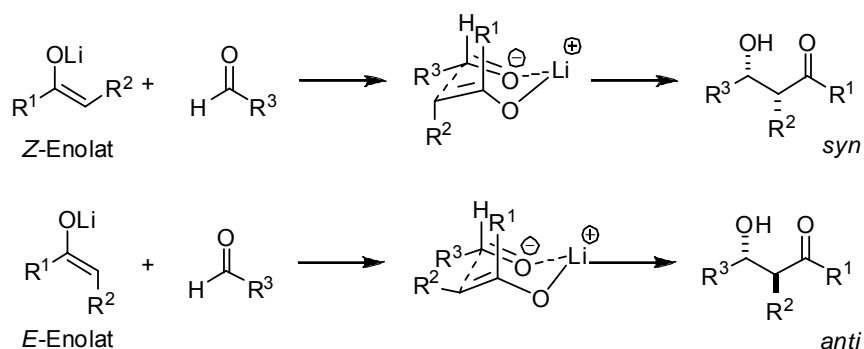
**Schema 15.** Synthesestrategien zur Alkylierung von *N*-Boc-*trans*-L-4-Hydroxyprolin (**78**).

Beide Synthesewege lieferten das gewünschte Produkt **80**, bzw. **82** in moderater Gesamtausbeute von ca. 60%.

### 1.3. Die Prolin-katalysierte Aldolreaktion

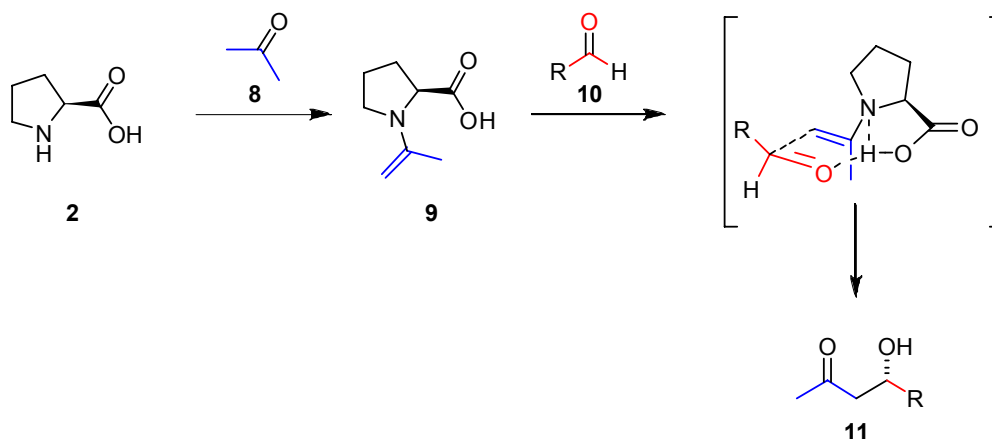
Die Aldoladdition ermöglicht die Knüpfung einer neuen C-C-Bindung durch den nukleophilen Angriff eines Enolats an die Carbonylgruppe eines Aldehyds oder Ketons (Schema 16). Es entstehen, vom Substrat abhängig, bis zu zwei neue Stereozentren. Hierbei die Konfiguration zu kontrollieren, ist eine große Herausforderung in der Naturstoffsynthese.<sup>68</sup> Allgemein gilt, dass Ketone die nukleophileren Enolate bilden und Aldehyde, im Vergleich zu Ketonen, die besseren Elektrophile darstellen. Deshalb wurde in der metallkatalytischen gemischten Aldoladdition zuerst das Enolat unter kinetischer Kontrolle vorgefertigt und danach der Aldehyd zugegeben, um der Entstehung unerwünschter Nebenprodukte durch Enolisierung des Aldehyds entgegenzuwirken.

Die Diastereoselektivität dieser Reaktionen kann durch einen *Zimmermann-Traxler* Übergangszustand erklärt werden.<sup>69</sup> Hierbei bildet sich mit dem *Z*-Enolat das *syn*-Produkt und mit dem *E*-Enolat das *anti*-Produkt.



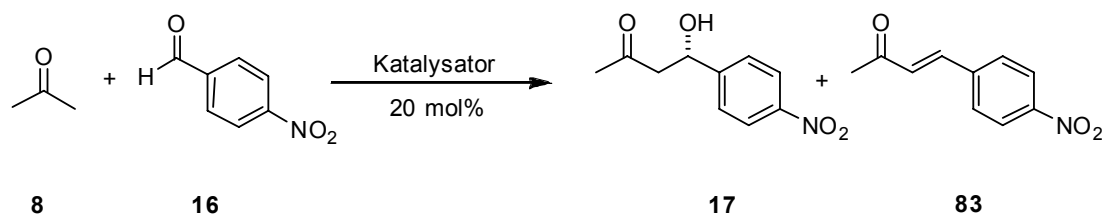
**Schema 16.** Diastereoselektivität einer Aldolreaktion.

Die Aktivierung im Falle der Reaktion mit L-Prolin (**2**) oder Prolinanaloga erfolgt über eine Enaminzwischenstufe **9** (Schema 17),<sup>70</sup> welche bevorzugt mit dem Keton gebildet wird, so dass eine Eintopfsynthese möglich war. Diese bifunktionalen Katalysatoren können, aufgrund ihrer sterisch gerichteten Wasserstoffbrückenbindung der Carbonsäure-Funktionalität, die zweite Komponente der Reaktion, den Aldehyd, in geeigneter Weise koordinieren, um eine selektive Umsetzung zu ermöglichen.



**Schema 17.** Prolin-katalysierte Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit Aldehyden.

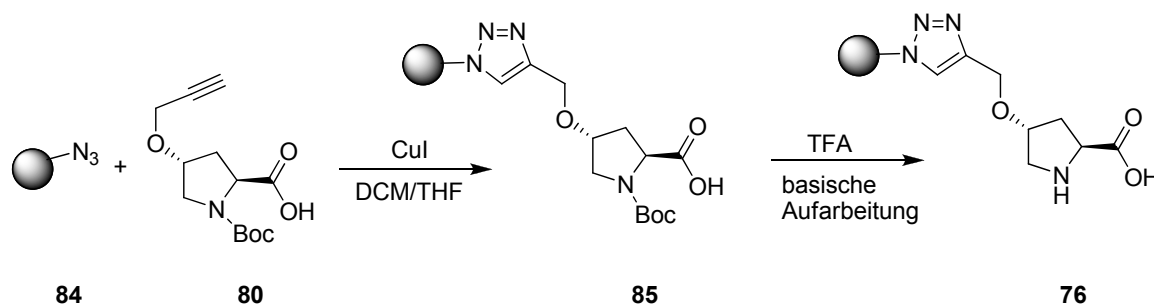
Die Untersuchung der Aldolreaktion war ein wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit. Als Modellreaktion wurde die Aldoladdition von Aceton (**8**) an 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) ausgewählt (Schema 18), später wurde zusätzlich das reaktivere Cyclohexanon (**31**) als Keton-Komponente gewählt, da sich auch zahlreiche Untersuchungen zu den unterschiedlichsten Variablen, wie Veränderungen des Lösungsmittels, der Edukte, der Temperatur, der Zusatzstoffe und des Katalysators für diese Substratkombination in der Literatur finden ließen.



**Schema 18.** Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

## 2. Merrifield-Polystyrol-Harz

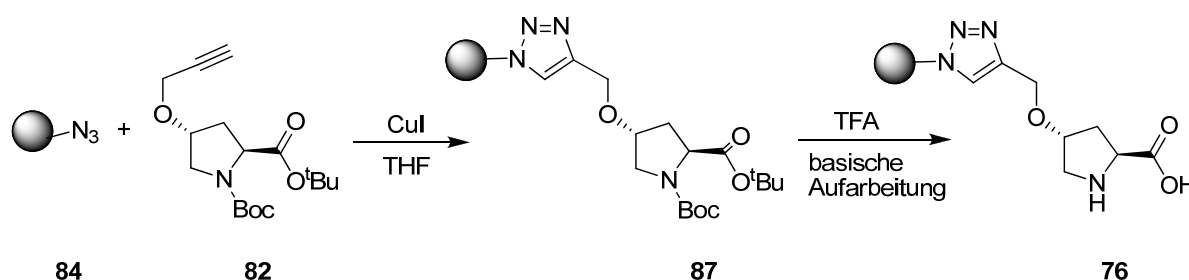
Das Merrifield-Harz ist ein ursprünglich für die Festphasenpeptidsynthese entwickeltes Polystyrolharz. Durch seine Robustheit stellte es eine gute Basis für die Anbringung von Katalysatoren dar. Für Azabis(oxazoline) und Bis(oxazoline) erwies sich dieses Harz bereits als geeignete Phase.<sup>71</sup> Azidfunktionalisiertes Polystyrolresin wurde als Trägersubstanz für den Katalysator **80** eingesetzt. Einschränkungen ergeben sich dadurch, dass das Polymer vor Reaktionen in einem geeigneten polaren und aprotischen Lösungsmittel quellen muss, um die funktionalisierten Gruppen zugänglich zu machen. Unpolare und protische Lösungsmittel können aus diesem Grund nicht eingesetzt werden. Mittels einer Cu(I)-katalysierten 'Click'-Reaktion von **80** an das in DMF gequollene Polymer kann das substituierte PS-**85** erhalten werden. IR-spektroskopische Aufnahmen von isoliertem **85** zeigten das Verschwinden des Azid-Peaks bei  $2100\text{ cm}^{-1}$  und deuteten somit eine vollständige Reaktion an.



**Schema 19.** 'Click'-Reaktion zur Darstellung des PS-gebundenen Hydroxyprolinderivats **85**.

Entschützung der Boc-Gruppe mittels TFA in DCM mit anschließendem mehrmaligem waschen mit  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NEt}_3$  in DCM, DCM und  $\text{Et}_2\text{O}$  sollte den salzfreien gebundenen Katalysator **76** ergeben. Eine Bestimmung des Loadings durch Elementaranalyse ergab keine übereinstimmenden Werte. Ebenfalls konnte in den Testkatalysen, der Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4- $\text{NO}_2$ -Benzaldehyd (**16**), das gewünschte Produkt nur in minimalen Ausbeuten und mit geringer Stereoinduktion erhalten werden. Anfangs wurde vermutet, dass die schlechte Performance auf die heterogene Reaktionsführung zurückzuführen war.

Zur gleichen Zeit gelang es *Font et al.* **76** zu synthetisieren und mit diesem Substrat sehr gute Katalyseergebnisse in wässrigem Medium zu erhalten.<sup>67</sup>



**Schema 20.** Syntheseweg von *Font et al.*

Da außer dem Lösungsmittel unveränderte Reaktionsbedingungen gewählt wurden, und es keinen Ansatzpunkt dafür gab, dass das Fehlen der C-terminalen Schutzgruppe einen Einfluss auf die Kupplungsreaktion gehabt hatte, musste in der Entschützungsstrategie und der anschließenden Aufarbeitung der Grund für die schlechte Reaktivität zu finden sein. Nach der Entschätzung mit TFA in DCM wurde der Versuch unternommen mit den Basen  $\text{NEt}_3$  und NaOH zu waschen, um das sekundäre Amin zu deprotonieren. NaOH als sehr starke Base hatte die schlechtere Selektivität zur Folge. Doch auch mit  $\text{NEt}_3$  konnten unter den gewählten Reaktionsbedingungen von DMF und Keton **8** als Lösungsmittelmischung nur schlechte Ausbeuten und Selektivitäten erreicht werden (Tabelle 9). Entschätzung durch HCl in EtOAc mit darauffolgender basischer Aufarbeitung lieferte ebenfalls keinen deutlich besseren Umsatz.

Alternativ wurde **80** vor der Verbindung mit dem Harz mittels HCl in EtOAc entschützt und das entstandene Hydrochlorid zur Kupplung eingesetzt, um einen Einfluss der Bedingungen der Entschätzung auf das Harz zu vermeiden. Nach einer abschließenden basischen Aufarbeitung wurde auch auf diesem Weg keine Verbesserung der Reaktivität bei moderater Selektivität von 56%ee erzielt (Eintrag 6).

**Tabelle 9.** Katalyseversuche mit dem dargestellten PS-Harz **76**.

Eintrag	Base	LM	Zeit (d)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	NEt <sub>3</sub>	DCM	3	22	rac
2	NEt <sub>3</sub>	DMF	2	12	rac
3	NEt <sub>3</sub>	DCM/DMF	2	5	n.b.
4 <sup>1</sup>	NEt <sub>3</sub>	DMF	7	26	48
5 <sup>1</sup>	NaOH	DMF	2	16	25
6 <sup>2</sup>	NEt <sub>3</sub>	DMF	1	18	56
7 <sup>3</sup>	-	THF	18h	85	97

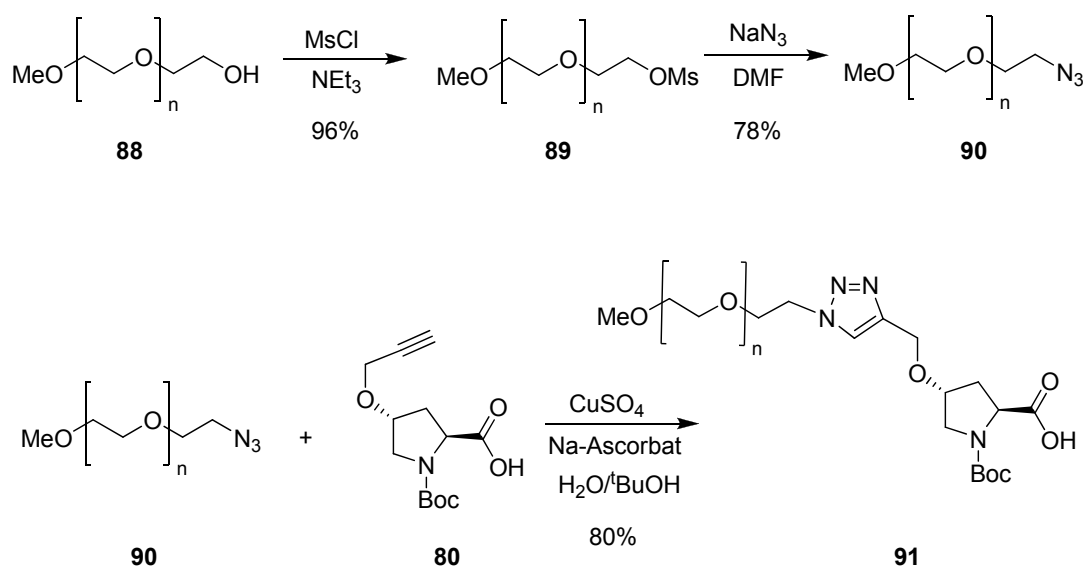
Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Aceton 0.5 mL, LM 2.5 mL, 10mol% Base; [1] Katalysator wurde vor dem Versuch mit Base gewaschen; [2] hier wurde entschütztes Hydroxyprolin 'geclickt'. [3] Ref. 67 mit Cyclohexanon (**31**) als Donor (*anti*-Diastereomer).

Es gelang nicht die Aldolreaktion mit diesem PS-gebundenen Katalysator **76** zu kontrollieren und zu optimieren. Da *Font et al.* bereits kaum mehr zu verbessernde Ergebnisse<sup>67</sup> lieferten (Eintrag 7) wurde dieser Teil des Projekts beendet.

### 3. Methoxypolyethylenglykol 5000 - MeOPEG 5000 Resin

#### 3.1. Allgemeines und Synthese

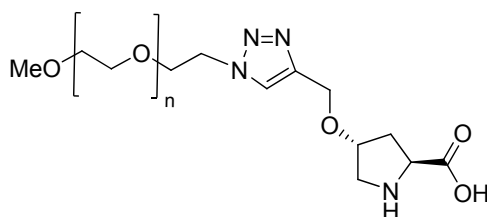
Parallel wurde MeOPEG 5000 als weiterer Support gewählt. Im Gegensatz zu Polystyrol bietet es den Vorteil, dass es in vielen organischen Lösungsmitteln, wie Dichlormethan, Methanol und Wasser löslich ist und somit den Katalysator besser für die Reaktion zur Verfügung stellen kann. Durch Ausfällen bei Zugabe unpolarer Lösungsmittel kann das Methoxypolyethylenglykol und der daran gebundene Katalysator zurückgewonnen werden. Das kommerziell erhältliche MeOPEG-OH (**88**) wurde zuerst mittels Mesylchlorid im Basischen fast quantitativ in das Mesylat **89** und anschließend mit  $\text{NaN}_3$  in guter Ausbeute zum gewünschten Azid **90** umgesetzt. Die Produktbildung von **91** durch die 'Click'-Reaktion konnte sowohl durch IR-Spektroskopie als auch durch  $^1\text{H}$ -NMR verfolgt werden.



**Schema 21.** Synthese des MeOPEG-Bausteins **90** mit darauffolgender 'Click'-Reaktion.

Mittels  $^1\text{H}$ -NMR konnte das Loading des Resins mit Hilfe des Triazol-Protons bei ppm 7.8, bzw. der Boc-Gruppe bei ppm 1.5 mit dem Methylethersignal des MeOPEGs bei ppm 3.3 bestimmt werden. Es ergab sich eine mittlere Belegung durch den Katalysator von 70%.

Die Entschützung erfolgte analog zum polystyrolgebundenen Katalysator **87** mittels TFA in DCM. Nach Entfernen der Säure am Hochvakuum wurde **92** (Abbildung 11) aus einer Mischung von NEt<sub>3</sub> in DCM durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O ausgefällt und getrocknet.

**92****Abbildung 11.** MeOPEG-'geclicktes' Hydroxyprolin **92**.

### 3.2. Organokatalytische Aldolreaktion

In der Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) wurde der gewonnene Katalysator **92** zuerst mit unterschiedlichen Lösungsmittelmischungen getestet. **8** schien als Donor zu unreaktiv zu sein, da sowohl in reinem Aceton, in einer Mischung mit CHCl<sub>3</sub> oder DMF, als auch in Verbindung mit Wasser nur sehr geringe Umsätze erreicht werden konnten (Tabelle 10, Eintrag 1 bis 5). Dennoch konnten, vor allem für 2-substituierte Aldehyde (Tabelle 10, Eintrag 6 und 7), vielversprechende Anfangsresultate in Bezug auf die Selektivität erreicht werden.

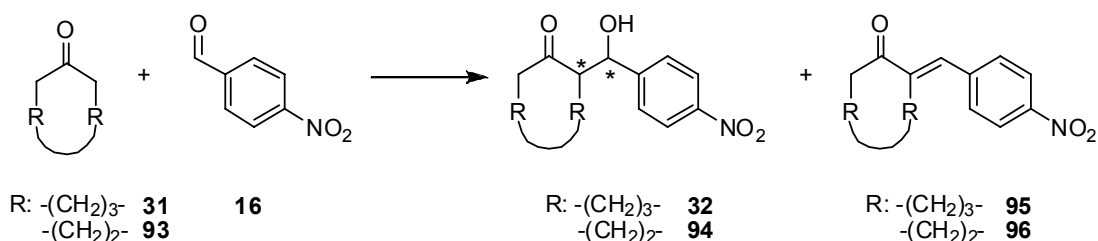
**Tabelle 10.** Screening der Reaktionsbedingungen für den MeOPEG-Katalysator **93**.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	LM	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	Aceton/H <sub>2</sub> O <sup>1</sup>	48	7	5
2	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> /Aceton <sup>2</sup>	24	66	35
3	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	DMF/Aceton <sup>2</sup>	24	22	78
4	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	DMF/H <sub>2</sub> O <sup>3</sup>	24	78	rac
5	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	Aceton	24	15	63
6	<b>92</b>	2-Br	Aceton/H <sub>2</sub> O <sup>1</sup>	48	18	80
7	<b>92</b>	2-Cl	Aceton/H <sub>2</sub> O <sup>1</sup>	48	21	78

Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, RT. [1] Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, [2] LM/Aceton 4:1, [3] DMF/H<sub>2</sub>O 1:1.



Bei der Wahl cyclischer Ketone konnte man beobachten, dass dieser homogene Katalysator bei Raumtemperatur in hohen Konzentrationen sehr reaktiv, aber unselektiv war (Tabelle 11, Eintrag 1 bis 3) und sich neben dem erwünschten Produkt **32** auch das Eliminierungsprodukt **95** in nicht zu vernachlässigender Menge bildete.



**Schema 22.** Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) mit Nebenprodukt **95**.

Der Zusatz von Wasser, der die Eliminierungsreaktion abschwächen sollte, hatte ebenfalls keinen Effekt. Deswegen wurde die Reaktionstemperatur auf 0°C gesenkt (Tabelle 11, Eintrag 3), was eine gute Ausbeute bei verlangsamter Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge hatte. Die sehr hohe molekulare Masse des Katalysators erforderte eine Verdünnung der Reaktionsmischung, da zu einem Ansatz von 76 mg Aldehyd **16** eine fast 5 mal so große Masse an **92** eingesetzt werden musste, was unweigerlich eine Erhöhung der Lösungsmittelmenge zur Folge hatte.

**Tabelle 11.** Cyclohexanon (**31**) und **16** in der Aldolreaktion mit MeOPEG-Katalysator **92**.

Eintrag	Katalysator	LM	Temp	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>92</b>	CHCl <sub>3</sub> /Keton	RT	87	1 : 1.4	13	0
2	<b>92</b>	Keton/H <sub>2</sub> O	RT	28	1 : 1.3	5	3
3	<b>92</b>	Keton/H <sub>2</sub> O	0°C	70	3 : 1	82	28
4	Prolin ( <b>2</b> )	Keton/H <sub>2</sub> O	RT	30	3 : 2	64	33

Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon/H<sub>2</sub>O 20:1, 24h.

Die Wiedergewinnung von **92** nach beendeter Reaktion gestaltete sich einfach, da durch Zugabe von Et<sub>2</sub>O zur Reaktionsmischung der Katalysator ausfiel, die Substrate aber in Lösung blieben und somit durch Filtration leicht abgetrennt werden konnten.

Recyclingexperimente in denen präzipitierter Katalysator **92-®** eingesetzt wurde, ergaben weiterhin ansprechende Ausbeuten und Selektivitäten (Tabelle 12, Eintrag 3 bis 5) für eine Bandbreite von Aldehyden. Hierbei wurde auch Cyclopentanon (**93**) als Donor eingesetzt. Die unreaktiveren Aldehyde ließen sich dabei schon bei Raumtemperatur mit dem sehr reaktiven **93** umsetzen.

**Tabelle 12.** Cyclopentanon (**93**) in der Aldolreaktion mit MeOPEG-Katalysator **92**.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	LM	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>92</b>	4-NO <sub>2</sub>	Keton/H <sub>2</sub> O	25	1 : 3	84	74
2	<b>92</b>	2-NO <sub>2</sub>	Keton/H <sub>2</sub> O	65	1 : 1.2	93	56
3	<b>92-®</b>	2-Br	Keton/H <sub>2</sub> O	60	1 : 2.2	94	47
4	<b>92-®</b>	2-Cl	Keton/H <sub>2</sub> O	26	1 : 2	95	50
5	<b>92-®</b>	4-CF <sub>3</sub>	Keton/H <sub>2</sub> O	45	3 : 2	93	75

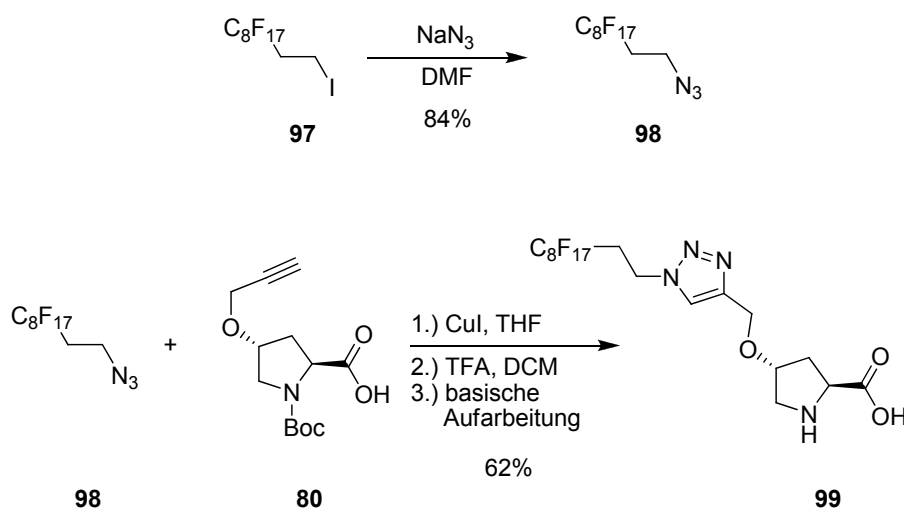
Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Cyclopentanon/H<sub>2</sub>O 20:1, 24h, RT.

## 4. Fluoriertes Hydroxyprolinderivat

### 4.1. Synthese

Eine weitere vielversprechende Recyclingmöglichkeit bietet die Fluor-Fluor-Extraktion. Die Synthese des Fluorrestes **98** erfolgte analog zu *Gheorge* und *Cuevas-Yañez*.<sup>72</sup> Das kommerziell erhältliche Heptadecafluoriododecan **97** wurde in einer Aceton/H<sub>2</sub>O-Mischung mit Natriumazid versetzt, welches als Nukleophil Iod substituiert. **98** wurde in einer 'Click'-Reaktion mit dem propargylierten *N*-Boc-*trans*-L-4-Hydroxyprolinderivat **80** umgesetzt.

Allerdings entstand **99** nach der Entschützung mittels TFA in DCM als ein weißer Feststoff in einer Gesamtausbeute von 62% über 3 Schritte. Dieser war sowohl in polaren als auch unpolaren Lösungsmitteln unlöslich. Die meisten fluorierten Lösungsmittel und auch Mischungen versagten als Lösungsmittel ebenfalls (Tabelle 18). Die Kombination der polaren zwitterionischen Komponente der Aminosäure und des unpolaren Fluorteils bedeutete für **99** orthogonale Löslichkeit.



**Schema 23.** Syntheschema des fluorierten Hydroxyprolinderivates **99**.

Das Produkt **99** konnte sowohl per Massenspektroskopie als auch durch Elementaranalyse nachgewiesen werden.

## 4.2. Organokatalytische Aldolreaktion

Katalysator **99** wurde in der Aldolreaktion zwischen Aceton (**8**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) getestet. Zuerst wurden die Lösungsmittel variiert. Hierbei stellte sich heraus, dass die Mischung Keton/Wasser 20:1 die besten Ergebnisse lieferte (Tabelle 13 und Tabelle 14). In polaren Lösungsmitteln, wie DMSO und Wasser wurde das Aldolprodukt **17** in schlechter Ausbeute und geringer bis moderater Selektivität gebildet (Tabelle 14).

**Tabelle 13.** Fluorierter Katalysator **99** in unterschiedlichen LM-Mischungen mit Aceton (**8**) als Donor.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	LM	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> /Keton	12	52
2	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	Keton/H <sub>2</sub> O	50	46
3	Prolin ( <b>2</b> ) <sup>1</sup>	4-NO <sub>2</sub>	Keton/H <sub>2</sub> O	52	72

Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, CHCl<sub>3</sub>/Keton 4:1, 24h, RT; [1] 10mol%.

Allerdings zeigte sich auch, dass der unlösliche Katalysator **99** in CHCl<sub>3</sub> eine deutlich schlechtere Ausbeute lieferte als das lösliche L-Prolin (**2**) (Tabelle 14, Eintrag 3). In der Keton/H<sub>2</sub>O-Mischung konnte ebenfalls nur eine deutlich geringere Reaktivität erreicht werden (Eintrag 6), da der Referenzversuch mit **2** bereits nach 24h abgebrochen wurde.

**Tabelle 14.** Katalysator **99** in unterschiedlichen LM-Mischungen und Cyclohexanon (**31**) als Donor.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	LM	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	DMSO	22	1 : 1.5	12	-63
2	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	5	1.2 : 1	46	27
3	L-Prolin ( <b>2</b> )	4-NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> / <b>31</b>	90	1.5 : 1	15	2
4	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	CHCl <sub>3</sub> / <b>31</b>	30	1 : 1	33	-5
5	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	<b>31</b> /H <sub>2</sub> O	30	2.2 : 1	88	52
6 <sup>1</sup>	L-Prolin ( <b>2</b> )	4-NO <sub>2</sub>	<b>31</b> /H <sub>2</sub> O	30	1.6 : 1	64	33

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 48h, RT; [1] 24h.

Recycling des fluorierten Moleküls gestaltete sich einfach, da es direkt aus der Reaktionsmischung abfiltriert werden konnte. Anschließend wurde es mit Methanol und DCM gewaschen, am Vakuum getrocknet und wieder eingesetzt. Hierbei zeigte sich eine Verbesserung der Selektivität beim zweiten und dritten Lauf im Vergleich zum ersten (Tabelle 15). Dies ist vermutlich auf anfangs noch vorhandene Spuren der Base  $\text{NEt}_3$  zurückzuführen, welche eine unselektive Nebenreaktion unterstützten.

**Tabelle 15.** Recyclingexperiment mit dem fluorierten Katalysator **99** zur Synthese von **32**.

Eintrag	Katalysator	Menge	Lauf	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>99</b>	10mol%	1	30	1.6 : 1	64	33
2	<b>99-®</b>	10mol%	2	24	1.6 : 1	82	61
3	<b>99-®</b>	10mol%	3	26	1.5 : 1	74	34
4	<b>99-®</b>	5mol%	3	29	1.8 : 1	87	46

Reaktionsbedingungen: 4- $\text{NO}_2$ -Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon/ $\text{H}_2\text{O}$  20:1, RT, 48h.

Eintrag 4 zeigt das Resultat eines Ansatzes mit bereits zweimal recyceltem **99**. Es wurden nur 5mol% an Katalysator eingesetzt. Die isolierte Ausbeute entspricht jedoch derjenigen, die mit der doppelten Menge an neuem **99** durchgeführt wurde (Eintrag 1). Dies legte den Schluss nahe, dass der Katalysator durch seine Löslichkeitseigenschaften nur in sehr geringen Mengen für die Reaktion zur Verfügung stand.

Um diese Reaktion zu beschleunigen, standen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Das erste Mittel war die Erhöhung der Temperatur. Durch die Zuführung von externer Energie erhöht man die durchschnittliche kinetische Energie der Moleküle, was sich als Beschleunigung der Reaktion auswirken sollte.

Mit dem Wissen, dass dadurch die Eliminierung zum Nebenprodukt **95** vermehrt auftreten und auch die Selektivität gefährdet sein könnte, wurde die Temperatur in kleinen Intervallen von ca.  $10^\circ\text{C}$  angehoben, gleichzeitig aber die Reaktionsdauer auf 24h halbiert. Tabelle 16 zeigt, dass schon bei einer Temperatur von  $35^\circ\text{C}$  die Ausbeute bei gleichbleibender Selektivität stieg. Ein Optimum konnte bei  $45^\circ\text{C}$  gefunden werden (Eintrag 3). Hierbei wurde mit recyceltem **99-®** eine viermal so hohe Ausbeute, als bei Raumtemperatur (Tabelle 15, Eintrag 4) bei gleicher Selektivität, erreicht.

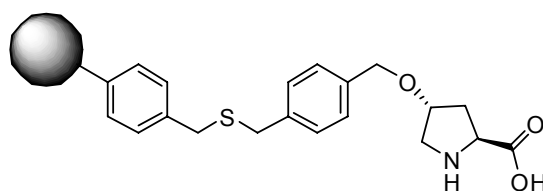
Wurde nun die Reaktion bei 60°C durchgeführt, so konnte eine starke Nebenproduktbildung beobachtet werden und das gewünschte Produkt **32** konnte auch nur noch in 22% Ausbeute und in fast racemischer Form isoliert werden. Die Umkehr der Diastereomerenverhältnisse in Eintrag 4 kann man dadurch erklären, dass das *anti*-**32** schneller eliminiert als das *syn*-**32** und somit bevorzugt abreagiert.

**Tabelle 16.** Einfluss der Temperatur auf die Reaktivität und Selektivität.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Temp	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1 <sup>1</sup>	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	RT	26	1.5 : 1	74	34
2	<b>99-®</b>	4-NO <sub>2</sub>	35°C	40	1.9 : 1	80	32
3	<b>99-®</b>	4-NO <sub>2</sub>	45°C	63	1.6 : 1	88	27
4	<b>99-®</b>	4-NO <sub>2</sub>	60°C	22	1 : 1.7	14	3

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon/H<sub>2</sub>O 20:1, 24h; [1] 48h.

*Noto et al.* beschrieben für ihr PS-basiertes Katalysatorsystem (Abbildung 12) sehr gute Ergebnisse unter den Bedingungen Keton/Wasser 2.6:1.<sup>73</sup> Analog zu diesen Resultaten wurde der Einfluss eines höheren Wasseranteils auf Katalysator **99** untersucht (Tabelle 17).



**100**

**Abbildung 12.** PS-gebundenes Hydroxyprolin nach *Noto*.

Es stellte sich heraus, dass durch eine Verfünffachung der Wassermenge (Tabelle 17, Eintrag 2) die gleiche Produktmenge und ähnliche Selektivitäten erreicht werden. Ein weiteres Erhöhen der Wassermenge führte zu einer deutlichen Steigerung der Diastereoselektivität auf 7:1 (Eintrag 3).

**Tabelle 17.** Einfluss des Wasseranteils auf die Reaktivität von **99**.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	31/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	20 : 1	26	1.5 : 1	82	40
2	<b>99</b> <sup>1</sup>	4-NO <sub>2</sub>	4 : 1	40	1 : 1.1	87	56
3	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	2.6 : 1	63	7 : 1	91	16

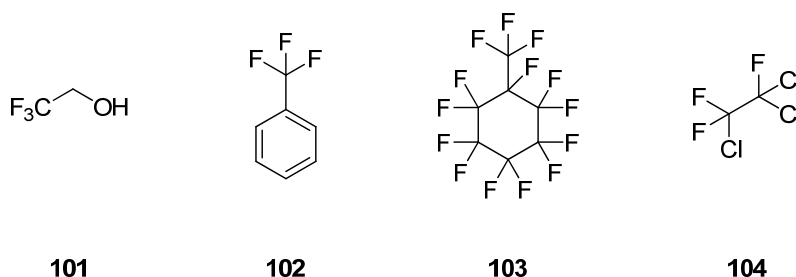
Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**), 24h; [1] 5mol%.

Neben Keton/Wasser Mischungen wurden ebenfalls fluoriierte Lösungsmittel getestet (Abbildung 13, Tabelle 18). Jedoch wurden weder in reinem 2,2,2-Trifluorethanol (**101**),  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol (**102**) noch Perfluormethylcyclohexan (**103**) die Ergebnisse der Keton/Wasser-Mischung (Eintrag 4) erreicht.

**Tabelle 18.** Effekt fluorierter Lösungsmittel.

Eintrag	LM	F-LM/31	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)	
1	2,2,2-Trifluorethanol	(101)	5 : 1	22	1 : 1.3	1	36
2	α,α,α-Trifluortoluol	(102)	5 : 1	11	1 : 1.5	34	33
3	Perfluormethylcyclohexan	(103)	5 : 1	14	1 : 1	44	5
4 <sup>1</sup>	-		0 : 4	40	1 : 1.1	87	56

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator **99**, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**), RT, 24h; [1] Keton/H<sub>2</sub>O 4:1.

**Abbildung 13.** Übersicht über die eingesetzten fluorierten Lösungsmittel.

Der Zusatz von Wasser zur Mischung von Cyclohexanon (**31**) und Aldehyd **16** zeigte in Gegenwart von zwei fluorierten Lösungsmitteln Effekte. Der Vergleich von Tabelle 18 und Tabelle 19 offenbarte bei 2,2,2-Trifluorethanol (**101**) (Eintrag 1) eine signifikante Steigerung der Ausbeute von 12% auf 92%, da eine klare einphasige Reaktionsmischung gebildet wurde, allerdings ohne jegliche Selektivität. Ein günstiger Effekt konnte in Perfluormethylcyclohexan (**103**) beobachtet werden. In der mehrphasigen trüben Suspension verdoppelte sich die Ausbeute fast, wobei die erhaltenen 24% noch viel Raum für Optimierungen ließen. Die sehr guten Enantioselektivitäten, von 94%*ee*, respektive 66%*ee* für das *anti*-, bzw. *syn*-Diastereomer, lieferten die bisher besten Resultate.

**Tabelle 19.** Fluorierte Lösungsmittel in Kombination mit Wasser.

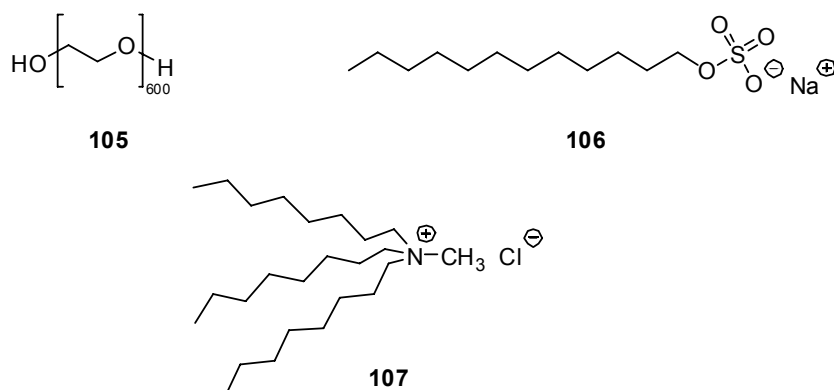
Eintrag	LM	LM/31/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	2,2,2-Trifluorethanol	( <b>101</b> ) 4 : 2.6 : 1	92	1 : 1.5	8	-5
2	$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluortoluol	( <b>102</b> ) 4 : 2.6 : 1	13	1 : 2.2	30	10
3	Perfluormethylcyclohexan	( <b>103</b> ) 4 : 2.6 : 1	24	3 : 1	94	66
4	1,1,2-Trichlortrifluorethan	( <b>104</b> ) 4 : 2.6 : 1	10	1.2 : 1	36	20
5	-	0 : 2.6 : 1.7	12	1.5 : 1	55	10

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator **99**, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**), RT, 24h.

Nun galt es die Ausbeute der Katalysereaktionen zu verbessern, ohne die Selektivitäten zu beeinflussen.

Der Zusatz von Phasentransferkatalysatoren (PTK) bietet eine weitere Möglichkeit die Reaktivität zu verbessern. PTKs haben die Fähigkeit, durch ihren sowohl polaren als auch unpolaren Charakter, zwischen flüssig-flüssig bzw. flüssig-fest Mischungen zu vermitteln. Dieses Prinzip sollte **99** unter den gegebenen Reaktionsbedingungen besser verfügbar machen. Es wurden Polyethylenglycol 600 (PEG 600) (**105**), Natriumdodecylsulfat (SDS) (**106**) und Adogen 464 (Methyltrioctylammoniumchlorid) (**107**) eingesetzt (Abbildung 14), womit auch die Bandbreite an ionischen (**106**, **107**) und nichtionischen (**105**) PTKs abgedeckt wurde.





**Abbildung 14.** Eingesetzte Phasentransferkatalysatoren.

Zuerst wurden Keton/Wasser-Mischungen mit den PTKs versetzt. Man konnte beobachten, dass nur die Zugabe von 20mol% Adogen 464 die Ausbeute von ca. 20% auf gute 72% steigerte (Tabelle 20, Eintrag 2). Allerdings wurde das Produkt **32** als Racemat gebildet. Ebenfalls war auch keine Diastereoselektivität mehr zu beobachten. SDS erhielt zwar die Enantioselektivität (Eintrag 3), aber es wurde keine deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur Blindreaktion (Eintrag 4) erzielt. Der Zusatz von PEG 600 führte zu schlechteren Resultaten als ohne PTK. Die Erhöhung des Wasseranteils auf 4:1 verschlechterte zwar die Aktivität der Reaktionssysteme, erhöhte aber deren Selektivität (Eintrag 5 und 6).

**Tabelle 20.** Effekt der Zugabe von Phasentransferkatalysatoren zu Keton/Wasser Mischungen.

Eintrag	PTK	Keton/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	PEG 600 ( <b>105</b> )	20 : 1	8	1 : 1.2	50	32
2	Adogen 464 ( <b>107</b> )	20 : 1	72	1 : 1.1	rac	rac
3 <sup>1</sup>	SDS ( <b>106</b> )	20 : 1	37	2.2 : 1	76	40
4 <sup>2</sup>	-	20 : 1	24	1.6 : 1	82	61
5	Adogen 464 ( <b>107</b> )	4 : 1	20	1 : 1.7	34	-4
6	SDS ( <b>106</b> )	4 : 1	16	1 : 1.1	76	68
7 <sup>3</sup>	-	4 : 1	26	1 : 1.1	87	56

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator **99**, 20mol% PTK, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**), 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**), RT, 24h; [1] 15mol% PTK; [2] 48h, [3] 5mol% Katalysator **99**.

Da sich nur durch Adogen 464 (**107**) eine Beschleunigung der Reaktion erreichen ließ, es aber zu keiner selektiven Reaktion mehr kam, wurde nun der Anteil dieses Phasentransferkatalysators auf 5mol% verringert (Eintrag 3), um eventuelle Nebenreaktionen, oder die Beeinflussung des Übergangszustandes durch die ionischen PTK-Moleküle zu unterdrücken (Tabelle 21). Die Selektivität der Vergleichsreaktion von 82%ee ohne PTK (Eintrag 2) konnte aber nicht erreicht werden. Ein höherer Wasseranteil (Eintrag 4) verbesserte die Selektivitäten auf moderate 58%ee.

Gleichzeitig wurden beide Systeme in Gegenwart von Perfluormethylcyclohexan (**103**) getestet (Eintrag 5 bis 9). Erst dadurch konnten die Ergebnisse in Gegenwart von Adogen 464 (**107**) auf ein vergleichbares Niveau gebracht werden. Eintrag 7 zeigt, dass die Durchmischung mittels eines Vortex-Genie® bei RT kaum bessere Resultate lieferte. Die Durchführung der Reaktion bei 40°C erbrachte 50% Ausbeute bei einer Diastereoselektivität von 3:1 mit 90%ee für das Hauptenantomer (*anti*), was eine Verdopplung der Reaktivität bedeutete.

**Tabelle 21.** Optimierung der PTK-beschleunigten Reaktionen.

Eintrag	PTK	F-LM/31/H <sub>2</sub> O	Temp	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	-	0 : 20 : 1	RT	27	3 : 2	82	40
2	-	0 : 20 : 1	45°C	63	3 : 2	88	27
3	Adogen 464 <sup>1</sup> ( <b>107</b> )	0 : 20 : 1	RT	21	2 : 2	34	rac
4	Adogen 464 <sup>2</sup> ( <b>107</b> )	0 : 10 : 1	RT	22	3 : 2	58	24
5	-	4 : 2.6 : 1	RT	24	4 : 1	90	50
6	Adogen 464 <sup>2</sup> ( <b>107</b> )	4 : 2.6 : 1	RT	24	5 : 2	87	56
7 <sup>3</sup>	Adogen 464 <sup>2</sup> ( <b>107</b> )	4 : 2.6 : 1	RT	26	5 : 1	92	30
8	Adogen 464 <sup>2</sup> ( <b>107</b> )	4 : 2.6 : 1	40°C	50	3 : 1	90	50
9	SDS <sup>4</sup> ( <b>106</b> )	4 : 2.6 : 1	40°C	34	5 : 2	92	52

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator **99**, PTK, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**), Perfluormethylcyclohexan (**103**) (falls eingesetzt), 24h; [1] 20mol% PTK; [2] 5mol% PTK, [3] Vortex-Genie® [4] 15mol% PTK.

SDS (**106**), das in der hohen Konzentration von 15-20mol% (Tabelle 20, Eintrag 3 und 6) keine negativen Auswirkungen auf die Selektivität zeigte, wurde ebenfalls unter diesen Bedingungen getestet (Tabelle 21, Eintrag 9), konnte aber die Reaktion nicht so stark beschleunigen wie Adogen 464 (**107**).

Alternativ zu den Untersuchungen mit Phasentransferkatalysatoren wurden andere Methoden zur besseren Durchmischung getestet. Nachdem bei klassischem Rühren beobachtet wurde, dass sich der heterogene Katalysator im Laufe der Reaktionszeit am oberen Rand des Lösungsmittelspiegels sammelte und somit nicht mehr in der Reaktionsmischung war, wurde die Verwendung eines Vortex-Mixers vom Typ Genie<sup>®</sup> eingeführt (Tabelle 13, Eintrag 7). Durch die Reaktionsführung in Eppendorf-Cups war ein geringes Lösungsmittelvolumen bei guter Durchmischung möglich. Allerdings konnten mit dieser Apparatur nur Versuche bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Um eine gute Durchmischung bei Temperaturen um 40°C zu ermöglichen, wurden diese Versuche in einem Ultraschallbad (Sonorex Super RK-255 H-R) durchgeführt (Tabelle 22, Eintrag 2 bis 7).

Es zeigte sich, wie erwartet, eine höhere Reaktivität bei gleichbleibender Selektivität. Die optimierten Bedingungen stellten sich als Lösungsmittelzusammensetzung Perfluormethylcyclohexan (**103**)/Keton/Wasser 4:2.6:1 bei 40°C im Ultraschallbad dar.

**Tabelle 22.** Untersuchungen des Einflusses des fluorierten Lösungsmittels und der wässrigen Phase auf die Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) im Ultraschallbad.

Eintrag	Katalysator	F-LM/Keton/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	Prolin ( <b>2</b> )	4 : 2.6 : 1	17	1 : 2	45	-4
2	<b>99</b>	0 : 2 : 5	44	1.8 : 1	76	-6
3	<b>99</b>	5 : 2 : 0	8	1 : 1	72	15
4	<b>99-®</b>	5 : 2 : 5	20	4 : 1	93	-8
5	<b>99</b>	4 : 2.6 : 1	74	5 : 1	94	16
6 <sup>1</sup>	<b>99</b>	4 : 2.6 : 1	33	3.3 : 1	94	18
7 <sup>1,2</sup>	<b>99</b>	4 : 2.6 : 1	36	3 : 1	91	-25

Reaktionsbedingungen: 5mol% Katalysator, Perfluormethylcyclohexan/Keton/dest. H<sub>2</sub>O 4:2.6:1; n(Keton)/n(Aldehyd) = 4.6:1; 24h, ca. 40°C; [1] Sonorex Digitech; [2] mit ges. NaCl-Lsg.

Hierbei wurde ebenfalls die Aktivität von L-Prolin (**2**) unter analogen Bedingungen getestet, das aber eine deutlich schlechtere Aktivität zeigte (Eintrag 1). Die Notwendigkeit des dreiphasigen Systems, das 94%ee für diese Aldolreaktion erreichte, zeigten Eintrag 2 und 3, da sowohl Keton **31** und fluoriertes Lösungsmittel **103** ohne Wasser, als auch Keton **31** und Wasser ohne **103** eine deutlich schlechtere Selektivität von ca. 75%ee zeigten (Tabelle 22, Eintrag 2 und 3). Das Ersetzen von destilliertem Wasser durch gesättigte NaCl-Lösung, was für *Saletta et al.* Verbesserungen brachte, erzielte in diesem System keinen Effekt (Eintrag 7).<sup>74</sup>

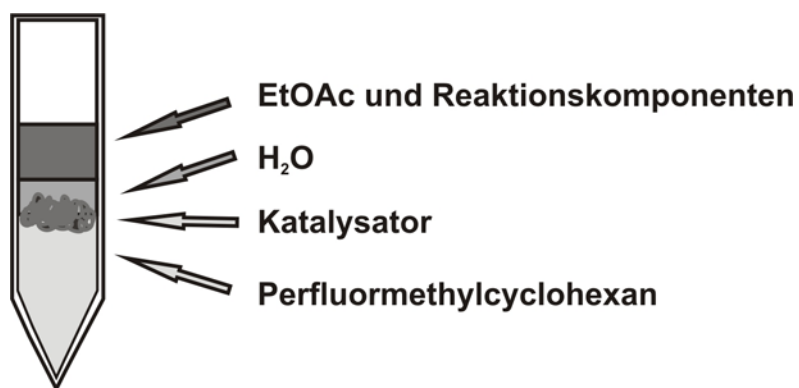
Versuche mit unterschiedlichen Aldehyden wurden ebenfalls durchgeführt. Tabelle 23 zeigt die erhaltenen Ergebnisse.

**Tabelle 23.** Verschiedene Aldehyde als Substrate für **99** mit **31**.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	<b>99</b>	4-NO <sub>2</sub>	74	5 : 1	94	16
2	<b>99</b>	2-NO <sub>2</sub>	18	36 : 1	92	-60
3	<b>99</b>	2-Br	<5	5 : 1	84	-28
4	<b>99</b>	2-Cl	<5	7.5 : 1	78	54

Reaktionsbedingungen: 5mol% Katalysator, Perfluormethylcyclohexan/Cyclohexanon (**31**)/dest. H<sub>2</sub>O 5:2.6:5; n(Keton)/n(Aldehyd) = 4.6:1; 24h, ca. 40°C, Sonorex Digitech.

Eine Rückgewinnung und Wiederverwertung des Katalysators war ebenfalls sehr einfach (Abbildung 15), da sich dieser in der Grenzschicht zwischen wässriger und fluorierter Phase sammelte. Mittels EtOAc konnten die Startmaterialien sowie die Produkte der Reaktion von der Fluor/Wasser-Phase abgetrennt werden.



**Abbildung 15.** Schema der Verteilung der Komponenten im dreiphasigen Reaktionsmedium.

Nach mehrmaligem Extrahieren mit EtOAc und abtrennen dieser organischen Phase, konnten die Keton- und die Aldehydkomponente zur verbliebenen Perfluormethylcyclohexan/Katalysator/Wasser-Phase erneut zugegeben und die Katalysereaktion gestartet werden.

Das reaktivere Cyclopentanon (**93**) wurde ebenfalls mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) unter den Bedingungen Keton/H<sub>2</sub>O 20:1 in Gegenwart des Katalysators **99** eingesetzt (Tabelle 24). Hierbei konnte wieder beobachtet werden, dass die Reaktion bei leicht erhöhten Temperaturen von 35°C (Eintrag 3) fast doppelt so schnell ablief, sich die Selektivität aber nicht verschlechterte. Analoge Zusammenhänge konnten bereits mit Cyclohexanon (**31**) festgestellt werden (Tabelle 16). Der flache Fünfring von **93** erwies sich hingegen für die Diastereoselektivität als anspruchsvoller als der sesselförmige Sechsring von **31**, was sich in dem gefundenen Verhältnis von maximal 2.2:1 widerspiegelte.

**Tabelle 24.** **99** in der Reaktion von Cyclopentanon (**93**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator	Keton/H <sub>2</sub> O	Temp (°C)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>99</b>	20 : 1	RT	53	1 : 1.5	84	60
2	<b>99</b>	20 : 1	RT	50	1 : 2.2	70	63
3	<b>99</b>	20 : 1	35	83	1 : 2.2	82	65

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, 24h.

Für 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) konnte in diesem Fall mit moderaten 84%*ee* das Hauptenantiomer ebenfalls nicht so selektiv gebildet werden. Dies liegt vermutlich an dem sterisch weniger greifbaren Fünfring von **93**.

Für die getesteten Substrate (Tabelle 25) konnten trotzdem gute bis sehr gute Selektivitäten von bis zu 95%*ee* erreicht werden. Für die eingesetzten elektronenarmen Aromaten konnten hierbei niedrige bis moderate Ausbeuten erreicht werden, wobei sich die *ortho*-Substitution (Eintrag 1 bis 4) wieder als besser für die Selektivität erwies als die *para*-substituierten Aldehyde (Eintrag 5 und 6). Wie auch schon für **31** als Substrat musste die Temperatur auf 45°C angehoben werden, um moderate Umsätze zu erzielen.

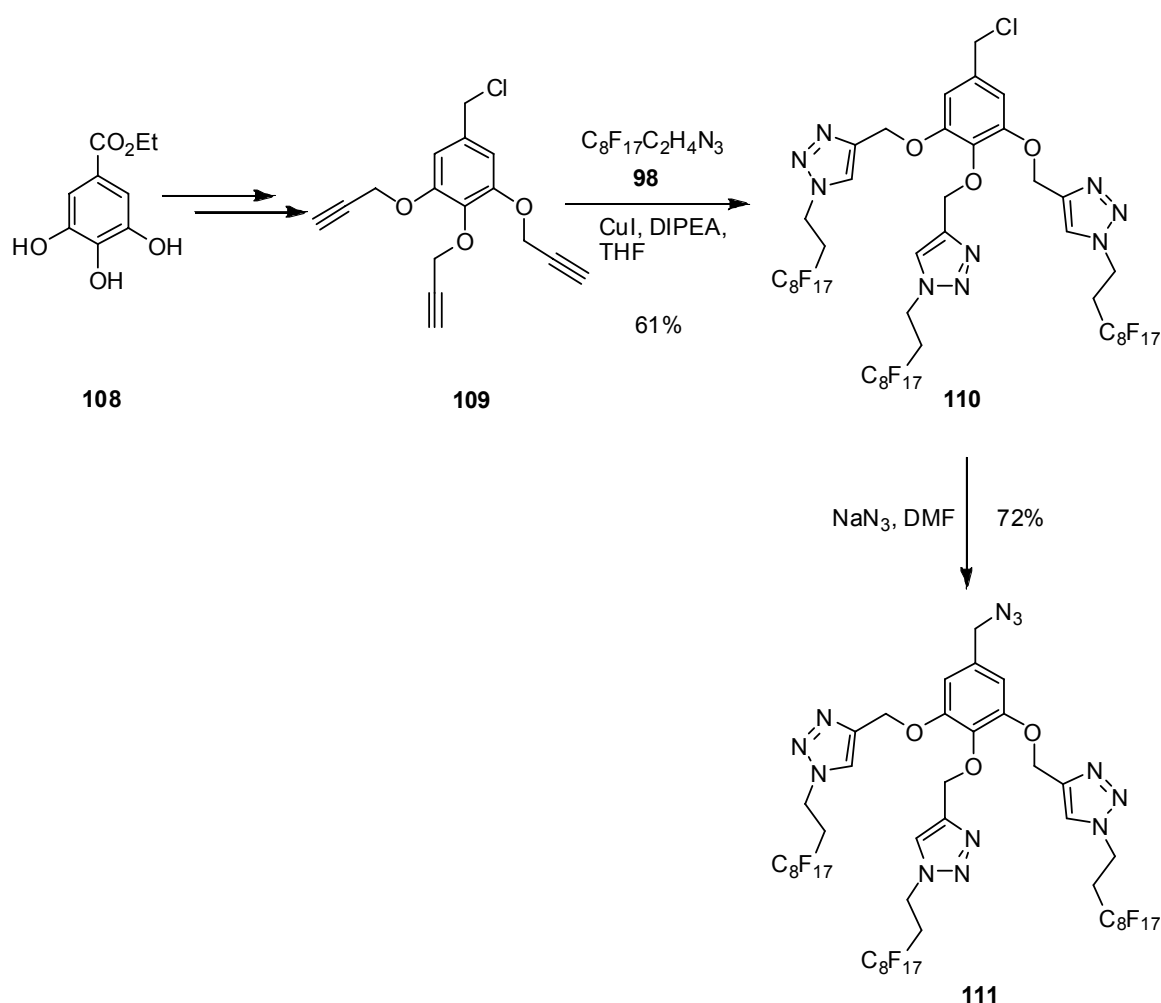
**Tabelle 25. 99** in der Reaktion von Cyclopentanon (**93**) mit unterschiedlichen Aldehyden.

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Temp (°C)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>99</b>	2-Br	RT	13	1 : 1.6	-10	93
2	<b>99</b>	2-Cl	RT	20	1 : 2	-10	95
3	<b>99</b>	2-Br	45	43	1 : 1.6	-10	93
4	<b>99</b>	2-Cl	45	58	1 : 2	-10	95
5	<b>99</b>	4-Br	45	35	1.3 : 1	87	12
6	<b>99</b>	4-Cl	45	58	1 : 1.4	70	18

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 24h.

## 5. Dreifach fluorierter Katalysator

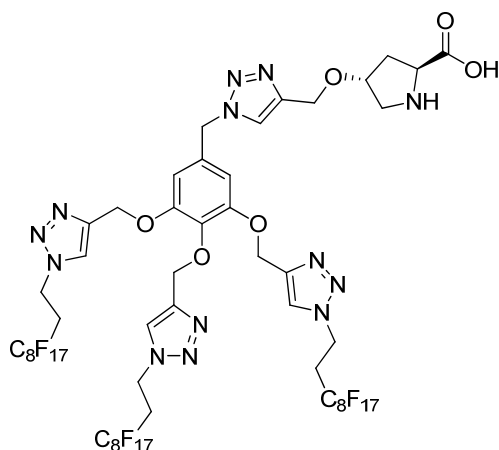
Da sich **99** als heterogener Katalysator erwies, der sowohl in organischen, als auch in fluorierten Lösungsmitteln unlöslich war, wurde die Anzahl der Fluorketten im Katalysatormolekül erhöht. Dies sollte die Affinität zu fluorierten und unpolaren Lösungsmitteln erhöhen. Einer Syntheseroute von Cuevas-Yañez und Gheorge folgend<sup>72</sup> wurde der Azid-Baustein **111** in wenigen Schritten aus kommerziell erhältlichem Ethyl-3,4,5-Trihydroxybenzoat (**108**) hergestellt.



**Schema 24.** Synthese des dreikettigen Fluorbausteins **111** nach Cuevas-Yañez und Gheorge.

Diese Komponente wurde nun in einer 'Click'-Reaktion mit **80** zusammengeführt. Nach Entschützen der Boc-Gruppe erhielt man den Katalysator **112** als weißen Feststoff (Abbildung 16), der sich, wie die einfache Variante **99**, in keinem Lösungsmittel löste. Durch Massenspektroskopie konnte das Produkt nachgewiesen werden, das

allerdings noch Spuren eines Nebenproduktes enthielt, welches ebenso unlöslich war und nicht erfolgreich abgetrennt werden konnte. Mit dieser Mischung wurden nun Testreaktionen unternommen, welche aber zu keinen vielversprechenden Ergebnissen führten.



112

**Abbildung 16.** Dreifachfluoriertes Katalysatormolekül **112**.

In der Aldolreaktion zwischen Cyclohexanon (**31**) und Cyclopentanon (**93**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) konnten in der 20:1 Keton/Wasser-Mischung, welche für ähnliche Katalysatoren optimierte Bedingungen waren, nur geringe Ausbeuten und niedrige Selektivitäten erreicht werden (Tabelle 26).

**Tabelle 26.** Katalyseergebnisse mit dem dreifachfluorierten Katalysator **112** im Vergleich zu **99**.

Eintrag	Katalysator	Keton	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>112</b>	Cyclohexanon ( <b>31</b> )	15	1 : 1.1	40	1
2	<b>99</b>	Cyclohexanon ( <b>31</b> )	26	1.5 : 1	82	40
3	<b>112</b>	Cyclopentanon ( <b>93</b> )	25	1 : 2.8	21	6
4	<b>99</b>	Cyclopentanon ( <b>93</b> )	53	1 : 1.5	84	60

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT.

Durch den heterogenen Charakter des Katalysators konnte die geringe Reaktivität erklärt werden. Die niedrigen Selektivitäten legten aber nahe, dass der nun sehr anspruchsvolle fluorierte Rest mit den drei raumgreifenden Ketten eine zu große sterische Hinderung für die Bildung eines definierten Übergangszustandes war.



## 6. Synthese von Hydroxyprolinderivaten

### 6.1. Allgemeines

Natürliches L-Prolin (**2**) erwies sich bereits als sehr effektiver Katalysator<sup>75</sup> und wurde durch Modifikationen selektiver und reaktiver gemacht (Abbildung 17). Die einfache Veresterung von natürlich vorkommendem<sup>76</sup> L-4-Hydroxyprolin (**77**) an der 4-Position zum Acetat durch *Notz et al.* erzielte Selektivitäten von 74%ee für die Reaktion von Aceton (**8**) mit **16**.<sup>77</sup> *Kokotos et al.* substituierten **77** durch sterisch anspruchsvolle Reste wie Campher-(10)-sulfonylchlorid zu **15**.<sup>78</sup> Dies hatte bereits einen außerordentlichen Effekt auf diese Prolinderivate, so konnten für die Reaktion von **8** mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 71% Ausbeute und 90%ee bestimmt werden. Im Vergleich dazu zeigte **2** 68% Ausbeute bei 76%ee. *Gu et al.* erzielten durch einen in 4-Position zweifach alkylierten Katalysator **114** Ergebnisse von 93% Ausbeute und 91%ee.<sup>79</sup> Problematisch bei diesen Beispielen war aber das Reaktionsmedium, da das toxische DMF und das sehr schwer flüchtige DMSO verwendet wurden. *Shoji et al.* erreichte mittels einfacher Substitution durch einen Silylether einen wasser-verträglichen Katalysator **115** für diese Aldolreaktion.<sup>80</sup> So konnte in einer Mischung von Keton/Wasser 2:1.3 ein 71%iger Umsatz mit 99%ee erlangt werden.

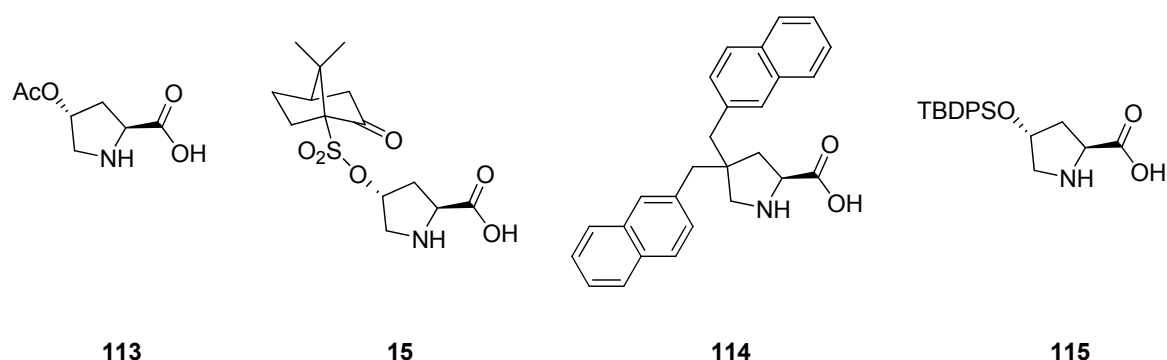
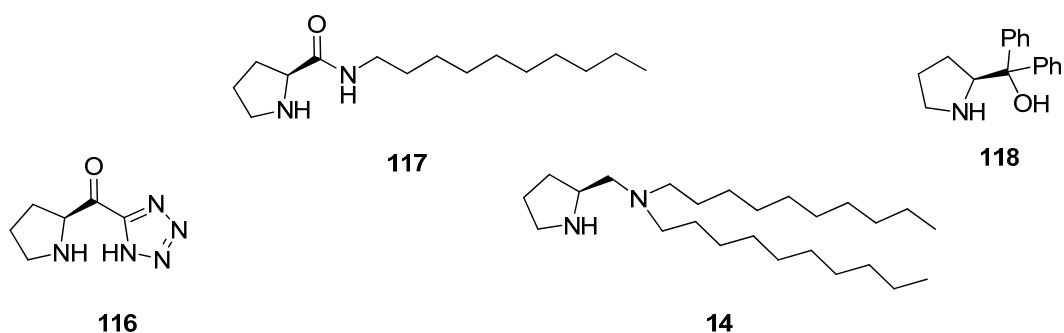


Abbildung 17. Entwickelte Hydroxyprolinderivate.

Einen anderen Ansatzpunkt für Modifikationen sah *Lattanzi* an der Carbonsäurefunktionalität. Durch Umsetzung in ein substituiertes Prolinolderivat **118**, konnte ein Katalysator für Epoxidierungen von  $\alpha,\beta$ -Enonen entwickelt werden.<sup>81</sup>

*Hayashi et al.* ersetzten die Carbonsäure durch ein Tetrazol zu **116**. Tetrazole werden in der Peptidchemie als Carbonsäureanaloge eingesetzt. Allerdings versagte dieser Katalysatortyp in Gegenwart von Wasser.<sup>60</sup> Die Effekte der Umsetzung dieser wichtigen funktionellen Gruppe zu einem Amid **117** oder einem sekundären Amin **14** wurden von *Barbas et al.* untersucht.<sup>82</sup>



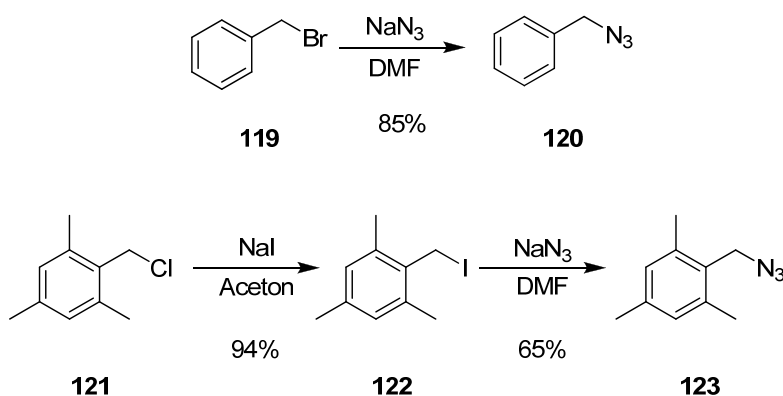
**Abbildung 18.** C-terminal modifizierte Prolinderivate von *Hayashi*, *Barbas* und *Lattanzi*.

Ausgehend von der Vielzahl der erfolgreichen Derivate wurde nun in Betracht gezogen, mittels der 'Click'-Chemie, die 4-Position durch sterisch und elektronisch verschiedene Substituenten zu modifizieren.

## 6.2. *trans*-L-4-Hydroxyprolin-Derivate

### 6.2.1 Synthese

Da die Katalysatorkomponente **80** bereits zur Verfügung stand, stellte die 'Click'-Chemie eine schnelle und einfache Art dar, diese mit Resten unterschiedlichen sterischen Anspruchs zu modifizieren. Das entsprechende Alkylhalogenid wurde zum Azid umgesetzt und dann in einem weiteren Schritt mit **80** 'geclickt' (Schema 14). Es wurden Benzyl- (**120**), Trimethylbenzyl- (**123**), Naphthyl-, und Decylazid synthetisiert (Schema 25).



**Schema 25.** Synthese der Azidkomponenten **120** (oben direkt) und **123** (Finkelstein Reaktion).

Diese Katalysatoren konnten in ansprechenden Ausbeuten synthetisiert werden. Die anschließende Entschützung mit TFA lieferte das Salz des Katalysatormoleküls in quantitativen Ausbeuten. Dadurch war es notwendig ein Äquivalent der schwachen Base  $\text{NEt}_3$  zur ersten Katalyse zuzugeben, um das protonierte Amin freizusetzen. Nach der Rückgewinnung des Katalysators durch Lyophilisierung konnte dieser ohne die Base und ohne Verlust der Aktivität wieder eingesetzt werden (Tabelle 27).

In Anlehnung an die Vorversuche, wurden die bekannten Lösungsmittelmischungen ausgetestet und es zeigte sich eine ähnliche Präferenz für die Mischung 20:1 Keton/Wasser, wie bei den harzgebundenen Katalysatoren.

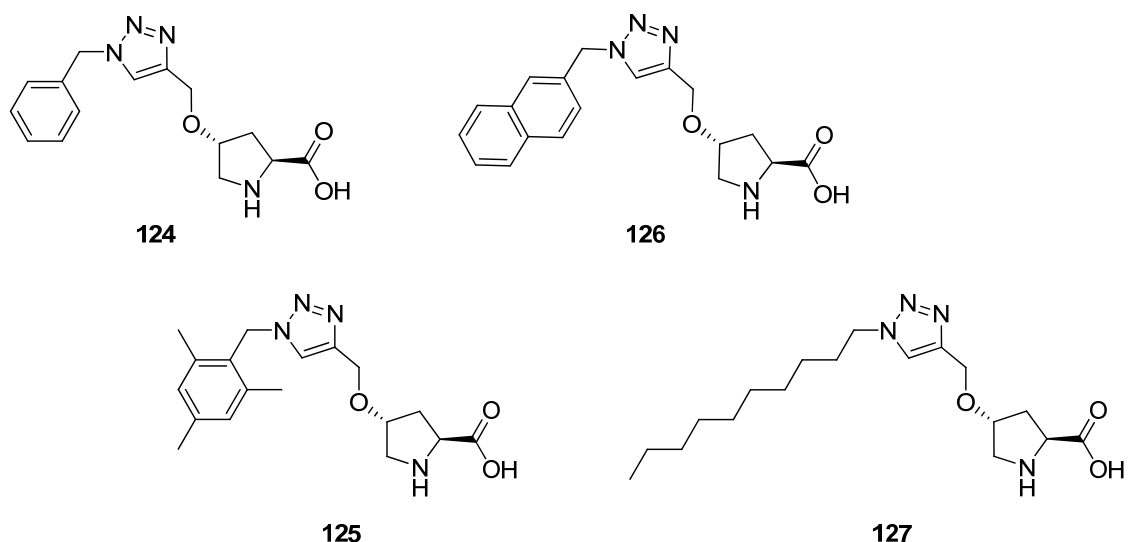


Abbildung 19. Synthetisierte homogene Katalysatoren.

### 6.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Um die besten Reaktionsbedingungen zu finden, wurde vorerst nur der Katalysator **124** eingesetzt. Im Vergleich zu Prolin (Eintrag 5) konnte für die Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) bei gleichen Bedingungen bereits eine höhere Ausbeute bei verminderter Reaktionszeit erreicht werden. *Font et al.* konnte mit **99** in wässrigem Medium ein Verhältnis der Diastereomere von 2:1 mit einer Selektivität von 83%*ee* für das *anti*-Produkt erhalten.<sup>67</sup>

Tabelle 27. Ergebnisse mit dem modifizierten Katalysator **124**.

Eintrag	Katalysator	Menge	Lauf	Zeit (h)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1 <sup>1</sup>	<b>124</b> -HCl	20mol%	1	24	91	1.6 : 1	95	74
2 <sup>1</sup>	<b>124</b> -HCl	10mol%	1	18	87	3.4 : 1	99	76
3	<b>124</b> -®	5mol%	2	48	85	2.4 : 1	95	44
4	<b>124</b> -®	8mol%	2	48	80	3.3 : 1	95	78
5	L-Prolin ( <b>2</b> )	10mol%	1	48	58	1.6 : 1	90	46

Reaktionsbedingung: Cyclohexanon (**31**) 2 mL, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT; [1] Zugabe von 1 äquiv. NEt<sub>3</sub>.

Da **124** als Hydrochlorid vorlag, musste beim ersten Einsatz ein Äquivalent an schwacher Base zugegeben werden (Eintrag 1 und 2). Nach Wiedergewinnung durch Lyophilisierung war dies bei **124**-® nicht mehr notwendig (Eintrag 3 und 4).

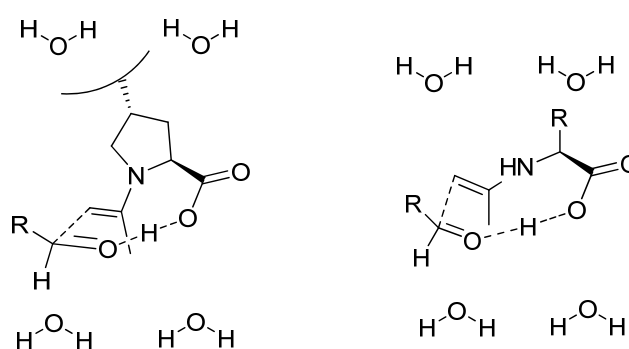
Eine Reduzierung der eingesetzten Katalysatormenge auf 5mol% wurde wegen der guten Reaktivität möglich. Der hohe Umsatz im Vergleich zu den gebundenen Systemen konnte durch die homogene Natur des Katalysators erklärt werden. Die Erhöhung der Konzentration an Wasser im Reaktionssystem, die bei **99** einen positiven Effekt bewirkte (Tabelle 28, Eintrag 2 und 3), hatte für die homogenen Moleküle einen nachteiligen Effekt. So wurde der Umsatz zwar auf 99% erhöht, aber das Produkt entstand als fast racemische Mischung.

**Tabelle 28.** Einfluss des Wasseranteils auf die Selektivität.

Eintrag	Katalysator	Keton/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>124</b>	20 : 1	90	3.4 : 1	99	76
2	<b>124</b>	10 : 1	99	1 : 1	1	-20
3	<b>124</b>	4 : 1	99	1 : 1.3	-2	-14

Reaktionsbedingung: 10mol% Katalysator **124**-HCl, Aldehyd 0.5 mmol, RT, 24h, 10mol% NEt<sub>3</sub>.

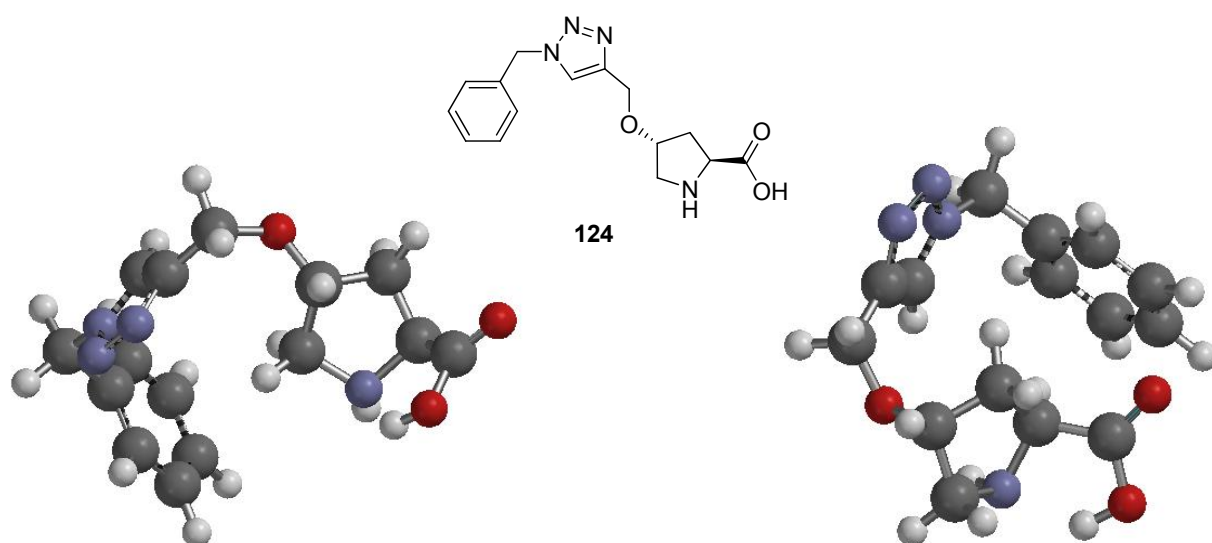
Wie aus Tabelle 28 ersichtlich war schon die Verdopplung des Wasservolumens von 5vol% auf ca. 10vol% ausreichend, um die Selektivität der Reaktion zu zerstören. Dies könnte man sich durch die zusätzlich in der Reaktionslösung vorhandenen Wassermoleküle erklären, die die Auflösung des durch Wasserstoffbrücken fixierten Übergangszustandes der Reaktion (Abbildung 20) verursachten.



**Abbildung 20.** Postulierter Übergangszustand mit substituierten Hydroxyprolinderivat (links) und primärer Aminosäure (rechts) in Gegenwart von Wasser.

Analog zu den Ergebnissen von Córdova<sup>83</sup> erwies sich für die untersuchten aminosäurebasierten Katalysatortypen ein zu hoher Anteil an Wasser als nachteilig, wohingegen Peptide, die die Möglichkeit besitzen eine größere Anzahl von H-Brücken auszubilden, wasserträglich waren.

In Anlehnung an die mechanistischen Untersuchungen von *List*, *Houk* und *Sun*,<sup>84</sup> wurde obiger Übergangszustand postuliert. Hierbei ist der Einfluss der Reste an der 4-Position ersichtlich, der eine größere Abschirmung der *Si*-Seite des chiralen Enamins bietet und somit die Konkurrenzreaktion, die durch die Annäherung des Aldehyds von dieser Seite eingeleitet wird, noch stärker unterbindet, was eine höhere Selektivität zur Folge haben sollte. Dies wurde auch durch Berechnungen mittels Spartan (Abbildung 21) bestätigt, welche für das benzylsubstituierte Hydroxyprolinderivat **124** eine deutliche Abschirmung des Raumes hinter dem Prolingerüst zeigten.



**Abbildung 21.** Berechnete Strukturen für **124** mit MMFF94 (Equilibrium Geometry – Ground state).

### 6.2.3 Organokatalytische Aldol-Reaktion

Nachdem die Reaktionsbedingungen mit **124** optimiert wurden, konnten die restlichen Katalysatoren **125**, **126** und **127** in Aldolreaktionen getestet und verglichen werden.

Das sowohl sterisch anspruchsvollere als auch reaktivere Keton **31** wurde zunächst eingesetzt. Tabelle 29 zeigt den direkten Vergleich mit L-Prolin (**2**) (Eintrag 1), das gegenüber den meisten dargestellten Katalysatoren schlechtere Reaktivitäten aufwies. So konnten nach 24h nur 30% an Produkt **32** isoliert werden. Das trimethylbenzyl-substituierte Derivat **125** (Eintrag 3) erreichte moderate Selektivitäten und Ausbeuten. Hingegen konnten **124**, **126**, und **127** durchgehend gute Ausbeuten von 65-85% und Selektivitäten von 92-99%*ee* für das Hauptdiastereomer liefern. Die höchste Diastereoselektivität konnte durch das naphthylsubstituierte **126** mit 6:1 erreicht werden.

**Tabelle 29.** *trans*-Hydroxyprolinderivate in der Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator		Keton/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	L-Prolin	( <b>2</b> )	20 : 1	30	2 : 1	88	52
2	Bn-Hyp	( <b>124</b> )	20 : 1	85	3 : 1	96	78
3	Trimethylbenzyl-Hyp	( <b>125</b> )	20 : 1	34	2 : 1	50	32
4	Naphthyl-Hyp	( <b>126</b> )	20 : 1	76	6 : 1	92	49
5	C <sub>10</sub> -Alkyl-Hyp	( <b>127</b> )	20 : 1	65	3 : 1	99	33

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, RT, 24h.

Für die Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) (Tabelle 30) konnten die 76%*ee* von Prolin (**2**) nur durch das alkylsubstituierte Hydroxyprolinderivat **127** erreicht werden (Eintrag 5). Allgemein konnte aber eine schlechtere Reaktivität der dargestellten Katalysatoren im System 20:1 Keton/H<sub>2</sub>O, gegenüber der von L-Prolin (**2**) in DMSO, beobachtet werden.

Der Aspekt der besseren Umweltverträglichkeit des gewählten Reaktionssystems rechtfertigte dennoch weitere Untersuchungen.

**Tabelle 30.** *trans*-Hydroxyprolinderivate in der Reaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator	Menge	Keton/H <sub>2</sub> O	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)	
1 <sup>1</sup>	L-Prolin	( <b>2</b> )	10mol%	20 : 1	24	68	76
2	Bn-Hyp	( <b>124</b> )	10mol%	20 : 1	24	40	58
3	Trimethylbenzyl-Hyp	( <b>125</b> )	10mol%	20 : 1	24	14	14
4	Naphthyl-Hyp	( <b>126</b> )	10mol%	20 : 1	24	16	64
5	C <sub>10</sub> -Alkyl-Hyp	( <b>127</b> )	10mol%	20 : 1	24	24	78

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, Aceton (**8**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, RT; [1] aus Ref. 77.

Für Cyclopentanon (Tabelle 31) konnten ebenfalls mit **124** (Eintrag 1) und **127** (Eintrag 4) die vielversprechendsten Resultate erhalten werden. Trotz der niedrigen Diastereoselektivität von 2:3 bzw. 1:3, die sich durch die hohe Reaktivität des Ketons und geringere sterische Differenzierbarkeit begründet, konnten hier Ausbeuten von mehr als 90% und Selektivitäten von 90 bis 94%ee erreicht werden. Cyclische Ketone bewiesen sich auch hier als die besseren Donoren.

**Tabelle 31.** *trans*-Hydroxyprolinderivate in der Reaktion von **93** mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator		Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	Bn-Hyp	( <b>124</b> )	95	2 : 3	91	76
2	Trimethylbenzyl-Hyp	( <b>125</b> )	60	2 : 5	23	16
3	Naphthyl-Hyp	( <b>126</b> )	88	1 : 2	85	84
4	C <sub>10</sub> -Alkyl-Hyp	( <b>127</b> )	97	1 : 3	94	80

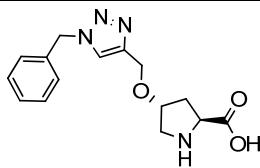
Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Cyclopentanon (**93**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, RT, 24h.

Um die ausgewählten Katalysatoren auf ihre Einsatzmöglichkeiten zu testen, wurden Katalysen mit verschiedenen Aldehyden durchgeführt.

Tabelle 32 zeigt das benzylazid-‘geclickte’ Derivat **124**. Man erkennt, dass 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd das beste Substrat in Bezug auf die Ausbeute darstellt und mit dem sich 87% **32** bei 90%ee für das *anti*-Diastereomer gewinnen ließen.



**Tabelle 32.** Katalysator **124** – Substrate der Aldolreaktion mit Cyclohexanon (**31**).

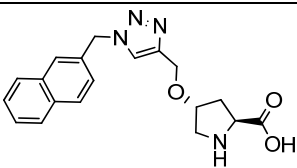
Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	 <b>124</b>	4-NO <sub>2</sub>	87	3 : 1	90	47
2		4-CF <sub>3</sub>	28	5 : 1	87	50
3		2-NO <sub>2</sub>	22	13 : 1	90	23
4		2-Br	16	28 : 1	95	50

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, RT, 24h.

Allerdings konnten für 2-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd nur 22% an Produkt isoliert werden. Die sterische Hinderung durch den *ortho*-substituierten Aldehyd im Übergangszustand könnte die langsamere Reaktion erklären, da elektronische Aspekte bei gleichem Substituenten nicht in Betracht kommen. Diese

Hinderung war aber auch verantwortlich für die bessere Diastereoselektivität gegenüber den *para*-substituierten Aldehyden. Hier konnte für 2-Br-Benzaldehyd eine Diastereoselektivität von 28:1 für das *anti*-Produkt gefunden werden. Dabei lag die isolierte Ausbeute bei 16%.

**Tabelle 33.** Katalysator **126** – Substrate der Aldolreaktion mit Cyclohexanon (**31**).

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	 <b>126</b>	4-NO <sub>2</sub>	76	6 : 1	92	49
2		4-CF <sub>3</sub>	64	4 : 1	84	55
3		2-NO <sub>2</sub>	85	99 : 1	96	-
4		2-Cl	49	19 : 1	97	37
5		2-Br	39	15 : 1	88	14

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, RT, 24h.

Reaktiver stellte sich der naphthyl-substituierte Katalysator **126** heraus (Tabelle 33). So konnten für fast alle Substrate gute Ausbeuten von 50-85% isoliert werden, wobei auch die Diastereoselektivitäten für die *para*-funktionalisierten Aldehyde höher als mit

**124** waren. Diese könnten durch eine bessere Koordination durch das ausgedehntere  $\pi$ -System des Naphthalin-Restes – im Gegensatz zum Benzyl-Rest von **124** – hervorgerufen werden.

Die *ortho*-substituierten Aldehyde konnten mit Selektivitäten von 15:1 (Eintrag 5) bis zu 99:1 (Eintrag 3) – für das *anti*-Diastereomer – bei 2-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd isoliert werden. Die Enantioselektivitäten reichten von guten 84%ee bis zu sehr guten 97%ee.

Eine Alkylkette anstelle der konjugierten Reste erwies sich ebenfalls als eine brauchbare Seitengruppe und so konnten mit **127** für die ganze Substratpalette die bisher höchsten Enantioselektivitäten von 93%ee bis 99%ee erreicht werden (Tabelle 34). Beim Blick auf die Diastereoselektivitäten zeigt sich wieder die Präferenz der *ortho*-funktionalisierten Aldehyde für die selektiveren Reaktionen.

**Tabelle 34.** Katalysator **127** – Substrate der Aldolreaktion mit Cyclohexanon (**31**).

Eintrag	Katalysator	Aldehyd	Ausbeute (%)	dr (anti:syn)	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1		4-NO <sub>2</sub>	65	3 : 1	99	27
2		4-CF <sub>3</sub>	65	3 : 1	93	72
3		2-NO <sub>2</sub>	56	11 : 1	95	23
4		2-Cl	26	19 : 1	97	82
5		2-Br	34	40 : 1	94	82

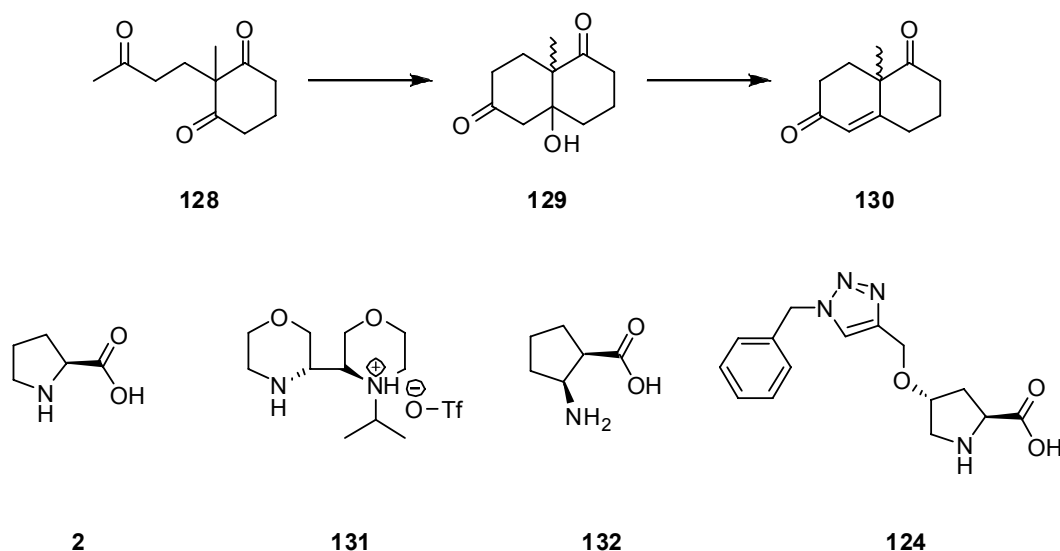
Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, RT, 24h.

Insgesamt schien dieser Katalysator jedoch unreaktiver als die mit konjugierten Systemen gekoppelten Katalysatoren **124** und **126** zu sein, da nur moderate bis gute Ausbeuten von 26 bis 65% isoliert werden konnten.

#### 6.2.4 Intramolekulare Aldolreaktion

Für die intramolekulare *enolendo*-Aldolreaktion (Schema 26), bei der die externe Ketofunktionalität von **128** in das neu entstandene Ringsystem von **130** implementiert wird, wurde dieser Katalysatortyp ebenfalls getestet. In Analogie zur *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion*<sup>85</sup> wurde für das modifizierte Substrat **128** in der

Arbeitsgruppe von *Barbas* eine prolinkatalysierte Ein-Topf-Synthese aus Methylvinylketon und 2-Methyl-1,3-Cyclohexandion in DMSO entwickelt, welche **130** nach 90h in moderaten Ausbeuten lieferte (Tabelle 35, Eintrag 1).



**Schema 26.** Intramolekulare Aldolreaktion von **128** mit ausgewählten Katalysatoren.

Weitere Diamine, bzw. modifizierte Aminosäuren wurden ebenfalls für diese Reaktion berichtet. So gelang es *Thomson et al.* mit Bismorpholin (**131**) und *Lopp et al.* mit Cispentacin (**132**) diese Reaktion in DMF, bzw. Acetonitril sehr selektiv zu beschleunigen (Eintrag 2 und 3).<sup>86</sup>

**Tabelle 35.** Übersicht über die Katalysatoren für die Intramolekulare Aldolreaktion zu **130**.

Eintrag	Katalysator	Menge	LM	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	L-Prolin ( <b>2</b> )	30mol%	20 : 1	90	49	76
2 <sup>1</sup>	Bismorpholin ( <b>131</b> )	20mol%	MeCN	96	82	95
3 <sup>2</sup>	Cispentacin ( <b>132</b> )	30mol%	DMF	48	quant.	86
4 <sup>3</sup>	Bn-Hyp ( <b>124</b> )	10mol%	DMSO	168	Spuren	n.b.

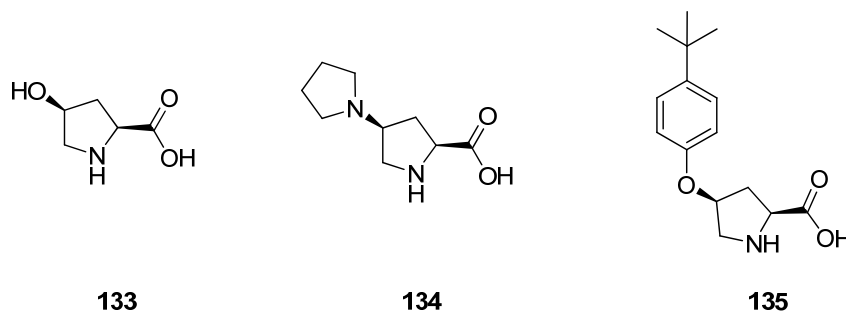
Reaktionsbedingungen: [1] 82°C; [2] RT; [3] durch GC bestimmt.

Allerdings erwies sich dieser hier eingesetzte prolinbasierte Katalysatortyp **124** als nicht geeignet.

### 6.3. cis-L-4-Hydroxyprolin-Derivate

#### 6.3.1 Synthese

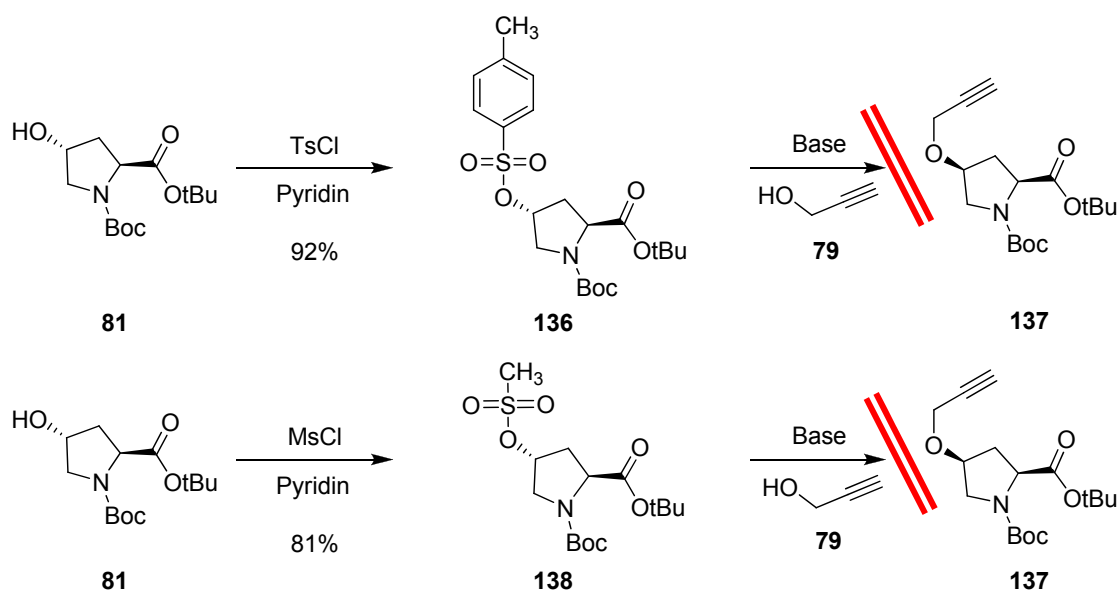
Neben *trans*-L-4-Hydroxyprolin-Derivaten bestand auch die Möglichkeit deren *cis*-Modifikationen in organokatalytischen Reaktionen einzusetzen (Abbildung 22). So erwies sich das *cis*-L-4-Hydroxyprolin (**133**) selbst zwar als ungeeigneter Katalysator, jedoch konnten *Sun et al.* durch Veränderung der Seitengruppe einen effektiven Katalysator **134** entwickeln, der mit Cokatalysatoren in der Aldolreaktion gute Ergebnisse lieferte.<sup>87</sup> *Armstrong et al.* beschrieben den Einsatz von 4-*trans*- und 4-*cis*-*tert*-butyl-phenoxy-L-Prolin (**135**) in wässrigen Systemen und konnten mit beiden Katalysatoren für die Reaktion von Benzaldehyd mit Cyclohexanon (**31**) Selektivitäten bis 93%*ee* erreichen.<sup>88</sup>



**Abbildung 22.** *cis*-Hydroxyprolin (**133**) und Derivate von *Sun* **134** und *Armstrong* **135**.

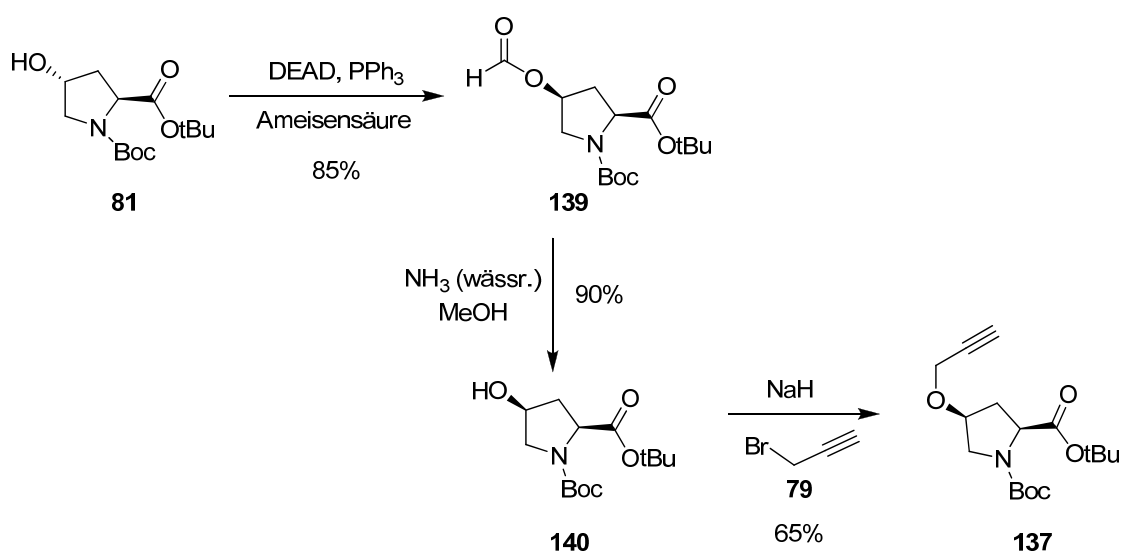
Ermutigt von diesen Ergebnissen, sollte getestet werden, ob die sterischen und elektronischen Effekte der Triazoleinheit ebenfalls einen positiven Einfluss auf die Selektivität haben.

Die Synthese des *cis*-L-4-Hydroxyprolin-Derivates **142** wurde ausgehend von *trans*-L-4-Hydroxyprolin (**77**) geplant. Hierzu wurde die Aminofunktionalität Boc- und der C-Terminus anschließend *tert*-Butyl-geschützt. **81** konnte nun in guten Ausbeuten zu **136** tosyliert werden. Der primäre Alkohol von Propargylbromid wurde dann mittels einer Base deprotoniert und sollte als Nukleophil die Abgangsgruppe verdrängen. Durch den postulierten S<sub>N</sub>2-Mechanismus sollte das propargylierte *cis*-L-4-Hydroxyprolin-Derivat **137** entstehen (Schema 27). Da die Versuche die Tosyl-Abgangsgruppe zu substituieren fehlschlagen, wurde die leichter zu entfernende Mesylgruppe eingeführt, was aber ebenfalls zu keinem Ergebnis führte.



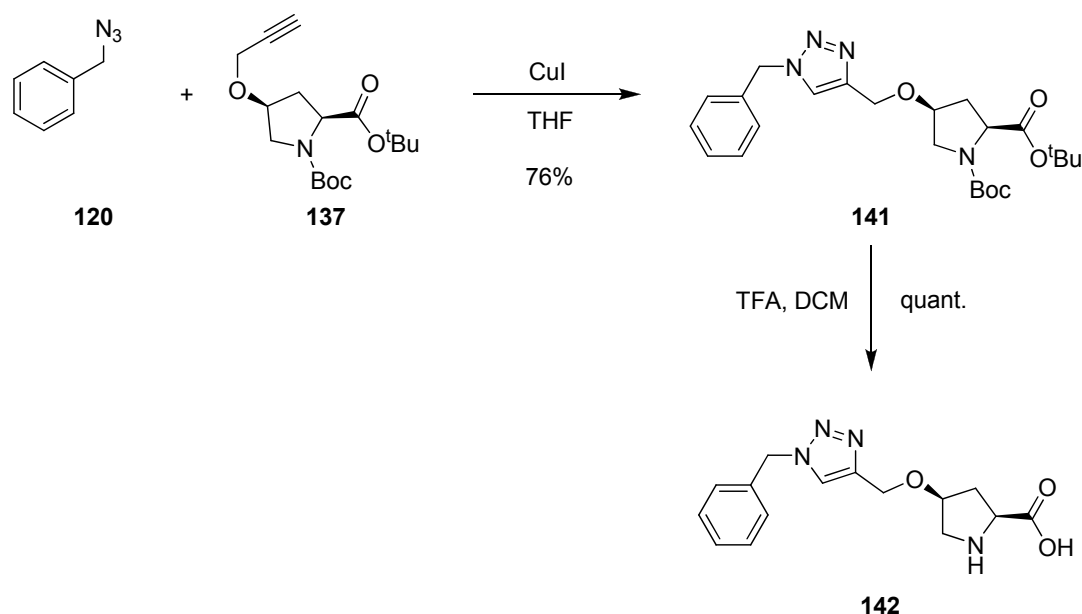
**Schema 27.** Geplante Syntheserouten zum *cis*-Derivat **137**.

Alternativ wurde nun erst eine Inversion des Stereozentrums am sekundären Alkohol von **81** durch eine *Mitsunobu*-Reaktion mit DEAD oder DIAD,  $\text{PPh}_3$  und Ameisensäure als Nukleophil durchgeführt. Das *cis*-Formiat **139** wurde mit 85% Ausbeute hergestellt und konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung in ammoniakalischer Methanollösung zum *cis*-L-4-Hydroxyprolinderivat **140** in 90% Ausbeute hydrolisiert werden (Schema 28). Anschließend wurde unter basischen Bedingungen (vgl. Schema 15) die Propargylgruppe in 65% Ausbeute eingeführt.



**Schema 28.** *Mitsunobu*-Reaktion mit anschließender Propargylierung.

Das propargylierte *cis*-L-4-Hydroxyprolinderivat **137** wurde nun als Alkinkomponente in der 'Click'-Reaktion mit Benzylazid (**120**) eingesetzt. Der gewünschte Katalysator **142** konnte nach einer Entschützung durch TFA in DCM in quantitativer Ausbeute erhalten werden.



**Schema 29.** Synthese des Katalysators **142**.

### 6.3.2 Organokatalytische Aldolreaktion

Um nun die Aktivität des hergestellten *cis*-substituierten Katalysators zu testen, wurde er in der Aldolreaktion von Aceton (**8**), bzw. Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) eingesetzt. Der Vergleich mit dem *trans*-Diastereomer (Tabelle 28, Eintrag 1 und 4), sowie mit L-Prolin (**2**) (Eintrag 3) war somit möglich.

Für das einfache Substrat Aceton konnte eine ähnliche Selektivität wie mit **124** erreicht werden, wobei die Reaktivität aber deutlich herabgesetzt war und nur etwa 50% von **124** erreichte (Tabelle 28, Eintrag 1 und 2). Für das reaktivere Cyclohexanon konnte mit dem *cis*-Derivat **142** im Vergleich die höchste Diastereoselektivität von 6:1 bei 43% Ausbeute erreicht werden (Eintrag 5).

**Tabelle 36.** Vergleich der Diastereomere **124** und **142** in der Aldolreaktion.

Eintrag	Katalysator	Keton	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	Bn- <i>trans</i> -Hyp ( <b>124</b> )	Aceton	40	-	58	-
2	Bn- <i>cis</i> -Hyp ( <b>142</b> )	Aceton	16	-	57	-
3	L-Prolin ( <b>2</b> )	Cyclohexanon	30	2 : 1	88	52
4	Bn- <i>trans</i> -Hyp ( <b>124</b> )	Cyclohexanon	85	3 : 1	96	78
5	Bn- <i>cis</i> -Hyp ( <b>142</b> )	Cyclohexanon	43	6 : 1	83	27

Reaktionsbedingungen: Katalysator: 10mol%, Aldehyd 0,5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, RT, 24h.

Im Vergleich dazu konnte L-Prolin (**2**) nur 2:1 bei einer Produktausbeute von 30% erzielen. Der enantioselektivere und reaktivere Katalysator aus dieser Auswahl (Tabelle 36) hingegen war das *trans*-Derivat **124**.

Da das Wirkprinzip und die Selektivität von Organokatalysatoren unterschiedliches Verhalten bei ähnlichen Substraten aufweisen und dies nicht immer rational begründbar ist, wurde der Katalysator ebenfalls für eine Bandbreite von Aldehyden getestet (Tabelle 37). Es konnten moderate Ausbeuten für die cyclischen Ketone **31** und **93** erreicht werden. Erneut konnte man eine hohe Diastereoselektivität mit hoher Enantioselektivität für *ortho*-substituierte Aldehyde von mehr als 90%*ee* (Eintrag 3 und 4) feststellen. Die Enantioselektivität für Substrate mit *para*-ständigen Resten (Eintrag 1 und 2) war nur moderat.

**Tabelle 37.** Katalysator **142** – Substrate der Aldolreaktion.

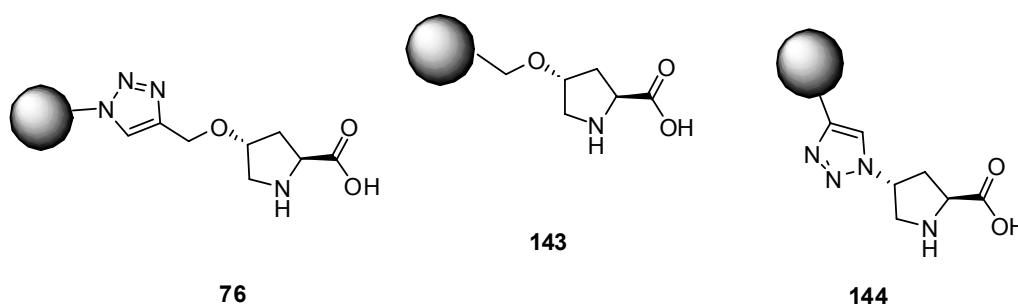
Eintrag	Aldehyd	LM	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	4-NO <sub>2</sub>	Cyclopentanon ( <b>93</b> )	69	1 : 1.4	66	51
2	4-NO <sub>2</sub>	Cyclohexanon ( <b>31</b> )	43	6 : 1	83	27
3	2-NO <sub>2</sub>	Cyclohexanon ( <b>31</b> )	42	17 : 1	90	25
4	2-Cl	Cyclohexanon ( <b>31</b> )	23	40 : 1	95	44

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0,5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, RT, 24 h.

## 6.4. 'Inverses' Triazol

### 6.4.1 Allgemeines und Synthese

Der Einfluss der Triazoleinheit auf die Reaktivität des Katalysators wurde von *Font*<sup>89</sup> weitestgehend untersucht. Er stellte fest, dass dieser Baustein einen positiven Effekt auf die Selektivität hatte, denn bei einem Referenzmolekül **143** ohne Triazol, konnte nur eine moderate Selektivität erreicht werden (Tabelle 38). Dennoch schien dies nur für das von ihm gewählte Polystyrolharz zu gelten. Hydrophileres PS-PEG und makroporöses Argopor erwiesen sich als unbrauchbar unter den gegebenen Bedingungen.



**Abbildung 23.** PS-gebundene Katalysatoren von *Font et al.*

Für das 'inverse' Triazol **144**, konnte eine weitere Steigerung der Aktivität beobachtet werden, wobei ein Zusatz von Wasser jedoch notwendig war. Unter wasserfreien Bedingungen litten Selektivität und Ausbeute (Eintrag 4).

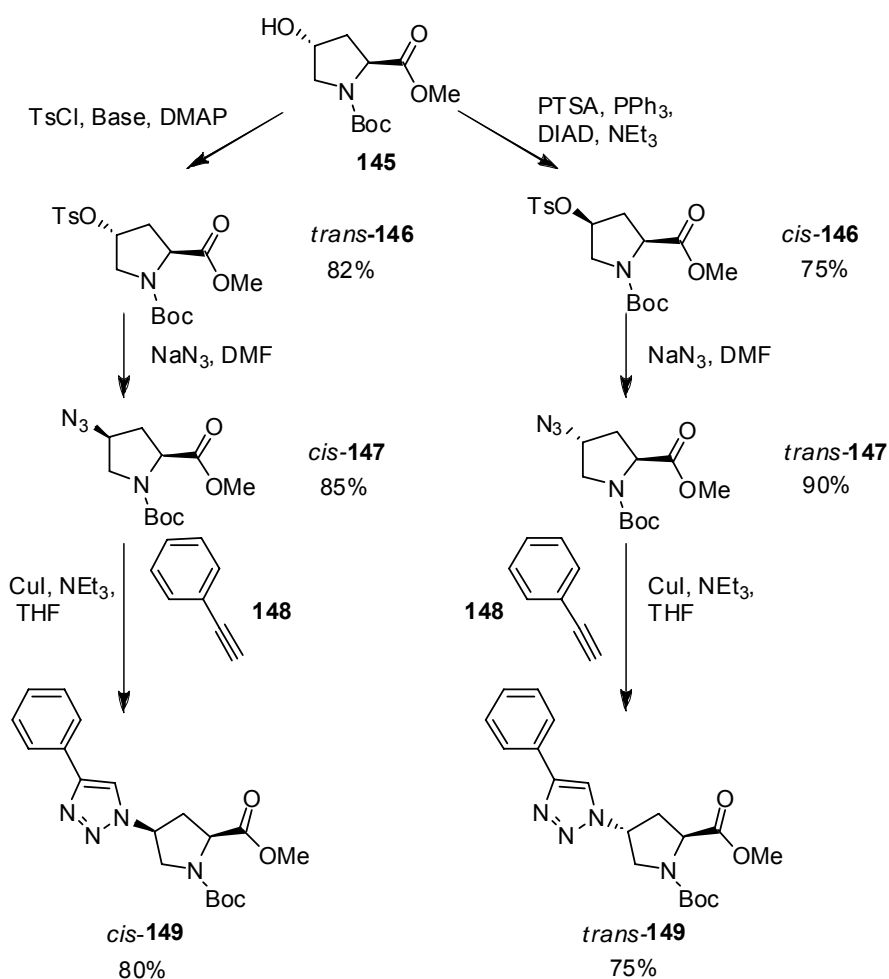
**Tabelle 38.** Effekt der Position der Triazol-Einheit in Abhängigkeit vom Abstand zum aktiven Zentrum bei der Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)
1	<b>143</b>	60	70	93 : 7	40
2	<b>76</b>	84	67	95 : 5	95
3	<b>144</b>	24	74	96 : 4	98
4 <sup>1</sup>	<b>144</b>	24	80	87 : 13	89

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Keton 2.0 mmol, Aldehyd 0.4 mmol, DiMePEG 80mg, H<sub>2</sub>O (falls benutzt) 0.14 mL; [1] wasserfreies Resin in DCM.



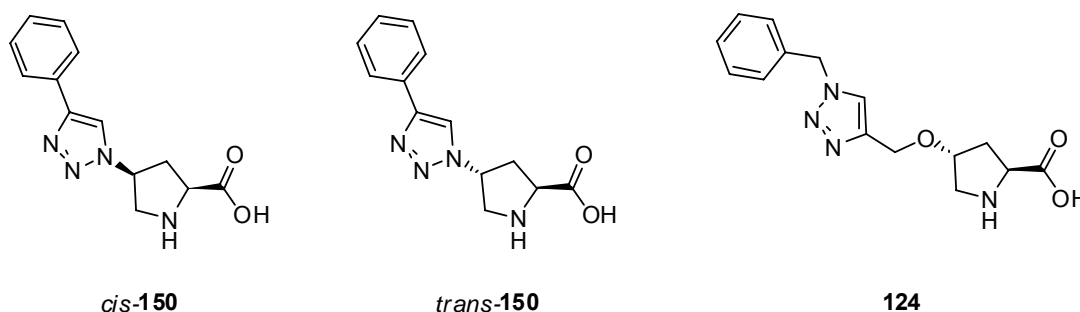
Da diese strukturelle Veränderung bei PS-gestütztem Katalysator **144** gute Ergebnisse erzielte, wurden die Effekte dieser Modifikation auf die homogenen Katalysatoren untersucht. Ausgehend von *N*-Boc- und *C*-Methylester-geschütztem Hydroxyprolin **145** wurden beide geschützten Diastereomere *cis*-**149** und *trans*-**149** hergestellt. Schema 30 illustriert den durchgeführten Syntheseweg, der sich nur im ersten Schritt unterscheidet. Für das *cis*-**149** wurde erst in guter Ausbeute von 82% unter Basenkatalyse eine Tosylgruppe in 4-Position von **145** eingeführt. Diese gute Abgangsgruppe konnte nun mittels Natriumazid unter Inversion des Stereozentrums in einer  $S_N2$ -Reaktion zum *cis*-**147** ausgetauscht werden. Die abschließende Cycloaddition mit Phenylacetylen (**148**) fand unter Cu(I)-Katalyse in THF statt.



**Schema 30.** Synthese der 'inversen' Triazole *cis*-**149** (links) und *trans*-**149** (rechts).

Man erhielt das geschützte Hydroxyprolinderivat *cis*-**149** in 80% Ausbeute. Das *trans*-Derivat *trans*-**149** wurde in analoger Weise dargestellt. Um die Stereochemie in 4-Position zu verändern wurde die Tosylgruppe mittels einer *Mitsunobu*-Inversion mit DIAD, PPh<sub>3</sub> und PTSA eingeführt. Auf dieser Route konnte das *cis*-**146** in guter Ausbeute dargestellt werden. Durch Umsetzung in das Azid mit darauffolgender 'Click'-Reaktion erhielt man *trans*-**149**.

Sukzessive Entschützung des Esters mit anschließender Eliminierung der Boc-Gruppe mittels HCl in EtOAc lieferte die Hydrochlorid-Salze der Katalysatoren *cis*-**150** und *trans*-**150** in guten Ausbeuten. Eine umgekehrte Entfernung wurde mit Hinblick auf die Aufarbeitung verworfen, da die freie Säure während der basischen Aufarbeitung das entschützte Molekül in der wässrigen Phase hält.



**Abbildung 24.** Hergestellte Katalysatoren mit 'inverser' Triazoleinheit und deren *trans*-Analogon **124**.

#### 6.4.2 Organokatalytische Aldol-Reaktion

Die hergestellten Katalysatoren *cis*-**150** und *trans*-**150** wurden nun in der Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) getestet. Als Vergleich wurden die homogenen Moleküle **124** und **142** benutzt. Es stellte sich heraus, dass durch die kürzere Entfernung der Triazol-Einheit von den reaktiven Zentren des Prolin-Segments eine höhere Diastereoselektivität, bei gleichbleibender Enantioselektivität, erreicht werden konnte. So wurde diese von 3:1 auf 6:1 im Falle von *trans*-**150** erhöht (Tabelle 39, Eintrag 2). *Cis*-**150** erzielte eine weniger große Steigerung von bereits hohen 6:1 auf 8:1 für das *anti*-Diastereomer. Die Enantioselektivitäten konnten auf 98%ee, bzw. 93%ee erhöht werden.

In Analogie zu den Vergleichsmolekülen **124** und **142** konnte die *trans*-Substitution ebenfalls als die sterisch günstigere bestätigt werden. Der Übergangszustand (Abbildung 20) wird hier wohl besser fixiert. Dies konnte auch die deutlich schlechtere Ausbeute des *trans*-substituierten Katalysators *trans*-**150** von 50% (Eintrag 1) erklären. Dennoch war kein so großer Unterschied erkennbar.

**Tabelle 39.** Katalyseergebnisse der 'inversen' Triazole für die Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) im Vergleich.

Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<i>trans</i> - <b>150</b>	24	50	7 : 1	98	76
2	<b>124</b>	24	86	3 : 1	96	78
3	<i>cis</i> - <b>150</b>	24	42	8 : 1	93	67
4	<b>142</b>	24	43	6 : 1	83	27
5	L-Prolin ( <b>2</b> )	48	58	1.6 : 1	90	46

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Aldehyd 0.5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, RT, 24 h.

### 6.4.3 Intramolekulare Aldolreaktion

Ermutigt durch die guten Resultate wurden beide Diastereomere in der intramolekularen Aldolreaktion (Schema 26) eingesetzt. Allerdings zeigten sie hierbei nur eine sehr geringe Aktivität und Selektivität (Tabelle 40) – auch nach langer Reaktionszeit von konnte nur ein geringer Umsatz detektiert werden.

**Tabelle 40.** Intramolekulare Aldolreaktion von **128** katalysiert durch 'inverse' Triazol-Katalysatoren.

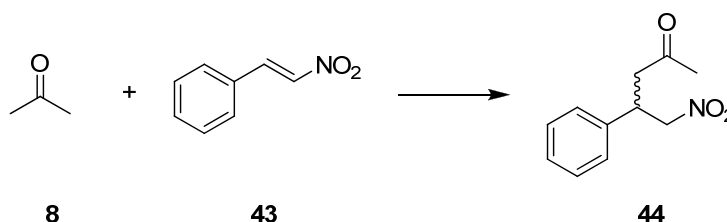
Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Umsatz (%)	<i>ee</i> (%)	Zeit (h)	Umsatz (%)	<i>ee</i> (%)	<i>R/S</i>
1	<i>trans</i> - <b>150</b>	24	8	30	48	10	31	R
2	<i>cis</i> - <b>150</b>	24	Spuren	n.b.	48	Spuren	n.b.	n.b.

Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Umsatz und *ee* durch GC-Analyse bestimmt.

Für die intramolekulare Aldolreaktion war dieser Katalysatortyp demnach nicht geeignet, da sich auch nach 48h nur 10% Produkt bei *trans*-**150**, bzw. nur Spuren von **130** bei *cis*-**150** finden ließen. Auch die Selektivität, sofern bestimmbar, war mit 31%*ee* sehr niedrig (Eintrag 1).

#### 6.4.4 Organokatalytische *Michael*-Reaktion

Ein weiterer Reaktionstyp, der durch Aminosäuren und Peptide beschleunigt werden kann, ist die *Michael*-Reaktion. Deren Mechanismus beruht ebenfalls auf der Aktivierung eines Ketons zur Bildung eines Enamins mit anschließendem nucleophilen Angriff auf ein 1,4-System (Schema 7). Als Referenzreaktion wurde die Umsetzung von Aceton (**8**) mit  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) gewählt (Schema 31), für die *List et al.*<sup>22</sup> mit prolinbasierten Di- und Tripeptiden erste stereoselektive Katalyseversuche unternommen hatte.



**Schema 31.** *Michael*-Reaktion von Aceton (**8**) mit  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**).

*Córdova et al.* konnten mit L-Alanin-basierten Dipeptiden hohe Chemo- und Enantioselektivitäten für die Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit **43** erreichen.<sup>13</sup>

Es wurde nun untersucht, ob sich die synthetisierten Katalysatoren, die auf Hydroxyprolin aufbauten, für diesen Reaktionstyp eignen. 20mol% *trans*-**150** und **124**, die sich bereits in der Aldolreaktion bewährt hatten, wurden hierbei eingesetzt.

**Tabelle 41.** *Michael*-Reaktion mit Hydroxyprolin-basierten Katalysatoren.

Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<i>trans</i> - <b>150</b>	16	80	25
2	<b>124</b>	24	0	-
3 <sup>1</sup>	L-Prolin ( <b>2</b> )	36	97	7
4 <sup>2</sup>	L-Ala-L-Ala ( <b>33</b> )	28	55	84

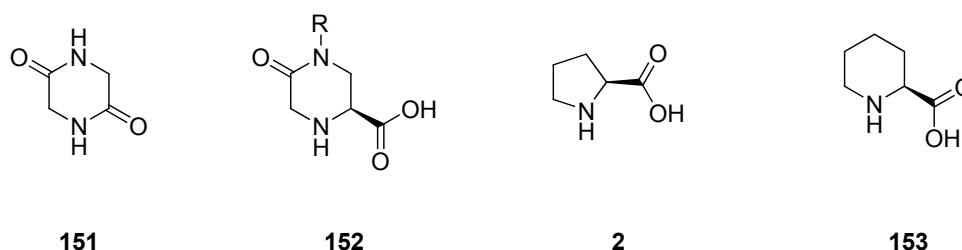
Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Aceton 1 mL, **43** 0.25 mmol, NEt<sub>3</sub> 1.0 äquiv., RT;  
[1] 30mol% Katalysator, DMSO, aus Ref. 22; [2] aus Ref. 13.

Für diesen Reaktionstyp scheint das Prolin-Motiv nicht von Vorteil zu sein, da sowohl **2**, als auch die getesteten Derivate keine überzeugenden Ergebnisse liefern (Tabelle 41). Der gewünschte positive Effekt der *trans*-ständigen Seitengruppe auf die Selektivität konnte nur im Falle von *trans*-**150** andeutungsweise beobachtet werden, da sich die Selektivität auf 25%ee erhöhte. Mit **124** konnte sogar nach 24h auf dem DC keine Produktbildung beobachtet werden.

## 7. Piperazinoncarbonsäure (PCA)-Analoga

### 7.1. Allgemeines

Piperazinon **151** ist ein oft benutzter Baustein in der Konstruktion von biologisch aktiven Molekülen.<sup>90</sup> Ein Derivat davon, die Piperazinoncarbonsäure **152** (PCA), kann aufgrund seiner Ähnlichkeit zu L-Prolin (**2**) als Gerüstbaustein in der Synthese von peptidomimetischen Wirkstoffen verwandt werden. Im Unterschied zur natürlichen Aminosäure **2** besitzt die PCA (**152**) einen Sechsring, welcher zwei Stickstoffatome enthält. Weiterhin kommt eine sekundäre Amin- und eine Carbonsäurefunktionalität in  $\alpha$ -Position davon vor, welche dem Molekül erlauben sollte in Aldol- und *Mannich*-Reaktionen, gute katalytische Aktivität zu erzielen. Aus der Literatur<sup>91</sup> ist bekannt, dass **2** und Pipecolinsäure (**153**) in diesen Reaktionen gute Resultate liefern. **159**, das ein strukturelles Analogon darstellt, wurde in diesem Zusammenhang bisher noch nicht getestet.

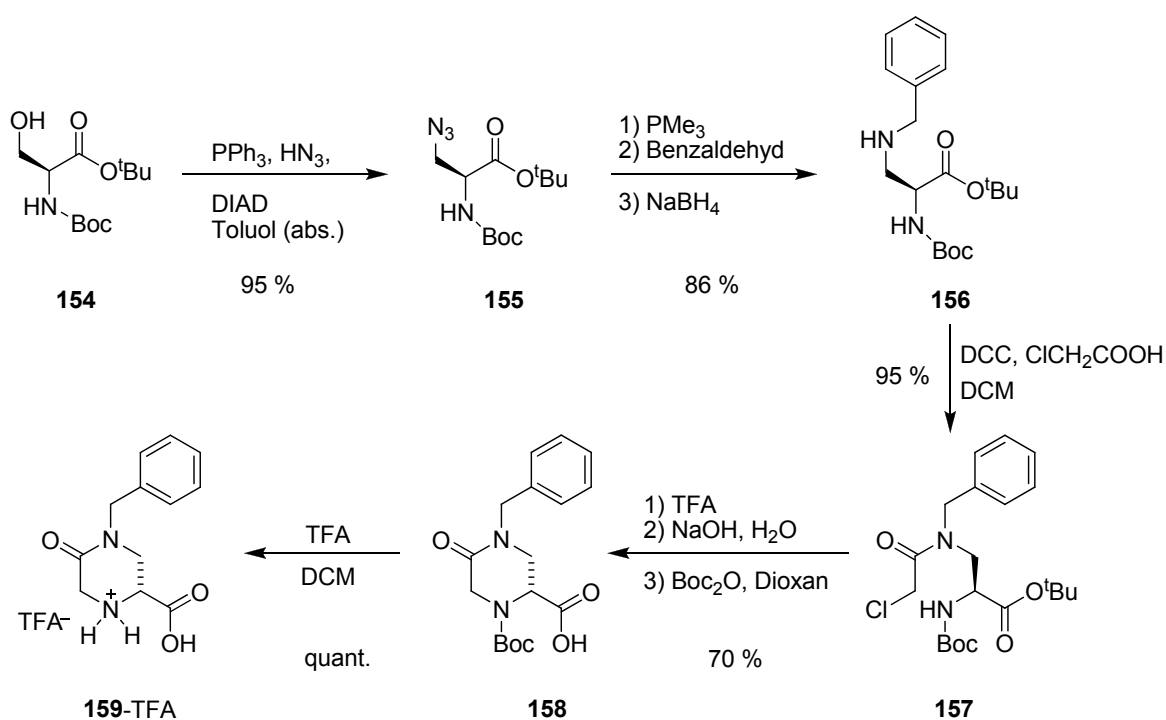


**Abbildung 25.** Strukturelle Unterschiede und Verwandtschaften von Piperazinonen (**151** und **152**), L-Prolin (**2**) und Pipecolinsäure (**153**).

In der Aldolreaktion versagt Pipecolinsäure (**153**) als selektiver Katalysator.<sup>92</sup> Man konnte vermuten, dass der Sechsring keine ausreichende Rigidität bot, um den gewünschten Übergangszustand zu stabilisieren. Im Gegensatz dazu, besitzt die PCA (**152**) eine Amidbindung im Sechsring, welche durch ihren partiellen Doppelbindungscharakter die Freiheitsgrade des Ringes einschränken und deshalb eine höhere Selektivität in Aldolreaktionen als **153** ergeben sollte. Indem man ein vorgeformtes Imin anstatt eines Aldehyds als Akzeptormolekül benutzt, eröffnet sich die Klasse der *Mannich*-Reaktionen, in denen sowohl Prolin (**2**) als auch Pipecolinsäure (**153**) gute Ergebnisse liefern.<sup>91</sup>

## 7.2. Synthese der PCA

Die Synthese der Piperazinoncarbonsäure (**152**), die von *Guilot* aus der Arbeitsgruppe von Prof. *Piarulli* an der Università degli Studi dell'Insubria in Como entwickelt und etabliert wurde, hatte kommerziell erhältliches und geschütztes *N*-Boc-L-Serin-O<sup>t</sup>Bu (**154**) als Ausgangsstoff. Zuerst wurde die Alkoholfunktionalität durch eine *Mitsunobu*-Reaktion mit PPh<sub>3</sub>, DIAD und Stickstoffwasserstoffsäure, einer sehr milden Azidquelle, in das entsprechende Azid umgesetzt. Diese Reaktion lieferte **155** in 95% Ausbeute.



**Schema 32.** Synthese des PCA-Gerüsts **158** mit anschließender Entschützung zu **159-TFA**.

Der nächste Schritt erfolgte in einer *Aza-Wittig*-Reaktion<sup>93</sup> mit PMe<sub>3</sub> und Benzaldehyd. Das Intermediat wurde nach sukzessiver Reduktion mit NaBH<sub>4</sub> in das *N*-benzylierte Derivat **156** in hoher Ausbeute (86%) umgesetzt. 2-Chloressigsäure wurde nun durch DCC aktiviert<sup>94</sup> und zu **156** zugegeben, wodurch der sterisch weniger gehinderte benzylgeschützte *N*-Terminus acyliert wurde und **157** in sehr guter Ausbeute von 95% entstand.

Um die Zyklisierung zum Piperazinonring durchzuführen, war erst eine Entschützung der Boc-Gruppe mittels TFA notwendig. Nachdem überschüssige TFA-Reste am Hochvakuum entfernt wurden, erfolgte der Ringschluss in basischem wässrigem Medium.<sup>95</sup> Um nun das Derivat **158** wieder zu isolieren, wurde dieses *in situ*, durch Zugabe von Boc<sub>2</sub>O, wieder geschützt. Dies erlaubte eine Extraktion mit Ethylacetat in guter Ausbeute von 70% aus der wässrigen Phase.

Ein Problem in dieser Syntheseroute war der Einsatz von Basen in den beiden letzten Schritten, die eine Epimerisierung der neu geformten Aminosäure verursachten. Deswegen war es nur möglich **158** in 45 bis 70% ee zu synthetisieren. *Guitots* 91% ee konnten nicht reproduziert werden. Sowohl eine Variation der eingesetzten Basen, als auch verkürzte Reaktionszeiten konnten dieses Problem zu diesem Zeitpunkt nicht lösen. Später gelang es *Guitot* die PCA **158** stereoselektiv darzustellen. Deswegen konnten in den folgenden Experimenten nur Katalysatoren mit einem ee zwischen 50 und 60% verwandt werden.

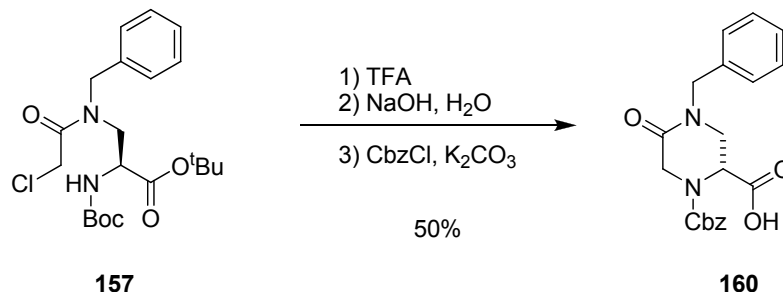
Um die geplanten Katalysatormoleküle **159** und **163** zu erhalten, wurde **158** entweder durch TFA entschützt, oder die Boc-Gruppe wurde beibehalten, um den *N*-terminal geschützten Aminosäurebaustein **158** für die Dipeptidsynthese zu erhalten.

Ein Wechsel in der Schutzgruppenstrategie könnte es erlauben, die unvermeidbare Bildung des TFA-Salzes während der Boc-Entschützung zu umgehen. Diese Salze stören die Aktivität der Katalysatoren, da sie den Einsatz von einem Äquivalent Base erfordern, um das sekundäre Amin zu deprotonieren.<sup>67</sup> Die Base, im leichten Überschuss, konnte aber auch zu einer unerwünschten Nebenreaktion führen, da sowohl Aldol-, als auch *Mannich*-Reaktionen basenkatalysiert ablaufen (Tabelle 42). Deshalb wurde die Cbz-Schutzgruppe anstelle von Boc eingeführt. Die Abspaltung der Cbz-Gruppe geschieht durch simple Hydrierung und sollte dieses Problem vermeiden. Eine Entfernung des Benzylamides konnte nicht beobachtet werden, da es bei Raumtemperatur stabil gegen Pd/C und H<sub>2</sub> ist und somit eine exklusive Entschützung zu **159** möglich war.<sup>96</sup>

Die Änderung in der etablierten Route war minimal, da nur der letzte Schritt angepasst werden musste, um **160** zu erhalten. Die Reaktionszeit der Schützung von 5h bot einen Vorteil im Vergleich zu Boc und es konnte **160** in moderaten Ausbeuten von 50% isoliert werden.



Der Enantiomerenüberschuss der Cbz-PCA (**160**) war durch HPLC-Analytik nicht bestimmbar. Obwohl AS-H- und OD-H-Säulen verwendet wurden, konnte keine Trennung erreicht werden.

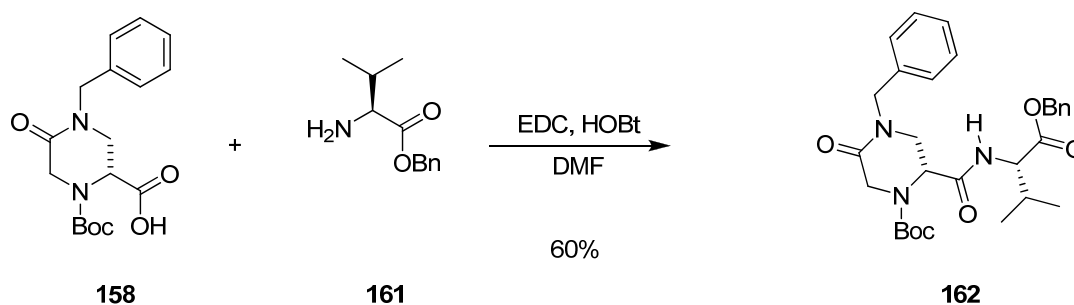


**Schema 33.** Zyklisierung und Cbz-Schätzung von **157**.

Die Hydrierung<sup>97</sup> von **160** durch Pd/C und H<sub>2</sub> in Methanol lieferte **159** als salzfreie Aminosäure.

### 7.3. Synthese des Dipeptides

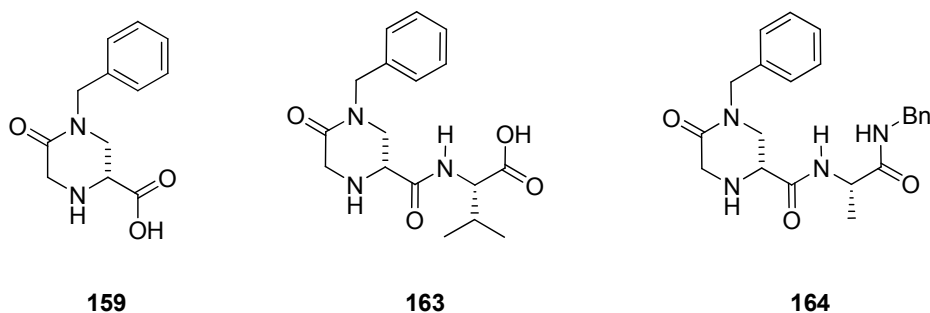
Das Dipeptid **162** wurde aus dem *N*-Boc-geschützten Baustein **158** durch eine Peptidkupplungsstrategie mittels EDC und HOBt und einem *C*-Benzyl-geschütztem L-Valin-Derivat (**161**) dargestellt (Schema 34). Aufgrund der Tatsache, dass kein enantiomerenreines **158** für diese Kupplungsreaktion eingesetzt wurde, konnte das Dipeptid **162** nur als Mischung von Diastereomeren in moderater Ausbeute von 60% isoliert werden. Eine Separierung durch Säulenchromatographie war allerdings nicht möglich.



**Schema 34.** Synthese des Dipeptids **162** durch eine Standard-Kupplungsstrategie.

Deshalb wurde die Boc-Gruppe mittels TFA entfernt. Nach einer basischen Aufarbeitung, durch Extraktion mit Ethylacetat aus gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, wurde das Dipeptid mit dem freien Amin isoliert. Erfahrungen bei der Trennung der Diastereomere von  $\beta$ -ACC-haltigen Dipeptiden deuteten darauf hin, dass eine Separation nun besser möglich sein sollte. Allerdings schlug auch dies fehl, weshalb die selektive Monodebenzylierung<sup>98</sup> mit Pd/C in Gegenwart von  $\text{H}_2$  in MeOH das Dipeptid **163** quantitativ als Diastereomerenmischung lieferte.

Die oben skizzierte Route wurde ebenfalls von *Guitot* angewandt, um das PCA-Alanin-Benzylamid **164** herzustellen (Abbildung 26). Da einige Prolinamide vielversprechende katalytische Aktivität aufwiesen,<sup>99</sup> wurde beschlossen dieses ebenfalls zu testen.



**Abbildung 26.** Synthetisierte und verwendete PCA-Derivate.

## 7.4. Organokatalytische Aldolreaktion

Die dargestellten Katalysatoren **159** und **163** besitzen, wie Prolin (**2**), die Bifunktionalität eines sekundärenamins und einer Carbonsäurefunktionalität, was deren Einsatz in der Aldolreaktion rechtfertigte (Schema 17). **164** hatte die Möglichkeit über die Amidfunktionalitäten Wasserstoffbrücken auszubilden.

Als erster Test wurde die Abhängigkeit der Reaktivität von **159**-TFA von der Menge an zugesetzter Base  $\text{NEt}_3$  untersucht. Die Ergebnisse in Tabelle 42 zeigen, dass der Katalysator **159** das gewünschte Aldolprodukt **17** aus der Reaktion von Aceton (**8**) mit 4- $\text{NO}_2$ -Benzaldehyd (**16**) nur in geringen Mengen formte. Das entscheidende Resultat war aber, dass schon bei 2 Äquivalenten an Base, in Bezug auf den Katalysator, die Selektivität deutlich von 22%ee auf 7%ee fiel (Eintrag 3).

Weiterhin konnte kein Unterschied zwischen der Katalysatorcharge mit 91%ee (**159**-(91)) und der mit 45%ee (**159**-(45)) in Hinblick auf die Selektivität beobachtet werden (Eintrag 1 und 2).

**Tabelle 42.** Abhängigkeit der Katalysatoraktivität von der zugesetzten Menge an Base.

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>159</b> -(91)	1 äquiv.	Aceton	28	7	22
2	<b>159</b> -(45)	1 äquiv.	Aceton	26	10	22
3	<b>159</b> -(45)	2 äquiv.	Aceton	26	11	7
4	<b>159</b> -(45)	5 äquiv.	Aceton	26	11	5
5	L-Prolin ( <b>2</b> )	---	Aceton	28	72	66

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, Base: NEt<sub>3</sub>, Aceton (**8**) 2 mL, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, 24h.

L-Prolin (**2**), als Referenz eingesetzt, ergab eine gute Ausbeute von 72% und die erwartete Selektivität von 66%ee. Dies war zwar 10% unterhalb der Literaturangabe,<sup>100</sup> aber auf die erhöhte Raumtemperatur in Italien zurückzuführen. Diese lag im Mittel bei 28 bis 33°C. Eine Verlängerung der Reaktionszeit auf mehr als 24h für die Testreaktionen wurde aufgrund der hohen Temperaturen nicht in Erwägung gezogen.

Aufgrund der nicht zufriedenstellenden Aktivität von PCA **159** in purem Aceton (**8**), wurde als nächstes der Effekt unterschiedlicher Lösungsmittelmischungen getestet (Tabelle 43). Es konnten sowohl unpolare (Eintrag 1), als auch polare (Eintrag 2) Lösungsmittel und Systeme mit einem geringen Wasseranteil (Eintrag 4 und 5) in der Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) verwendet werden.

Man konnte beobachten, dass die Reaktion in polaren wasserfreien Lösungsmitteln (Tabelle 43, Eintrag 2) besser als in unpolaren (Eintrag 1) ablief – obwohl die Ausbeute von 10% in DMSO ebenfalls nicht akzeptabel war. Auch war das polare System in der Selektivität überlegen, da der Übergangszustand (Schema 17) wohl besser stabilisiert werden konnte.

**Tabelle 43.** Einfluss des Lösungsmittels auf die Aktivität von PCA (**159**).

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Zeit (d)	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1 <sup>1</sup>	<b>159</b> -(53)	1 äquiv.	CHCl <sub>3</sub>	1	RT	5	6
2 <sup>1</sup>	<b>159</b> -(53)	1 äquiv.	DMSO	1	RT	11	24
3 <sup>1</sup>	<b>159</b> -(91)	1 äquiv.	Aceton	1	23	7	22
4 <sup>2</sup>	<b>159</b> -(91)	1.5 äquiv.	Aceton/H <sub>2</sub> O	1	29	40	7
5 <sup>2</sup>	<b>159</b> -(50)	1.5 äquiv.	Aceton/H <sub>2</sub> O	3	29	21	rac

Reaktionsbedingungen: [1] 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> 10mol%, Aceton (**8**) 1 mL, LM 4 mL, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol; [2] 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> 10mol%, Aceton (**8**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol.

Das wässrige System, das bereits sich für die homogenen 'geclickten'-Katalysatoren **124** bis **128** (Abbildung 19) als optimal herausstellte, zeigte auch hier eine deutliche Steigerung der Ausbeute auf 40% (Tabelle 43, Eintrag 4). Allerdings konnte auch für den fast enantiomerenreinen PCA-Katalysator **159**-(91) nur eine annähernd racemische Produktmischung isoliert werden. Der Katalysator **159** konnte durch Ausfällen mit Et<sub>2</sub>O zu 50-70% zurückgewonnen werden.

Um die niedrige Reaktivität des Katalysators **159** zu verbessern, wurden reaktivere Ketone wie Cyclohexanon (**31**) und Cyclopentanon (**93**) eingesetzt. Vorhergehende Versuche mit aminosäure- und peptidbasierten Katalysatoren in Regensburg zeigten, dass das System Keton/H<sub>2</sub>O 20:1 die Reaktionen positiv beeinflusste. Aus diesem Grund wurden diese Bedingungen auch für den nachfolgenden Test verwendet (Tabelle 44).

**Tabelle 44.** Einsatz cyclischer Ketone in der PCA-katalysierten Aldolreaktion.

Eintrag	Katalysator	Keton	Ausbeute (%)	dr (NMR) (anti:syn) <sup>1</sup>	dr (GC) (anti:syn) <sup>2</sup>	ee (anti) (%)	ee (syn) (%)
1	<b>159</b> -(91)	<b>31</b>	32	3 : 1	5 : 2	32	16
2	<b>159</b> -(50)	<b>93</b>	92	7 : 1	7 : 2	38	16

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> 10mol%, Aldehyd 0.5 mmol, Keton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL; [1] dr durch NMR bestimmt; [2] dr und ee durch chirale GC bestimmt.

Wie erwartet stieg die isolierte Ausbeute auf 30% im Falle von Cyclohexanon (**31**) und erreichte fast Komplettumsatz für das sehr reaktive Cyclopentanon (**93**). In Como konnte das Diastereomerenverhältnis nur durch NMR-Integration bestimmt werden, was gute 7:1 für das *anti*-Produkt betrug (Tabelle 44, Eintrag 2). Leider konnte dieser Wert einen Monat später in Regensburg am chiralen GC nicht bestätigt werden. Es wurde für beide Ketone eine Diastereoselektivität von ca. 3:1 bestimmt.

Als weiterer erfolgreicher Katalysatortyp wurden Dipeptide in dieser Reaktion erfolgreich eingesetzt.<sup>101</sup> Zu diesem Zweck wurden aus dem PCA-Gerüstbaustein **158** durch Kupplung mit L-Valin- und L-Alanin-Benzylamid-Derivaten die Dipeptide **163** und **164** mit dem starren PCA-Strukturelement synthetisiert und in der Aldolreaktion von Aceton (**8**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) getestet.

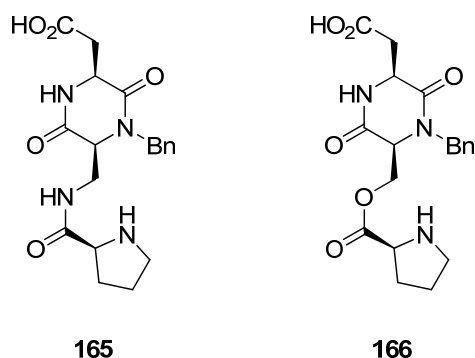
**Tabelle 45.** Dipeptid katalysierte Aldolreaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1 <sup>1</sup>	<b>159</b> -(45)	1 äquiv.	Aceton	25	10	22
2 <sup>1</sup>	<b>164</b>	---	Aceton	28	8	10
3 <sup>2</sup>	<b>163</b>	---	Aceton/H <sub>2</sub> O	28-30	18	10
4 <sup>2</sup>	<b>164</b>	---	Aceton/H <sub>2</sub> O	30	11	rac

Reaktionsbedingung: [1] 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> (10mol%), Aceton 2 mL, Aldehyd 0.5 mmol, 24h; [2] 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> (10mol%), Aceton 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Aldehyd 0.5 mmol, 24h.

Der Vergleich der erhaltenen Resultate von **163** mit dem PCA-Ala-Benzylamin (**164**) bewies (Eintrag 2 und 4), dass die freie Carbonsäurefunktionalität für diesen Reaktionstyp benötigt wird, um die Aldehydkomponente im Übergangszustand zu dirigieren. Dies zeigte sich in der Verschlechterung der Selektivität von 22%ee auf 10%ee im Vergleich zum PCA-Baustein **159**. Obwohl es über diese funktionelle Gruppe verfügte, hatte das Dipeptid **163** zwar eine leicht erhöhte Aktivität, aber eine niedrigere Selektivität, was darauf hindeutete, dass der sterische Aufbau des Dipeptids für die Katalyse ungünstig war.

Im Rahmen der Kooperation mit der Università degli Studi dell'Insubria wurden die von *Delatouche* synthetisierte PCA-enthaltende Peptidomimetika **165** und **166** mit L-Prolin als *N*-Terminus für organokatalytische Untersuchungen zur Verfügung gestellt (Abbildung 27). Diese wurden in der Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) auf ihre Aktivität und Selektivität in der Aldolreaktion getestet.



**Abbildung 27.** L-Prolin-terminale PCA-Derivate von *Delatouche*.

Nach 24h konnten für beide eingesetzten Katalysatoren **165** und **166** nur geringe Mengen (17 bis 22%) an Produkt isoliert werden. Obwohl diese Moleküle eine rigide Struktur besitzen, konnte nur racemisches **96** durch HPLC detektiert werden. Die Ausrichtung der aktiven Zentren zueinander scheint keine Dirigierung der Aldehyd-Komponente **16** zu ermöglichen. Womöglich ist die Carbonsäure räumlich zu weit vom sekundären Amin des Prolins entfernt.

**Tabelle 46.** L-Prolin-terminale PCA-Derivate von *Delatouche* in der Aldolreaktion von **31** und **16**.

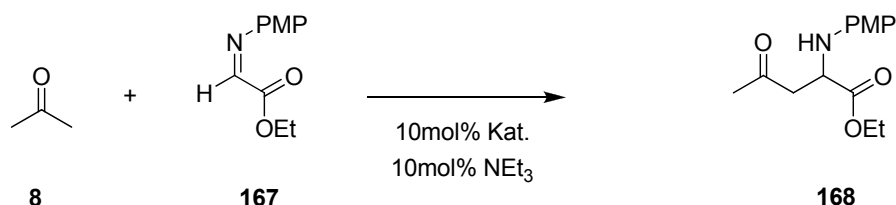
Eintrag	Katalysator	Keton/H <sub>2</sub> O	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	ee ( <i>anti</i> ) (%)	ee ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>165</b>	20 : 1	22	1 : 2.6	rac	rac
2	<b>166</b>	20 : 1	17	1 : 1.3	rac	rac

Reaktionsbedingung: 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> (10mol%), Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Aldehyd (**16**) 0.5 mmol, 24h.

## 7.5. Organokatalytische *Mannich-Reaktion*<sup>102</sup>

Hayashi<sup>103</sup> und Notz<sup>104</sup> zeigten, dass peptidbasierte Katalysatoren erfolgreich in der *Mannich-Reaktion* eingesetzt werden konnten. Sogar die in Aldol-Reaktionen<sup>92</sup> unselektive Pipecolinsäure erreichte bei diesem Reaktionstyp überragende Ergebnisse.

Die *Mannich-Reaktion* mit einem vorgeformten Imin<sup>105</sup> **167** benötigte, analog zur Aldolreaktion, eine Aktivierung der Keto-Komponente durch das sekundäre Amin des Katalysators. Dieses Enamin konnte dann die als Imin maskierte Aldehydkomponente, die durch die Carbonsäure-Funktionalität dirigiert wurde, stereospezifisch angreifen.<sup>106</sup>



**Schema 35.** *Mannich-Reaktion* von Aceton (**8**) mit *N*-*p*-Methoxybenzyl- $\alpha$ -iminoglyoxalat (**167**).

Die Reaktion von Aceton (**8**) mit *N*-*p*-Methoxybenzyl- $\alpha$ -iminoglyoxalat (**167**) in Dioxan oder DMSO wurde in Anlehnung an Cheong *et al.* untersucht. Dioxan wurde als Lösungsmittel favorisiert, da die Entfernung am Rotationsverdampfer oder an der Ölpumpe möglich war, anders als bei DMSO, was eine Rückgewinnung des Katalysators möglich machte. Unter diesen Bedingungen wurden für L-Prolin (**2**) Ausbeuten von 83% und 95%ee erreicht.<sup>91</sup> Pipecolinsäure (**153**) erzielte für verschiedene Ketone mehr als 80% Ausbeute und um 90%ee.

**Tabelle 47.** *Mannich-Reaktion* von **8** mit **167** in Dioxan.

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>159</b> -(91)	1 äquiv.	Dioxan	24	RT	n.b.	rac
2	<b>159</b> -(53)	1 äquiv.	Dioxan	15	RT	47	rac
3	<b>159</b> -(50)	1 äquiv.	Dioxan	15	10	18	rac
4	L-Prolin ( <b>2</b> )	---	Dioxan	24	RT	43	45

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator,  $\text{NEt}_3$  10mol% (falls eingesetzt), Aceton 1 mL, LM 4 mL, *N*-*p*-Methoxybenzyl- $\alpha$ -iminoglyoxalat (**167**) 0.5 mmol.

In Tabelle 47 sind die Ergebnisse wiedergegeben. Man konnte erkennen, dass **159**, sowohl als annähernd enantiomerenreine Mischung von **159**-(91), als auch als **159**-(50), keine Stereoinduktion für diese Reaktion in Dioxan erzielte. Eine Reduzierung der Reaktionstemperatur führte nur zu einer geringeren isolierten Ausbeute (Eintrag 3). Ähnliche Resultate wurden auch beim Wechsel des Lösungsmittels zu DMSO erreicht (Tabelle 48). DC-Kontrolle der Reaktion zeigte die Bildung von Nebenprodukten bei Raumtemperatur.

**Tabelle 48.** PCA **159** katalysierte *Mannich*-Reaktion von **8** und **167** in DMSO.

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>159</b> -(50)	1 äquiv.	DMSO	3	ca. 10	42	13
2	<b>159</b> -(50)	1 äquiv.	DMSO	3	28	26	rac
3	<b>159</b> -(91)	1 äquiv.	DMSO	24	ca. 10	15	rac
4 <sup>1</sup>	<b>159</b> -(50)	---	DMSO	24	28	12	6

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> 10mol% (falls eingesetzt), Aceton 1 mL, DMSO 4 mL, **165** 0.5 mmol; [1] recycelter Katalysator.

Die Reaktionen, die mit **159**-(50) durchgeführt wurden, lieferten das Produkt **168** nur in niedrigen bis moderaten Ausbeuten und nur in racemischer Form oder mit geringer optischer Aktivität. Aufgrund der DC-Kontrolle schien die Reaktionsgeschwindigkeit sehr hoch zu sein, da bereits nach 3h kein Startmaterial mehr gefunden werden konnte (Eintrag 1 und 2, Tabelle 48). Dennoch konnten nur 15 bis 42% des Produkts **166** isoliert werden, was auf eine große Menge an Nebenprodukten hindeutete. Weiterhin wurde durch **159**-(91) nur racemisches **168** (Eintrag 3) gebildet.



Für diesen Reaktionstyp wurden die Dipeptide **163** und **164** von *Delatouche* ebenfalls getestet (Tabelle 49). **164** zeigte keine Stereoinduktion, wogegen bei **163** eine geringe optische Aktivität von 10%ee gefunden werden konnte (Eintrag 3).

**Tabelle 49.** Dipeptid-katalysierte *Mannich*-Reaktion von **8** mit **167**.

Eintrag	Katalysator	Base	LM	Zeit (h)	Temp (°C)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>159</b> -(50)	1 äquiv.	DMSO	3	ca. 10	42	13
2	<b>164</b>	---	DMSO	24	29	26	rac
3	<b>163</b>	---	DMSO	24	ca. 10	37	10

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, NEt<sub>3</sub> 10mol% (falls eingesetzt), Aceton 1 mL, DMSO 4 mL, **167** 0.5 mmol.

## 7.6. Organokatalytische *Michael*-Reaktion

Im Rahmen der Untersuchung der von *Delatouche* zur Verfügung gestellten **165** und **166** (Abbildung 27) wurden diese in der Michael Reaktion von Aceton (**8**) und  $\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) eingesetzt (Schema 31).

**Tabelle 50.** Michael Reaktion mit den Katalysatormolekülen **165** und **166** von *Delatouche*.

Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Ausbeute (%)	ee (%)
1	<b>165</b>	24	76	18
2	<b>166</b>	24	86	-10
3 <sup>1</sup>	L-Prolin ( <b>2</b> )	36	97	7
4 <sup>2</sup>	L-Ala-L-Ala ( <b>33</b> )	28	55	84

Reaktionsbedingungen: 20mol% Katalysator, Aceton 1 mL, **43** 0.25 mmol, NEt<sub>3</sub> 1.0 äquiv., RT; [1] 30mol% Katalysator, DMSO, aus Ref. 22; [2] aus Ref. 13.

Im Vergleich zu den bereits eingesetzten Hydroxyprolin-basierten Katalysatoren *trans*-**150** und **124** (Tabelle 41) konnte durch die Dipeptide **165** und **166** zumindest eine höhere Reaktivität um 80% erreicht werden. Eine optische Induktion war vorhanden, konnte nur zu 18%ee, bzw. -10%ee bestimmt werden. Dies waren bessere Ergebnisse als mit **2** erreicht wurden, aber noch nicht im synthetisch wertvollen Bereich.

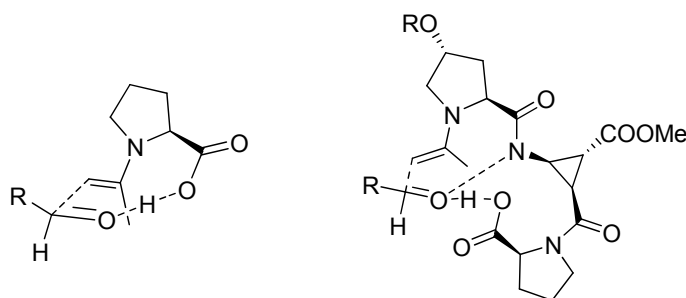
## 8. Peptid-Katalysatoren

### 8.1. Synthese der Bausteine

#### $\beta$ -Aminocyclopropan-carbonsäure-Baustein

Die Klasse der  $\beta$ -Aminocyclopropan-carbonsäuren ( $\beta$ -ACC) besitzt die besondere Eigenschaft, dass sie, wenn sie in Oligopeptiden eingebaut sind, eine stabile Konformation hervorzurufen. Die Länge der Kette, die benötigt wird, um ein stabiles Foldamer zu bilden verkürzt sich von zwölf bei  $\alpha$ -Aminosäuren, auf fünf bis acht bei Einbau von  $\beta$ -Aminosäuren.<sup>107</sup> Dies wird auf eine konformell stark fixierende Wirkung der  $\beta$ -ACCs im Peptidstrang zurückgeführt.

Diese Art der Fixierung ist auch für Übergangszustände in der organische Katalyse erwünscht (Abbildung 28). Durch die Kombination von *trans*-4-L-Hydroxyprolin (**77**) mit dem  $\beta$ -ACC-Baustein *rac*-**175** und L-Prolin (**2**) sollten Di- und Tripeptide gebildet werden, die sowohl durch die Bildung eines Enamins, bedingt durch das sekundäre Amin am Hydroxyprolin, als auch durch die Stabilisierung des Übergangszustandes durch das relativ starre  $\beta$ -ACC, gute Voraussetzungen für organokatalytische Reaktionen besitzen. Die Möglichkeit zur Ausbildung einer größeren Anzahl von Wasserstoffbrücken sollte diese Katalysatoren in wässrigen Systemen zusätzlich stabilisieren.

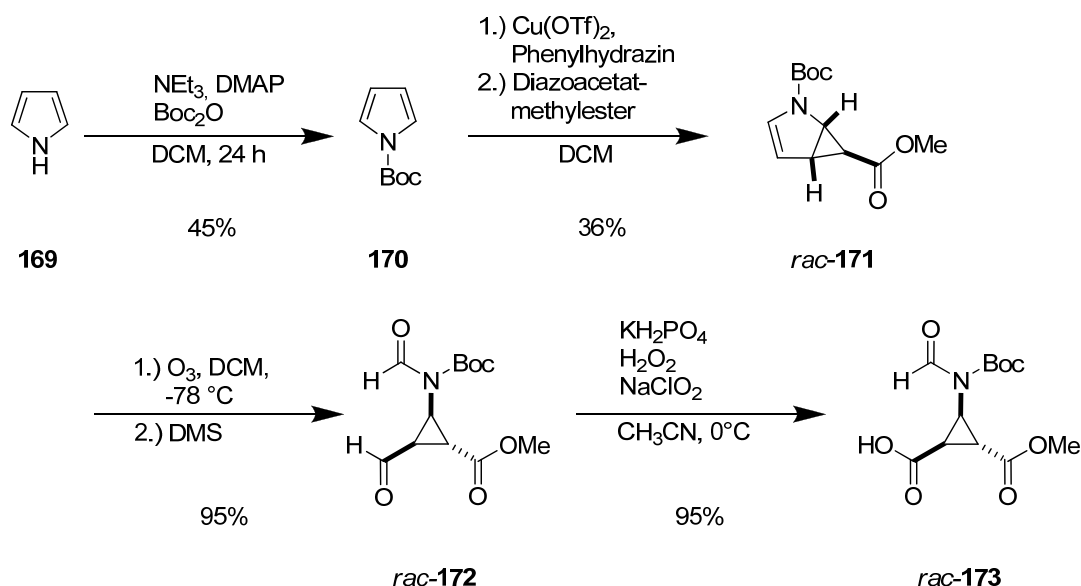


**Abbildung 28.** Vergleich der Übergangszustände von Aldolreaktionen

Um die Dipeptide **177** und **187** zu synthetisieren, musste zuerst der benzylgeschützte  $\beta$ -ACC-Baustein (*rac*-**175**) hergestellt werden (Schema 36). Diese Synthese wurde am Lehrstuhl *Reiser* entwickelt und hatte preisgünstiges Pyrrol (**169**) als Ausgangsstoff.<sup>108</sup>

Dieses wurde zunächst durch eine Boc-Schutzgruppe an der Amin-Funktionalität geschützt wurde. Das gebildete *N-tert*-Butyloxycarbonylpyrrol (**170**) konnte mittels Cyclopropanierung mit Diazoessigsäuremethylester, Kupfer-(II)-Triflat und Phenylhydrazin<sup>109</sup> in 36% zum *N*-Boc-6-hydroxymethyl-2-azabicyclo[3.1.0]-3-Hexen (*rac*-**171**) umgesetzt werden.

Dieser Schritt lieferte eine racemische Produktmischung. Nur durch die technisch aufwändige „simulated moving bed“-Chromatographie (SMB-Chromatographie) an Cellulosetris(phenylcarbamate) [Chiracel OC<sup>®</sup>] bei der Firma Merck KGaA (Darmstadt), konnte eine Auftrennung der Enantiomere *rac*-**171** erreicht werden.<sup>110</sup> Im Rahmen dieser Arbeit wurde der racemische Syntheseweg angewandt und die Trennung an späterer Stelle durchgeführt.

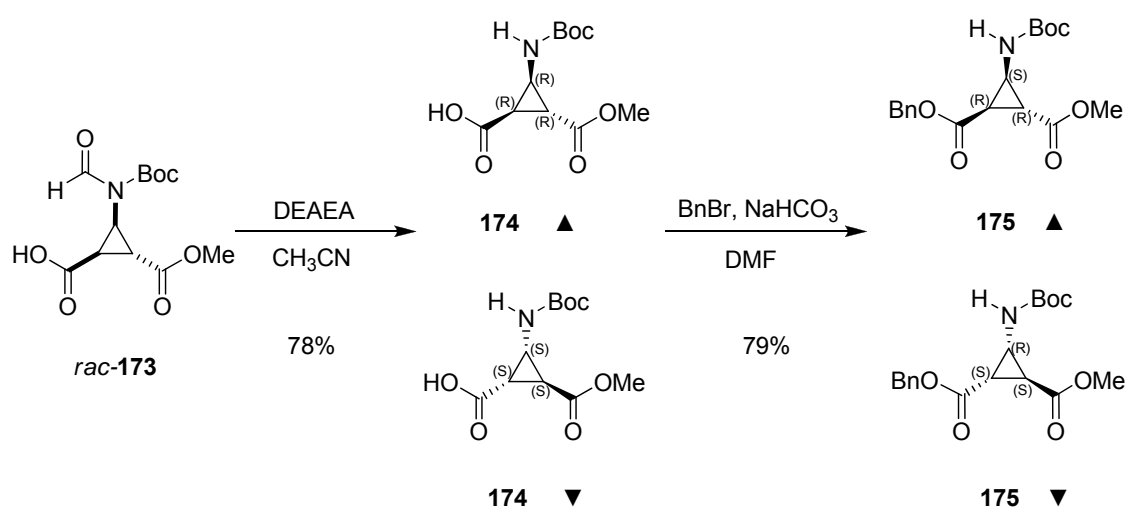


**Schema 36.** Synthese des racemischen  $\beta$ -ACC-Bausteins *rac*-**175** (Teil 1).

*Rac*-**171** wurde anschließend ozonolysiert und konnte nach reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid in 95% Ausbeute in den Cyclopropansäurecarbaldehyd *rac*-**172** überführt werden.<sup>111</sup> Dieser wurde annähernd quantitativ mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und NaClO<sub>2</sub> selektiv zur Carbonsäure *rac*-**173** oxidiert, welche weiterhin problemlos mit *N,N*-Diethyl-aminoethylamin (DEAEA) zu *rac*-**174** deformyliert wurde. **174** entstand in guter Ausbeute von 78% (Schema 37).

Bereits an dieser Stelle wurden Versuche unternommen, mit Hilfe chiraler Basen wie Chinconidin,  $\alpha$ -Methylbenzylamin oder Ephedrin, die beiden Enantiomere durch Kristallisation eines chiralen Salzes zu trennen. Dies blieb jedoch ohne Erfolg.

Die  $\beta$ -ACC *rac*-**174** wurde schließlich mit Benzylbromid im Basischen als Benzylester mit 79% Ausbeute geschützt, wodurch der Baustein *rac*-**175** für die Dipeptide und Tripeptide fertig gestellt war.



**Schema 37.** Synthese des racemischen  $\beta$ -ACC-Bausteins *rac*-**175** (Teil 2).

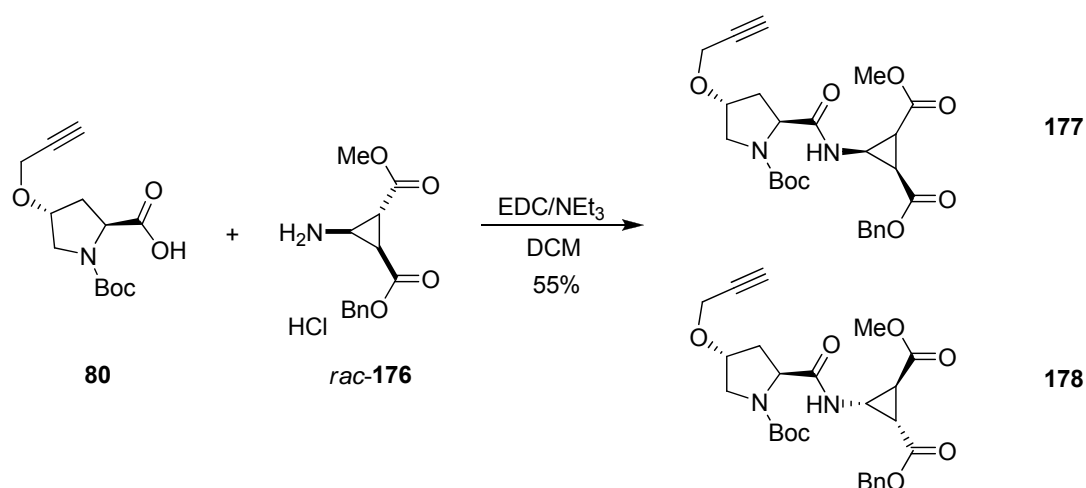
Um im Folgenden eine Erleichterung der Nomenklatur der  $\beta$ -ACC-haltigen Derivate zu ermöglichen, werden die Enantiomere und Diastereomere, welche den  $(R,R,R)$ -konfigurierten Baustein **174** enthielten, im folgenden mit  $\blacktriangle$  bezeichnet, diejenigen, die den  $(S,S,S)$ -konfigurierten  $\beta$ -ACC-Baustein **174** enthielten, mit  $\blacktriangledown$ .<sup>112</sup> Auch wenn sich durch die Einführung der Benzylschutzgruppe bei **175** eine Änderung der Prioritäten an einem der Cyclopropankohlenstoffe ergab, blieb die räumliche Anordnung unverändert und deshalb wurde diese Nomenklatur weitergeführt (Schema 37).  $\blacktriangle/\blacktriangledown$  bezeichnet die Mischung beider Bausteine.

### Boc-L-Hydroxyprolin

Den zweiten Baustein erhielt man durch Boc-Schützung von *trans*-4-L-Hydroxyprolin (**77**), mit anschließender Propargylierung zum Derivat **80** (Schema 15).

## 8.2. Darstellung des propargylierten Dipeptids

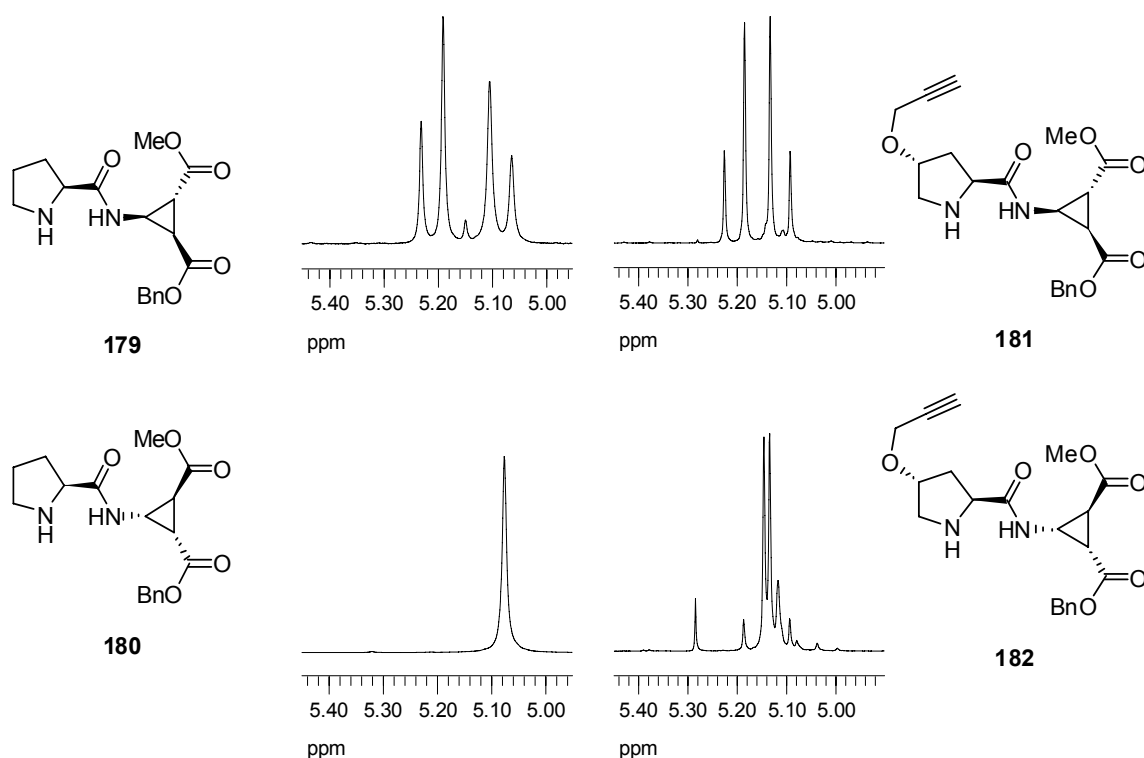
Zur Kupplung des Hydroxyprolin-Derivats **80** mit dem racemischen  $\beta$ -ACC-Baustein **175** (Schema 38), wurde erst die Boc-Gruppe von **175** mittels HCl in Ethylacetat unter Eiskühlung entfernt. Nachdem überschüssiges HCl-Gas und das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt wurden, konnte das  $\beta$ -ACC-Hydrochlorid **176** als weißer Feststoff isoliert werden. Parallel dazu wurde die freie Carbonsäure von **80** mittels EDC in trockenem Dichlormethan aktiviert und **176** nach 30min zugegeben. Anschließend musste das protonierte Amin durch langsames Zutropfen von  $\text{NEt}_3$  freigesetzt werden, um eine Kupplung zu ermöglichen. Da sich das  $\beta$ -ACC mit freiem Amin langsam selbst zersetzte, durfte die Base nur langsam und nicht im Überschuss zugesetzt werden.



Schema 38. Synthese der Dipeptide **177** und **178**.

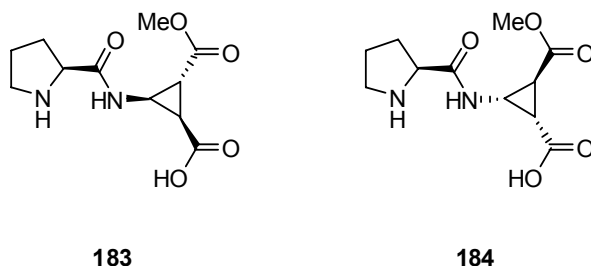
Die in 55% Ausbeute gebildeten Dipeptide **177** und **178** waren Diastereomere, deshalb bot sich eine Separation an dieser Stelle der Synthese an. Sie konnten durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Es stellte sich heraus, dass **181**, bzw. **182**, die durch Boc-Entschützung mit anschließender basischer Aufarbeitung dargestellt konnten, leichter voneinander isolierbar waren. Durch Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR Spektren der isolierten Diastereomere mit denen der diastereomerenreinen Prolin-terminalen Dipeptide L-Pro- $\blacktriangle$ -OBn (**179**) und L-Pro- $\blacktriangledown$ -OBn (**180**), deren Herstellung durch die Überlassung kleiner Mengen der enantiomerenreinen  $\beta$ -ACCs durch *DePol* möglich wurde, konnten an diesem Punkt die beiden Diastereomere differenziert werden.

Die CH<sub>2</sub>-Gruppe der Benzylschutzgruppe spaltete hierbei jeweils in unterschiedliche Signale auf (Abbildung 29). Analog konnten die Dipeptide L-**82**-▲-OBn (**181**) und L-**82**-▼-OBn (**182**) auf Basis der Hydroxyprolinderivate getrennt und zugewiesen werden.



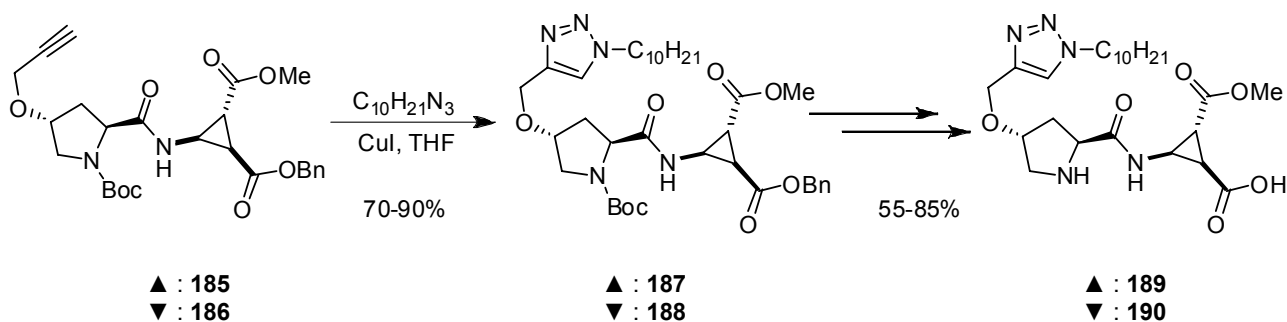
**Abbildung 29.** Vergleich von L-Pro-▲-OBn (**179**) und L-Pro-▼-OBn (**180**) (links), L-**82**-▲-OBn (**181**) und L-**82**-▼-OBn (**182**) (rechts).

Im Rahmen der Diplomarbeit wurde die verbliebene Benzylschutzgruppe mit H<sub>2</sub> und Pd/C in Methanol abgespalten, was zu den Dipeptid-Katalysatoren **183** und **184** führte (Abbildung 30).<sup>113</sup> Allerdings konnte diese Strategie wegen der sonst auftretenden Hydrierung der Propargylgruppe bei **181** und **182** nicht durchgeführt werden. Diese musste zuerst durch 'Click'-Chemie mit einem geeigneten Azid zum Triazol-Derivat umgesetzt werden, welches dann stabil gegen Hydrierung bei Normaldruck und Raumtemperatur war.



**Abbildung 30.** Dipeptidkatalysatoren Pro-▲ (**183**), Pro-▼ (**184**) (im Rahmen der Diplomarbeit).

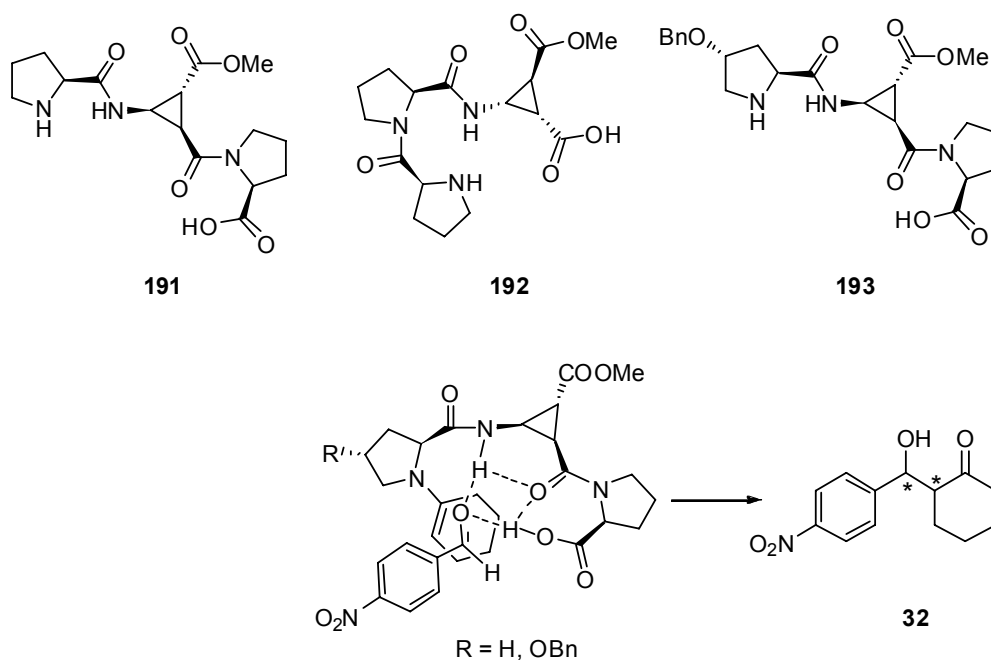
Da sich bei den homogenen Katalysatoren das C<sub>10</sub>-Alkyl-Azid als am besten geeigneter Substituent herausgestellt hatte, wurde es hier ebenfalls eingesetzt (Schema 39). Die 'Click'-Reaktion wurde in entgastem THF durchgeführt und lieferte **187** und **188** in 70-90% Ausbeute. Sukzessive Boc-Entschützung mit basischer Aufarbeitung und anschließender Debenzylierung lieferte separat beide Diastereomere des Dipeptidkatalysators **189** und **190** in einer Gesamtausbeute von 55-85%.



**Schema 39.** Synthesestrategie zum alkylsubstituierten Dipeptid.

### 8.3. Tripeptidkatalysatoren

*D'Elia et al.* konnten zeigen,<sup>114</sup> dass Katalysatoren vom Typ Pro-▲-Pro (**191**) und Pro-Pro-▼ (**192**), sehr gute Ergebnisse in der direkten Aldolreaktion lieferten.<sup>115</sup> Ihre außerordentlich rigide Struktur, die durch die Kombination von Prolin und  $\beta$ -ACC Einheiten erreicht wurde, machte sie zu sehr potenten Katalysatoren. In Anlehnung an Berechnungen von *Tang et al.* wurde ein Übergangszustand postuliert (Abbildung 31, unten), welcher die Ausbildung des Enamins am ersten Prolin-Zentrum vorsah und der die Koordination des Aldehyds durch stabilisierende Wasserstoffbrückenbindungen sowohl durch freie Elektronenpaare am  $\beta$ -ACC, als auch durch die Carbonsäure des zweiten endständigen Prolins ermöglichte.<sup>116</sup>

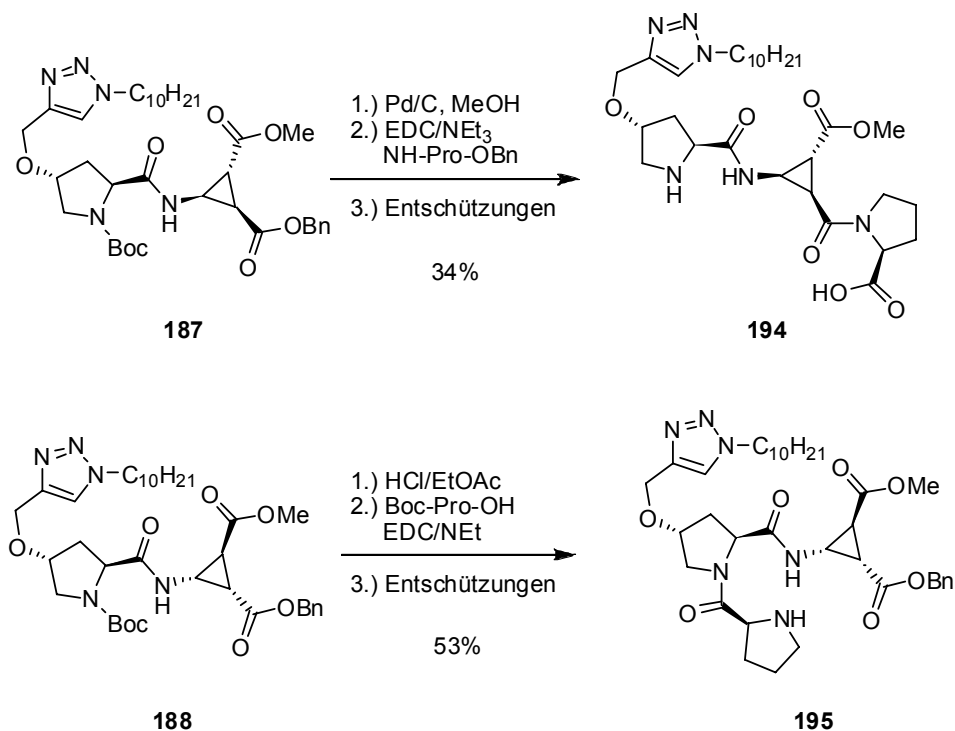


**Abbildung 31.** Dipeptide Pro-▲-Pro (**191**), Pro-Pro-▼ (**192**) und Hyp(OBn)-▲-Pro (**193**) (oben) und der Übergangszustand des Pro-▲-Pro-Tripeptides in der Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) (unten).

Es wurde nun der Effekt von Substituenten in diesen Tripeptiden untersucht. *D'Elia* erreichte mit **193**, das einen Benzylsubstituenten an der 4-Position des ersten Prolin-Zentrums von **191** besaß, eine Steigerung der Effektivität des Katalysatorsystems.<sup>114</sup> Durch gängige Peptidkupplungsstrategien wurde ausgehend von den Dipeptiden **187** und **188** (Schema 40), in unterschiedlichen Schützungsstadien, die Katalysatoren mit alkylsubstituiertem **189**-L-Pro (**194**) und L-Pro-**190** (**195**) synthetisiert. Diese noch größeren Reste sollten die Selektivität der Katalysatoren weiter erhöhen.

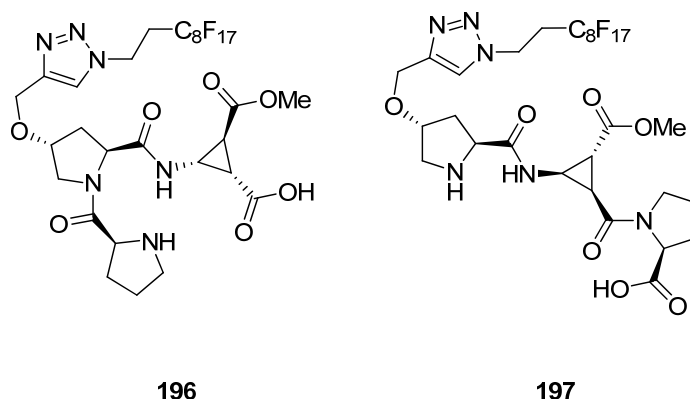


Font *et al.* postulierten die Ausbildung hydrophober Taschen durch unpolare Substituenten, welche die Übergangszustände während der Katalysen zusätzlich stabilisierten.<sup>89</sup> Die dargestellten Katalysatoren haben das Potential durch ihre langen Reste ebensolche auszubilden und somit höhere Selektivitäten zu erreichen.



**Schema 40.** Synthese substituerter Tripeptide **189**-L-Pro (**194**) (oben) und L-Pro-**190** (**195**) (unten).

Auf analoge Weise wurden auch Fluorketten in die Katalysatoren eingebaut (Schema 39). Anstatt des Alkylazides  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_3$  wurde ein fluoriertes Analogon ( $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_4\text{N}_3$ ) als Azidkomponente gewählt. So konnten die Peptide mit deutlich unpolaren Seitenketten (Abbildung 32) ausgestattet werden und der Effekt dieser hydrophoberen Umgebung auf die Reaktivität getestet werden. Die Synthese gestaltete sich schwieriger und mit höheren Verlusten, da die fluorsubstituierten Zwischenprodukte nicht mehr einfach zu isolieren waren. Es kam während der wässrigen Aufarbeitung oftmals zu Mischphasenbildung. Deswegen wurde, sofern möglich, eine direkte Aufreinigung durch Säulenchromatographie bevorzugt.



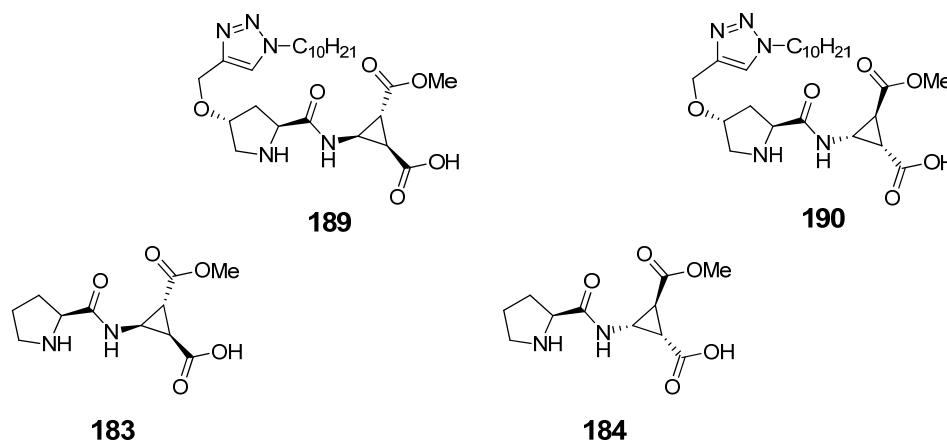
**Abbildung 32.** Dargestellte Katalysatoren mit den hydrophoberen Fluorketten.

Die synthetisierten Moleküle wurden in der Aldolreaktion getestet, um einen Vergleich zwischen unsubstituierten, den benzylsubstituierten Di- und Tripeptiden von *D'Elia* und *Zwicknagl* und den durch 'Click'-Reaktion-substituierten Katalysatoren ziehen zu können.

#### 8.4. Dipeptidkatalysatoren in der Aldolreaktion

In der Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) konnte man generell eine höhere Reaktivität aller Dipeptide im Vergleich mit L-Prolin (**2**) feststellen (Tabelle 51). So wurden mit 20mol% **2** in 24h nur 30% an Produkt geformt (Eintrag 1). Die unsubstituierten Dipeptide **183** und **184** konnten in der gleichen Konzentration 84 bis 96% umsetzen, wobei das Prolinderivat mit dem ▲-Baustein (**183**) die höheren Selektivitäten von 90%*ee* für das *anti*-Diastereomer und 75%*ee* für das gebildete *syn*-Diastereomer erzielte (Tabelle 51, Eintrag 2 und 4). Noch selektiver waren die über die Triazol-Einheit substituierten Dipeptide **189** und **190**. So konnte mit beiden eine höhere Diastereoselektivität von 6:1 erzielt werden. Das Hauptdiastereomer (*anti*) wurde hierbei mit mehr als 93%*ee* gebildet. Die Orientierung der β-ACC-Einheit spiegelte sich nur in der Enantioselektivität für das gebildete *syn*-Diastereomer wieder. So betrug diese für ▲ 64%*ee* und für ▼ -29%*ee*. Vermutlich war bei den Dipeptiden noch keine ausgeprägte räumliche Orientierung vorhanden, die die Übergangszustände stärker beeinflusst hätte.

Weiterhin waren **189** und **190** aktiver als ihre unsubstituierten Analoga, da nur 5mol% in den Reaktionen eingesetzt wurden (Eintrag 3 und 5).

**Tabelle 51.** unterschiedlich substituierte Dipeptide von Typ Pro- $\beta$ -ACC in der Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

Eintrag	Katalysator	Menge	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	L-Prolin ( <b>2</b> )	20mol%	30	2 : 1	88	52
2	<b>183</b> <sup>1</sup>	▲ 20mol%	84	2 : 1	90	75
3	<b>189</b> <sup>2</sup>	▲ 5mol%	38	6 : 1	93	64
4	<b>184</b> <sup>1</sup>	▼ 20mol%	96	1 : 1	76	40
5	<b>190</b> <sup>2</sup>	▼ 5mol%	93	6 : 1	94	-29

Reaktionsbedingung: Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT, 24h; [1] aus Ref. 113; [2] Cyclohexanon (**31**) 1 mL, H<sub>2</sub>O 0.05 mL, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT, 24h.

Nach den vielversprechenden Ergebnissen in der intermolekularen Aldolreaktion wurden **189** und **190** auch in der intramolekularen Aldolreaktion (Schema 26) getestet. Tabelle 52 zeigt, dass das Dipeptid mit dem ▲-Baustein (**189**) in dieser Reaktion völlig inaktiv war, wohingegen **190**, das den ▼-Baustein enthielt, diese Cyclisierung innerhalb von 24h bereits zu 70% umgesetzt hatte.

**Tabelle 52.** Dipeptidkatalysatoren **189** und **190** in der intramolekularen Aldolreaktion von **128**.

Eintrag	Katalysator	Zeit (h)	Umsatz (%)	<i>ee</i> (%)	Zeit (h)	Umsatz (%)	<i>ee</i> (%)	<i>R/S</i>
1	<b>189</b>	24	Spuren	n.b.	48	Spuren	n.b.	-
2	<b>190</b>	24	70	95	48	84	95	S

Reaktionsbedingungen: 10mol% Katalysator, CHCl<sub>3</sub> 1.0 mL, Umsatz und *ee* durch GC-Analyse bestimmt.

So konnte mit 10mol% von **190** die Aktivität und Selektivität der doppelten Menge an Bismorpholin (**131**) erreicht werden, mit dem *Thomson et al.* in Acetonitril bei 82°C innerhalb von vier Tagen 82% des Produktes mit 95%ee isolieren konnte.<sup>86</sup>

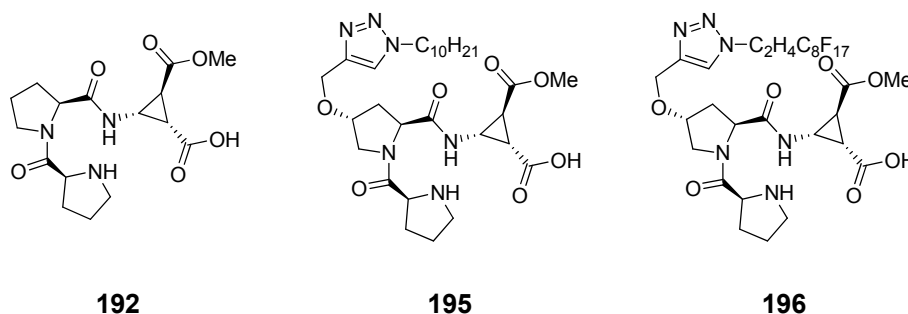
## 8.5. Tripeptidkatalysatoren in der Organokatalyse

Betrachtet man die Tripeptide mit dem ▼-Baustein (Tabelle 53) in einer direkten Gegenüberstellung, so wird für alle getesteten Substrate (**192**, **195**, **196**) in der Reaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) das S-Enantiomer bevorzugt gebildet (Eintrag 2 bis 5). Da L-Prolin das andere Enantiomer (*R*) formt, liegt nahe, dass die Carbonsäurefunktionalität der Tripeptide den Aldehyd von der entgegengesetzten Seite an das Enamin koordiniert und sich somit das S-Enantiomer ausbildet.

Das alkyl-substituierte Tripeptid **195** zeigt hier die höchste Selektivität bei ebenfalls sehr hoher Aktivität. 20mol% von *D'Elia*s **192** erzielten in 24h 79% an Produkt, wohingegen 5mol% **195**, bzw. 10mol% **196** fast quantitativen Umsatz bei gleicher Reaktionszeit hatten. Die Fluorkette von **196** erwies sich allerdings als abträglich für die Selektivität, da eine Reduzierung des Enantiomerenüberschusses um 16% unter den gleichen Bedingungen beobachtet werden konnte.

Um den Effekt dieser Kette besser einzubringen, wurde die Katalyse in einer Perfluormethylcyclohexan/Aceton/H<sub>2</sub>O-Mischung von 4:2.6:1, welche für das fluorierte Hydroxyprolinderivat **99** optimiert wurde, durchgeführt (Tabelle 53, Eintrag 5). Allerdings verschlechterte sich die Selektivität weiter.

Beim Einsatz des cyclischen Ketons **31** zeigte sich ebenfalls die hohe Aktivität dieser peptidbasierten Katalysatoren **192**, **195** und **196**. So konnten im Vergleich zu L-Prolin (**2**) höhere Ausbeuten erzielt werden (Tabelle 53, Eintrag 6 bis 9). Die Einführung des Substituenten hatte hierbei allerdings keinen positiven Effekt.

**Tabelle 53.** Substituiertes und unsubstituiertes Tripeptid mit ▼ in der Aldolreaktion.

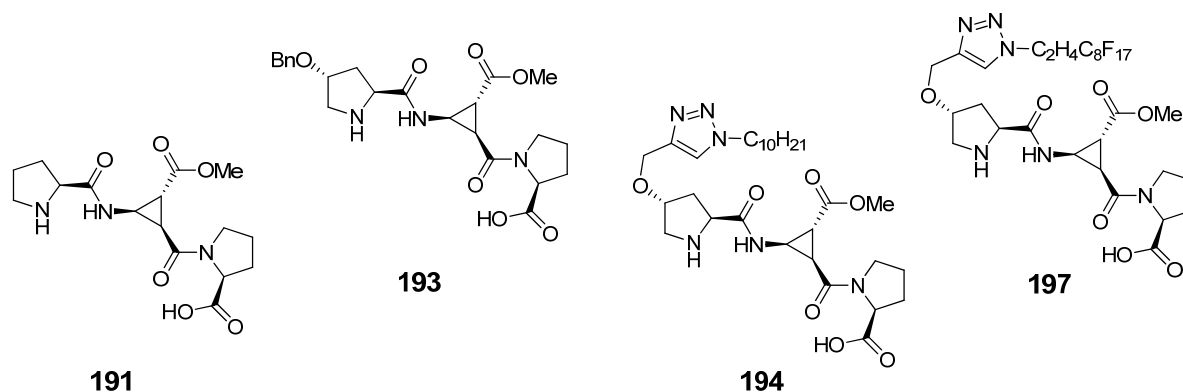
Eintrag	Katalysator	Menge	Keton	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1 <sup>1</sup>	L-Prolin ( <b>2</b> ) <sup>2</sup>	20mol%	<b>8</b>	68	-	61 (R)	-
2 <sup>1</sup>	<b>192</b> <sup>2</sup>	▼ 20mol%	<b>8</b>	79	-	73 (S)	-
3 <sup>1</sup>	<b>195</b>	▼ 5mol%	<b>8</b>	99	-	76 (S)	-
4 <sup>1</sup>	<b>196</b>	▼ 10mol%	<b>8</b>	96	-	60 (S)	-
5 <sup>3</sup>	<b>196</b>	▼ 10mol%	<b>8</b>	91	-	40 (S)	-
6 <sup>4</sup>	L-Prolin ( <b>2</b> )	20mol%	<b>31</b>	30	2 : 1	88	52
7	<b>192</b> <sup>2</sup>	▼ 20mol%	<b>31</b>	97	1 : 1	17	11
8 <sup>4</sup>	<b>195</b>	▼ 5mol%	<b>31</b>	96	2 : 1	-70	54
9 <sup>4</sup>	<b>196</b>	▼ 5mol%	<b>31</b>	66	3 : 2	41	-14

Reaktionsbedingung: [1] CHCl<sub>3</sub>/Aceton (**8**) 2:1, RT, 24h; [2] Ref. 115; [3] Lösungsmittel: Perfluormethylcyclohexan/Aceton/H<sub>2</sub>O 4:2.6:1, RT, Vortex Genie<sup>®</sup>, 24h, [4] Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT, 24h.

*D'Elias* unsubstituiertes **192** hatte bereits schlechtere Selektivitäten als **2**. Da dieser Baustein aus der Syntheseroute (Schema 37) zu 50% entstand, war man der Ansicht, dass die zusätzliche Abschirmung durch Seitenketten die Stereodifferenzierung für **195** und **196** wieder erhöhen könnte. Genau wie für Aceton als Donor erwies sich **195** auch für Cyclohexanon als besserer Katalysator. Man konnte **32** in 96% isolieren, wenngleich die Diastereoselektivität mit 2:1 sehr niedrig war. Außergewöhnlich war die Umkehrung des Enantiomerenüberschusses für das *anti*-Diastereomer auf -70%*ee* (Tabelle 53, Eintrag 8) bei **195**. Hier scheint die Abschirmung die größte Wirkung zu zeigen. Geringer war der Einfluss für **196**, das noch 41%*ee* erreichte. Keine Möglichkeit der Deckung einer Seite bot **192**, was die geringste Selektivität von 17%*ee* erklärte.

Der **▲**-Baustein, mit Prolin an beiden Termini, zeigte schon für **191** sehr gute Ergebnisse bei der Reaktion von Cyclohexanon (**31**) mit **16** (Tabelle 54, Eintrag 2). *D'Elia* konnte mit **193** eine Steigerung der Diastereoselektivität von 2:1 auf 9:1 erreichen (Eintrag 3). Allerdings waren noch immer 20mol% an Katalysator notwendig. Diese Menge ließ sich mit den Triazol-substituierten Katalysatoren **194**, bzw. **197** auf 10mol% bei höherer, bzw. gleichbleibender isolierter Ausbeute verringern.

**Tabelle 54.** Unterschiedlich substituierte Tripeptide mit **▲** in der Aldolreaktion von **31** mit **16**.



Eintrag	Katalysator	Menge	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	L-Prolin ( <b>2</b> )	20mol%	30	2 : 1	88	52
2	<b>191</b> <sup>1</sup>	▲ 20mol%	55	2 : 1	87	73
3	<b>193</b> <sup>1</sup>	▲ 20mol%	72	9 : 1	91	n.b.
4	<b>194</b>	▲ 10mol%	98	12 : 1	92	48
5	<b>197</b>	▲ 5mol%	36	3.3 : 1	71	-10

Reaktionsbedingung: Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT, 24h; [1] Ref. 115, 12h.

Für den alkylsubstituierten **194** konnte die Diastereoselektivität noch weiter gesteigert werden und es wurde mit 12:1 der bisher höchste Wert erreicht. Wie auch schon für die Tripeptide mit dem **▼**-Baustein erwies sich der fluorierte Rest von **197** als abträglich für die Selektivität. Die Diastereoselektivität sank auf 3.3:1 bei nur noch 71%*ee* (Eintrag 5).

In Recyclingexperimenten (Tabelle 55) wurde der durch Lyophilisierung der Wasserphase zurückgewonnene Katalysator **194** erneut eingesetzt. Der Verlust an **194** von Lauf zu Lauf konnte durch den größeren unpolaren Charakter des

Gesamtmoleküls durch die lange Alkylkette erklärt werden, welche eine höhere Löslichkeit in der Etherphase und somit eine ungewollte Entfernung mit den Reaktionskomponenten bewirkte. Dies erklärt zum Teil die Abnahme der Ausbeute.

**Tabelle 55.** Katalysator **194** in Recyclingexperimenten in der Reaktion von **31** mit **16**.

Eintrag	Katalysator		Lauf	Menge	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> )	<i>ee</i> ( <i>anti</i> ) (%)	<i>ee</i> ( <i>syn</i> ) (%)
1	<b>194</b>	▲	1	10mol%	98	12 : 1	92	48
2	<b>194-®</b>	▲	2	8mol%	72	8 : 1	87	40
3	<b>194-®</b>	▲	3	7mol%	43	9 : 1	89	27

Reaktionsbedingung: Cyclohexanon (**31**) 2 mL, H<sub>2</sub>O 0.1 mL, Keton/H<sub>2</sub>O 20:1, 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) 0.5 mmol, RT, 24h.

Man konnte eine leichte Abnahme der Diastereoselektivität von 12:1 auf 9:1 beobachten. Die Enantioselektivitäten blieben auf einem konstant hohen Niveau von annähernd 90%*ee* für das Hauptdiastereomer.

In der intramolekularen Aldolreaktion zur Bildung von **129** (Schema 26) wurde als Vertreter der Tripeptide nur **194** eingesetzt. Es konnte nach 48h ein Umsatz von 37% bestimmt werden, wobei das cyclisierte Produkt in 82%*ee* (*S*) geformt wurde. Hier blieb das Tripeptid hinter dem Dipeptid **190** zurück, das unter gleichen Bedingungen 84% Umsatz bei 95%*ee* (*S*) erzielte.

## Referenzen Hauptteil

---

- 57 Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2531.
- 58 a) Dalicsek, Z.; Pollreisz, F.; Gömöry, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3243. b) Park, J. K.; Lee, H. G.; Bolm, C.; Kim, B. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 945.
- 59 Matsugi, M.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1636.
- 60 Aratake, S.; Itoh, T.; Okano, T.; Nagae, N.; Sumiya, T.; Shoji, M.; Hayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 10246.
- 61 Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 533.
- 62 a) Ji, M.; Zhang, Y.; Lou, X.; Wang, Y.; Liu, Y.; Shen, Z. *Journal of Molecular catalysis (China)* **2005**, 19, 126. b) Andreae, R. M.; Davis, A. P. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 16, 2487.
- 63 Huisgen, R. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, 1.
- 64 Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.
- 65 Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- 66 Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.
- 67 Font, D.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4653.
- 68 a) Drauz, K.; Waldmann, H. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **2002**.  
b) Machajewski, T. D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1406.
- 69 Zimmermann, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- 70 Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5765.
- 71 a) Mayoral, J. A.; Burguette, M. I.; Fraile, J. M.; Garcia, J. I.; Garcia-Verdugo, E.; Luis, S. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3905. b) Gissibl, A. *Dissertation, Universität Regensburg*, **2006**.
- 72 Gheorghe, A.; Cuevas-Yañez, E.; Horn, J.; Bannwarth, W.; Narsaiah, B.; Reiser, O. *Synlett* **2006**, 17, 2767.
- 73 Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Marculescu, A. M.; Meo, P. L.; Riela, S.; Noto, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4688.
- 74 Gryko, D.; Saletra, W. *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2148.
- 75 List, B.; Lerner, A. R.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- 76 Izumi, Y.; Chibata, I.; Itoh, T. *Angewandte Chemie* **1978**, 90, 3, 187.
- 77 Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580.
- 78 Bellis, E.; Kokotos, G. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8669.
- 79 Gu, L.; Yu, M.; Wu, X.; Zhang, Y.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2223.
- 80 Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 958.
- 81 Lattanzi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2579.
- 82 Mase, N.; Nakai, Y.; Ohara, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 734.
- 83 Dziedzic, P.; Zou, W.; Háfren, J.; Córdova, A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 38.
- 84 a) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16. b) Clemente, F. R.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5766. c) Fan, J.-F.; Wu, L.-F.; Sun, Y.-P. *Chin. J. Chem.* **2007**, 4, 473.



- 
- 85 a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1971**, 10, 496.
- 86 a) Kriis, K.; Kanger, T.; Laars, M.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *Synlett*, **2006**, 1699. b) Kanger, T.; Kriis, K.; Laars, M.; Kailas, T.; Müürisepp, A.-M.; Pehk, T.; Lopp, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5168. c) Davies, S. G.; Sheppard, R. L.; Smith, A. D.; Thomson, J. E. *Chem. Commun.* **2005**, 3802.
- 87 Wang, Y.; Wei, S.; Sun, J. *Synlett* **2006**, 3319.
- 88 Huang, J.; Zhang, X.; Armstrong, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 9073.
- 89 Font, D.; Sayalero, S.; Bastero, A.; Jimeno, C.; Pericas, M. A. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 337.
- 90 Dinsmore *et al.*, *Org. Prep. Proc. Inc.* **2002**, 34, 367.
- 91 a) Cheong, P. H.-Y.; Zhang, H.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas, C. F. III. *Org. Lett.* **2006**, 8, 811. b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3726. c) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573.
- 92 Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260.
- 93 Kato, H.; Ohmori, K.; Suzuki, K. *Synlett* **2001**, Special Issue, 1003.
- 94 Dinsmore, C. J.; Bergman, J. M.; Bogusky, M. J.; Culberson, J. C.; Hamilton, K. A.; Graham, S. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 865.
- 95 Pohlmann, A.; Schanen, V.; Guillaume, D.; Quirion, J.-C.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1016.
- 96 Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, 579.
- 97 Bergmann, M.; Zervas, L. *Ber.* **1932**, 65, 1192.
- 98 Hartung, W. H.; Simonoff, R. *Org. React.* **1953**, VII, 263.
- 99 Tang Z.; Yang Z.-H.; Chen X.-H.; Cun L.-F.; Mi A.-Q.; Jiang Y.-Z.; Gong L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9285.
- 100 List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 573.
- 101 Shi, L.-X.; Sun, Q.; Ge, Z.-M.; Zhu, Y.-Q.; Cheng, T.-M.; Li, R.-T. *Synlett* **2004**, 12, 2215.
- 102 Cordova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102.
- 103 a) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 3805. b) Sampak, S.; Jinyun, L.; Rajasekhar, D.; Cong-Gui, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5321.
- 104 Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. III. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9624.
- 105 Manhas, M. S.; Ghosh, M.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 575.
- 106 Mitsumori, S.; Zhang, H.; HaYeon, C. P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1040.
- 107 De Pol, S.; Zorn, C.; Klein, C. D.; Zerbe, O.; Reiser, O. *Angew. Chem.* **2004**, 116, 517.
- 108 Voigt, J.; Noltemeyer, M.; Reiser, O. *Synlett* **1997**, 202.
- 109 Bubert, C.; Cabrele, C.; Reiser, O. *Synlett* **1997**, 827.
- 110 Beumer, R.; Bubert, C.; Kreitmeier, P.; Reiser, O.; Meudt, A.; Schulte, M. *Patent DE 199 58 497 A*, Merck KGaA Darmstadt, **1998**.
- 111 Poleschak, M. *Diplomarbeit, Universität Regensburg*, **1998**, 11.
- 112 Koglin, N.; Zorn, C.; Beumer, R.; Cabrele, C.; Bubert, C.; Sewald, N.; Reiser, O.; Beck-Sickinger,

- 
- A. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 202.
- 113 Zwicknagl, H. *Diplomarbeit, Universität Regensburg*, **2005**.
- 114 D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3262.
- 115 D'Elia, V. *Dissertation, Universität Regensburg*, **2009**.
- 116 a) Sathapornvajana, S.; Vilaivan, T. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 10253. b) Chen, F.; Huang, S.; Zhang, H.; Liu, F.; Peng, Y. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 9585. c) Fu, Y.-Q.; Li, Z.-C.; Ding, L.-N.; Tao, J.-C.; Zhang, S. H.; Tang, M.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 3351.

## C) Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Dissertation wurde mittels einer Cu(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditionsreaktion ('Click'-Reaktion) ein propargyliertes Hydroxyprolin-Derivat **80** mit unterschiedlichen azid-funktionalisierten Komponenten gekuppelt. Auf diese einfache und ökonomische Art und Weise sollten auf Harzen gebundene Prolin-Einheiten sowie modifizierbare Prolinderivate für die Organokatalyse geschaffen und auf ihre Aktivität getestet werden. Ebenfalls sollten diese als Bausteine für Peptide mit Piperazinoncarbonsäure-(PCA-) oder  $\beta$ -ACC-Einheiten eingesetzt werden.

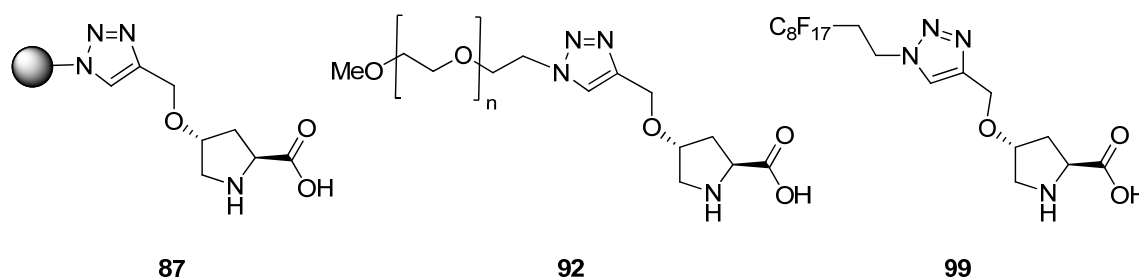
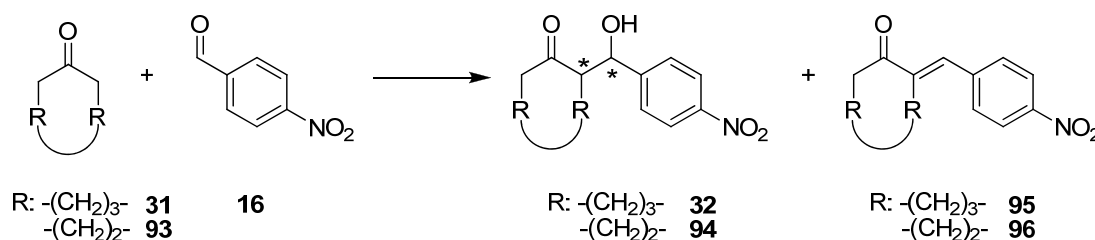


Abbildung 33. Dargestellte homogene und heterogene Katalysatoren.

Der an das heterogene Merrifield-Polystyrol-Resin fixierte Katalysator **87** wies unter den gewählten Versuchsbedingungen kaum katalytische Aktivität auf (Ausbeute <10%), wurde aber zeitgleich von *Font et al.* in wässrigen Systemen als reaktiv und hochselektiv in der Aldolreaktion veröffentlicht.

Die Entwicklung eines homogenen Katalysatorsystems durch die Wahl von MeOPEG als Basis für die Azid-Komponente wurde ebenfalls durchgeführt. So konnte **92** in der Aldolreaktion zwischen Aceton (**8**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) vielversprechende Anfangsergebnisse und Selektivitäten von 63%ee und für *ortho*-substituierte Aldehyde um 80%ee liefern. Die geringen Umsätze konnten durch die Wahl der reaktiveren cyclischen Ketone Cyclohexanon (**31**) und Cyclopentanon (**93**) verbessert werden.



Schema 41. Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) und Cyclopentanon (**93**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**).

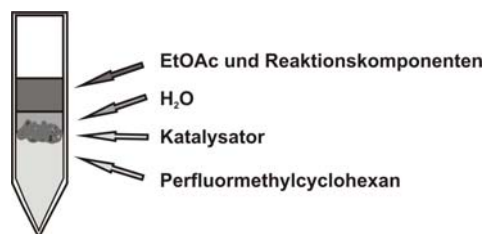
So konnte mit **31** und **16** 70% Ausbeute bei einer  $dr_{anti:syn}$  von 3:1 mit 82%ee für das *anti*-Diastereomer isoliert werden. Durch Präzipitieren konnte der Katalysator in guten Ausbeuten von 60-80% recycelt werden. Er wurde ohne Verlust an Aktivität erneut eingesetzt. Mit diesem wiedergewonnenen **92** wurden noch 60% Ausbeute, bei einer  $dr_{anti:syn}$  von 1:2.2 und 94%ee für das *syn*-Distereomer, in der Reaktion von **93** und 2-Br-Benzaldehyd erreicht.

Als unbeabsichtigt heterogen erwies sich **99**. Durch die Einführung einer fluorierten Kette sollte der Zugang zum Recycling mittels Fluor-Fluor-Wechselwirkungen, z.B. mittels Extraktion in fluorierte Lösungsmittel, ermöglicht werden. Allerdings erwies sich die Orthogonalität der unpolaren Fluorkette und der polaren Aminosäure als nachteilig, was eine Unlöslichkeit in fast allen Lösungsmitteln zur Folge hatte. Dieser heterogene Katalysator **99**, der sich durch Filtration isolieren ließ, wurde weiter untersucht. Das Lösungsmittelgemisch Keton/H<sub>2</sub>O 20:1 betrachtete man zunächst als das Effektivste. Es stellte sich heraus, dass **99** ohne Verlust seiner Aktivität und Selektivität mehr als dreimal in der Reaktion von **31** mit **16** wiedergewonnen werden konnte. Da mit 5mol% an **99** dieselbe Reaktivität wie mit 10mol% erreicht wurden (29% Ausbeute,  $dr_{anti:syn}$  1.6:1 82%ee<sup>anti</sup>), deutete alles darauf hin, dass nur ein Bruchteil des eingesetzten Katalysators überhaupt in der Reaktion zur Verfügung stand.

Um diesen Anteil zu erhöhen, wurde die Reaktionstemperatur und damit die mittlere kinetische Energie der Reaktionspartner angehoben. Diese Variation hatte ihren maximalen Effekt bei ca. 45°C. So konnten für die Reaktion von **31** mit **16** 63% Ausbeute bei einer  $dr_{anti:syn}$  von 1.6:1 mit 88%ee<sup>anti</sup> isoliert werden. Eine höhere Temperatur führte zu einem Verlust an Selektivität und Produktausbeute, da eine Eliminierungsreaktion zu **95** eintrat. Der Einsatz von Phasentransferkatalysatoren brachte nur für Adogen 464 (**107**) eine geringe Verbesserung der Ausbeute.

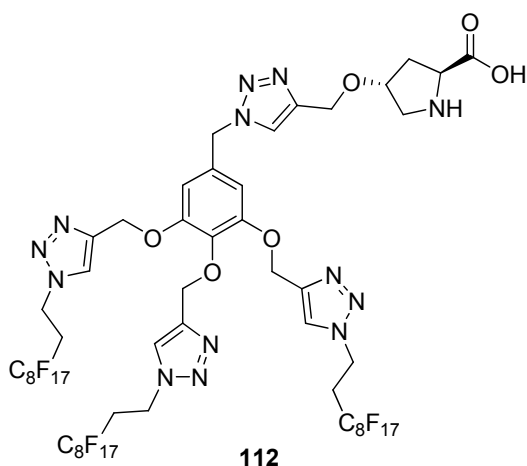
Als vielversprechender stellten sich fluorierte Lösungsmittel heraus. Es konnte aber nur in Trifluorethanol (**101**) und Perfluormethylcyclohexan (**103**) eine Veränderung der Reaktivität erzielt werden. **101**, das im Verhältnis **101**/Keton/H<sub>2</sub>O 4:2.6:1 eine homogene Lösung mit dem Katalysator **99** bildete, führte zu einer Ausbeutesteigerung auf 92% allerdings bei komplettem Verlust der Selektivität. Hier könnte man den Einfluss von niedrigeren Temperaturen oder einer zweikomponentigen Fluorphase aus **103** und **101** weiter testen.

Setzte man nur **103** ein, so bildete sich ein zweiphasiges Reaktionsgemisch in dem die  $dr_{anti:syn}$  auf 3:1 mit 94%ee für das *anti*-Diastereomer anstieg. Durch Extraktion mit EtOAc konnten die Reaktionskomponenten von diesem Phasengemisch aus einem Eppendorf-Cup abgetrennt und dieses im Anschluss daran wieder eingesetzt werden.



**Abbildung 34.** Phasenverteilung bei der Katalyse mit dem fluorierten **103** im Eppendorf-Cup.

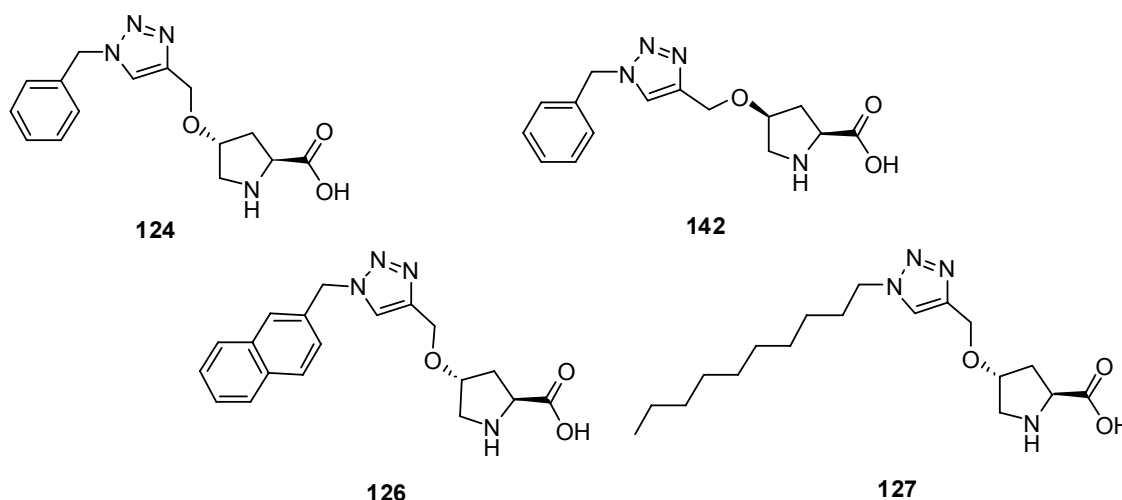
Nachdem mit Hilfe eines Vortex-Genie® eine Durchmischung nur bei Raumtemperatur möglich war wurde der Versuch unternommen durch Ultraschallimpulse den Mischeffekt zu verbessern und gleichzeitig bei höheren Temperaturen im Wasserbad zu arbeiten. So war es möglich im System **103/31**/H<sub>2</sub>O (4:2.6:1) die Ausbeute von **32** auf 74% zu steigern ( $dr_{anti:syn}$  5:1, 94%ee<sup>anti</sup>).



**Abbildung 35.** Dargestellter Katalysator mit drei Fluor-Triazoleinheiten.

Die Erhöhung der Anzahl der fluorierten Ketten im Katalysatormolekül durch die Synthese von **112** erzielte nicht den gewünschten Effekt einer besseren Löslichkeit in fluorierten oder unpolareneren Lösungsmitteln. Der Einsatz des heterogenen **112** in der Aldolreaktion konnte nur moderate Selektivitäten und Ausbeuten erzielen. Vermutlich wird Ersteres durch die Größe des Substituenten beeinflusst. Die geringe Reaktivität wird durch den heterogenen Charakter erklärt.

Da sich die 'Click'-Reaktion als vielversprechendes Werkzeug zur Modifikation von **80** erwies und sich damit unterschiedlichste Substituenten auf einfache Art und Weise anbringen ließen, wurden unter anderem die *trans*- und *cis*-substituierten Derivate **124**, **125**, **126**, **127** und **142** synthetisiert. Der direkte Vergleich von **124** und **142** zeigte, dass die *trans*-Konfiguration für gute Katalyseergebnisse in Keton/H<sub>2</sub>O 20:1 von Vorteil und somit **124** deutlich reaktiver als **142** war. Auch konnte für die Reaktion von **31** mit **16** durch **124** die doppelte Ausbeute (85%) bei  $dr_{anti:syn}$  3:1 und 94%*ee*<sup>anti</sup> erzielt werden. **142** formte nur 43% Produkt mit einer höheren Diastereoselektivität ( $dr_{anti:syn}$  6:1), aber bei einer deutlich niedrigeren Enantioselektivität von 84%*ee*<sup>anti</sup>.



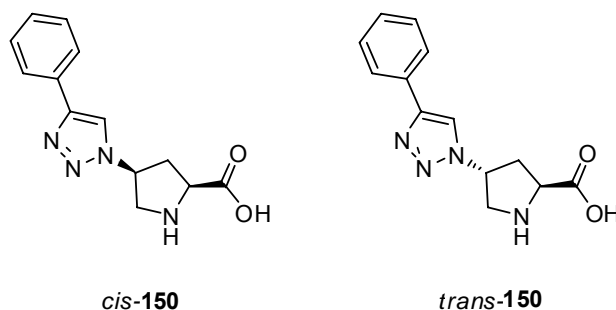
**Abbildung 36.** Auswahl der homogen löslichen Hydroxyprolinderivate.

Den Effekt unterschiedlicher Substituenten konnte man am Beispiel von **124**, **126** und **127** in der Aldolreaktion von **31** und **16** beobachten. So könnte das ausgedehntere  $\pi$ -System des Naphthylsubstituenten von **126** (76%,  $dr_{anti:syn}$  6:1, 92%*ee*<sup>anti</sup>) der Grund für eine bessere Koordination der aromatischen Aldehyde im Vergleich zum Benzylrest von **124** (85%,  $dr_{anti:syn}$  3:1, 96%*ee*<sup>anti</sup>) sein, was die höhere Diastereoselektivität und niedrigere Reaktivität erklären würde.

Allerdings spricht die gute Leistung von **127** (65%,  $dr_{anti:syn}$  3:1, 99%*ee*<sup>anti</sup>) mit der unpolaren C<sub>10</sub>-Alkyl-Kette für sterische und weniger für elektronische Effekte, die für die hohen Enantioselektivitäten verantwortlich sind. Somit wurde **127** als der leistungsfähigste Katalysator identifiziert, da durchgehend Enantioselektivitäten von 93 bis 99%*ee* erreicht wurden.

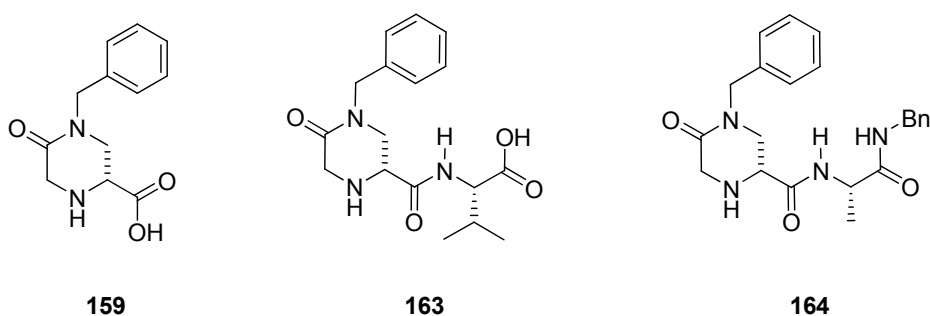
Das Einführen sterisch noch anspruchsvollerer Reste, wie einer Adamantyl-Gruppe, könnte hier weitere Selektivitätsverbesserungen erzielen.

Um die Abhängigkeit der Performance der homogenen Katalysatoren vom Abstand der Triazol Einheit zu untersuchen, wurden *cis*-**150** und *trans*-**150** hergestellt. Nach *Font et al.* konnte für einen PS-basierten Katalysator auf diese Weise die Selektivität gesteigert werden.



**Abbildung 37.** Hydroxyprolinderivate mit 'inversen'-Triazol.

Es stellte sich heraus, dass, analog zu **124** und **142**, die *trans*-Konfiguration erneut günstiger war. Mit 40-50% Ausbeute waren beide Katalysatoren **150** mit der 'inversen' Triazoleinheit inaktiver als **124** und **142** (40-80%). Dennoch war mit ihnen eine höhere Diastereoselektivität  $dr_{anti:syn}$  von bis zu 8:1 möglich. Die Enantioselektivität für *trans*-**150** betrug sehr gute 98% $ee^{anti}$ , wohingegen das Diastereomer *cis*-**150** noch gute 93% $ee^{anti}$  erzielte. Der Unterschied in der sterischen Ausrichtung des Substituenten war bei diesen Katalysatoren nicht so gravierend wie bei **124** und **142**. Interessant wäre die Fortsetzung der Untersuchungen durch Ersetzen des Phenylrestes durch ein größeres  $\pi$ -System, sterisch anspruchsvollere Gruppen oder eine simple Alkylkette. In der Michael-Reaktion enttäuschte dieser Katalysatortyp.



**Abbildung 38.** Piperazinoncarbonsäure (**159**) und die daraus dargestellten Dipeptide.

Die künstliche Aminosäure Piperazinoncarbonsäure (PCA) **159**, welche strukturelle Ähnlichkeiten mit den aktiven Organokatalysatoren L-Prolin (**2**) und Pipecolinsäure (**153**) aufwies, wurde in der direkten Aldol-Reaktion und der *Mannich*-Reaktion getestet. Da es nicht möglich war enantiomerenreines PCA (**159**) herzustellen, wurden

optisch angereicherte Chargen in den Katalysereaktionen eingesetzt, weswegen nur Aussagen über die Tendenz der möglichen Selektivität erwartet werden konnten. Die Aktivität der Katalysatoren, in Bezug auf den Umsatz, wurde aber als vergleichbar angenommen.

PCA (**159**) zeigte in der Aldol-Reaktion von Aceton (**8**) mit 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) nur eine geringe Aktivität mit Ausbeuten bis 40%. Wobei die maximale Selektivität mit 20%*ee* in reinem Aceton (**8**) und polaren Lösungsmitteln erreicht wurde. Der Einsatz reaktiverer Ketone führte zu einer Verbesserung der Ausbeute (30-90%) und zu vielversprechenden Diastereoselektivitäten  $dr_{anti:syn}$  bis 7:2. Die getesteten Dipeptide **163**, **164** und die Prolin-terminalen Derivate **165** und **166** von *Delatouche* lieferten enttäuschende Ergebnisse. In der *Mannich*-Reaktion, wurde das gewünschte Produkt in 10% bis 50% Ausbeute gebildet, aber es konnte kaum eine Stereoinduktion beobachtet werden. Niedrigere Temperaturen oder polarere Lösungsmittel konnten die Selektivität nicht verbessern. Die Dipeptide lieferten ähnliche Ergebnisse.

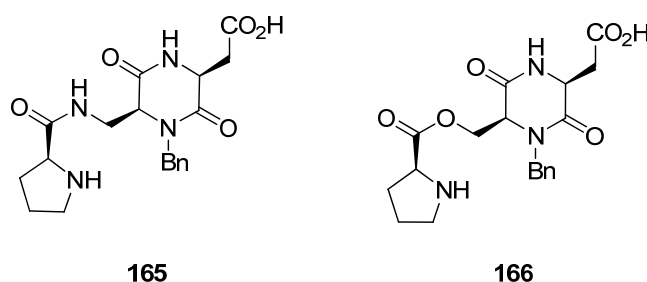
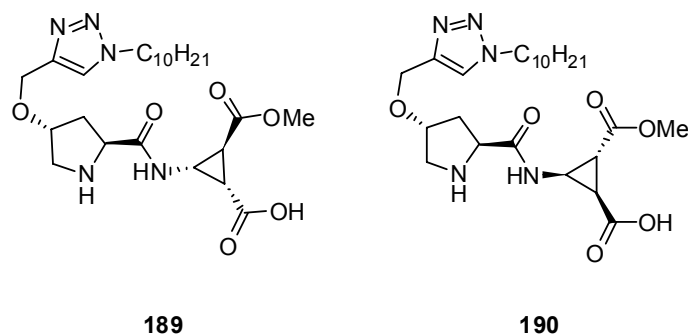


Abbildung 39. PCA-Derivate von *Delatouche*.

Der weitere Einsatz von **159** in enantiomerenreiner Form und in Verbindung mit cyclischen Ketonen könnte in der Aldol-Reaktion vielversprechende Resultate liefern. Dennoch ist eine Steigerung der Aktivität notwendig. In der *Mannich*-Reaktion scheinen die synthetisierten Katalysatoren nicht aktiv zu sein. Ebenso waren in der *Michael*-Reaktion nur niedrige Selektivitäten zu erreichen.

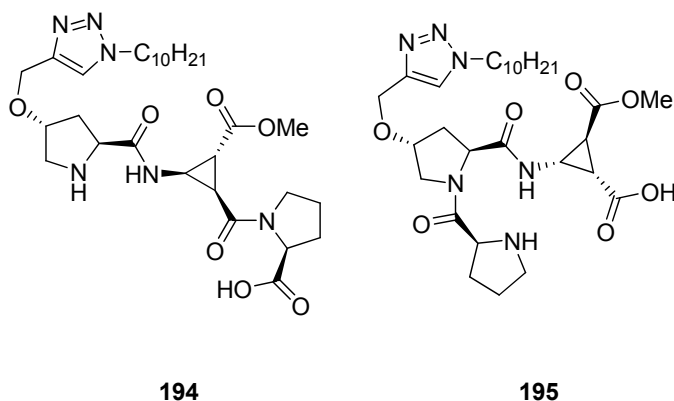
Die dargestellten  $\beta$ -ACC-inkorporierten Katalysatoren konnten in der Aldolreaktion gute Ergebnisse erzielen. So war es möglich durch Einführen eines C<sub>10</sub>-Alkylrestes bei den Dipeptiden die Diastereoselektivität deutlich zu erhöhen. Die Enantioselektivität wurde durch diesen Substituenten nur wenig beeinflusst. So schien dieser die unterschiedliche sterische Ausrichtung der eingesetzten  $\blacktriangle$  und  $\blacktriangledown$ -Bausteine zu kompensieren, da mit **189** und **190** annähernd gleiche Selektivitäten erreicht wurden.





**Abbildung 40.** Modifizierte Dipeptidkatalysatoren **189** und **190**.

In der intramolekularen Aldolreaktion konnte **190** die Selektivität und den Umsatz des publizierten Bismorpholin (**131**) erreichen, formte aber das *S*-Enantiomer in einem billigeren, weniger toxischen Lösungsmittel und bei niedrigeren Temperaturen.



**Abbildung 41.** Durch Alkylketten modifizierte Tripeptidkatalysatoren **194** und **195**.

Die verglichenen Tripeptidkatalysatoren mit dem Alkylsubstituenten konnten sowohl in der ▼-Baustein-terminalen Variante **195**, als auch in der ▲-Baustein-zentralen-Modifikation **194** die höchsten Diastereoselektivitäten in dieser Katalysatorklasse erreichen. So war für **195** mit 76%*ee* (*S*) für die Aldolreaktion von Aceton (**8**) und 4-NO<sub>2</sub>-Benzaldehyd (**16**) das beste Resultat und hatte somit die gleiche Selektivität wie L-Prolin, welches aber das andere Enantiomer bildet. **194** war in der Aldolreaktion von Cyclohexanon (**31**) und **16** mit einer Diastereoselektivität von 12:1 für das *anti*-Produkt und mit Ausbeuten um 95% und Selektivitäten größer als 90%*ee* der beste hier entwickelte Katalysator.

Die Fluor-Einheit anstelle der Alkylkette in den Peptiden **196** und **197** bewährte sich nicht.



## D) Experimenteller Teil

### 1. Allgemeines

**$^1\text{H}$ -NMR-Spektren** wurden an Bruker Avance 600 (600 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) und Bruker Avance 300 (300 MHz) Geräten aufgenommen. Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in  $\delta$  (ppm). Chloroform ( $\text{CDCl}_3$ , 7.26 ppm), Methanol ( $\text{MeOD-d}_4$ , 3.31 ppm;  $\text{H}_2\text{O}$ , 4.87 ppm) und Dimethylsulfoxid ( $\text{DMSO-d}_6$ , 2.49 ppm) wurden als interne Standards benutzt. Die Spektren wurden nach 1. Ordnung ausgewertet, die Kopplungskonstanten in Hertz (Hz) angegeben.

Die Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, bs = verbreitertes Singulett, bd = verbreitertes Dublett, bt = verbreitertes Triplett, dd = doppeltes Dublett, dt = doppeltes Triplett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts. Integrale wurden als relative Anzahl von Atomen angegeben. Diastereomerenverhältnisse wurden aus den Integralen der entsprechenden Protonen in den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ermittelt.

**$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren** wurden an Bruker Avance 600 (150 MHz), Bruker Avance 400 (100 MHz) und Bruker Avance 300 (75 MHz) Geräten aufgenommen. Chloroform ( $\text{CDCl}_3$ , 77.1 ppm) und Methanol ( $\text{MeOD-d}_4$ , 49.0 ppm) wurden als interne Standards benutzt. Die Multiplizität der Signale wurde durch DEPT 135-Aufnahmetechnik (DEPT = Distortionsless Enhancement by Polarisation Transfer) bestimmt und wie folgt angegeben: + = primäre oder tertiäre, – = sekundäre und quart. = quarternäre (DEPT-Signalintensität Null) Kohlenstoffatome. Ebenfalls wurden DEPT 90-Spektren aufgenommen.

**Zweidimensionale NMR-Spektren** (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) wurden an Bruker Avance 400 und Bruker Avance 600 Geräten aufgenommen.

**Infrarotspektren** wurden mit einem Bio-Rad Excalibur Series FTS3000MX FT-IR-Spektrometer als KBr-Presslinge, sowie an einem Bruker Tensor 27 FT-IR-Spektrometer mit GoldenGate ATR-Messeinheit aufgenommen.

**Massenspektren** wurden in der massenspektroskopischen Abteilung der Universität Regensburg an Finnigan MAT 95, Varian Mat 311 A und Finnigan TSQ 7000 Massenspektrometern bestimmt. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen geben die Intensität des Peaks bezogen auf den Basispeak ( $I = 100\%$ ) wieder.

Hochauflösung: Die Summenformeln wurden durch Überprüfung der berechneten präzisen Massen bestätigt.

**Elementaranalysen** wurden in der mikroanalytischen Abteilung der Universität Regensburg an den Geräten Vario EL III bzw. Mikro-Rapid CHN durchgeführt.

**Optische Drehwerte** wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge  $\lambda$  von 589 nm (Na-D-Linie) in einer 1.0 dm Messzelle bestimmt. Die Angabe der Konzentration erfolgt in [g/100mL]

**HPLC-Messungen** zur Bestimmung der Enantiomerenverhältnisse wurden mit den HPLC-Geräten KromaSystem 2000 (HPLC-Detektor 335 und Pumpe 325 von Kontron Instruments) und Varian 920-LC durchgeführt. Hierbei wurden AS, OD, OJ und OD-H Säulen verwendet.

HPLC-Messungen durch die instrumentelle Analytik wurden an einem Agilent 1100/3 System an einer Daicel Chiralcel OD-H-Säule durchgeführt.

**GC-Messungen** wurden an einer CP-Chirasil-Dex CD Säule bei den angegebenen Temperaturen durchgeführt (Injektor:  $250^{\circ}\text{C}$ ). Trimethylsilylimidazol wurde bei den Aldolprodukten zur Stabilisierung zugegeben.

**Schmelzpunkte** wurden mit einem Büchi SMP 20 im Silikonölbad bestimmt und sind unkorrigiert.

Für **Dünnschichtchromatogramme** (DC, TLC) wurden Kieselgel-DC-Platten 60 F254 der Firma Merck mit einer Schichtdicke von 0.2 mm verwendet.

**Schutzgas:** Alle Reaktionen unter Beteiligung sauerstoff- oder hydrolyseempfindlicher Chemikalien wurden in ofengetrockneten Gerätschaften unter vorgetrockneter Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

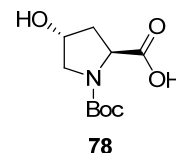
## **Verwendete Chemikalien**

Sämtliche Reagenzien und Lösungsmittel für die Synthesen oder Katalysen wurden, sofern nicht anders angegeben, in der kommerziell erhältlichen Reinheit eingesetzt, bei Bedarf destilliert oder nach gängigen Literaturvorschriften getrocknet.

Reagenzien und Verbindungen für die Cyclopropanierung von Pyrrol, die Synthese der PCA und die Einführung und Entfernung von Schutzgruppen wurden nach Literaturangaben durchgeführt.

## 2. Arbeitsvorschriften und Produktdaten

### 2.1. Synthesen

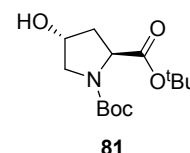


#### **(2S, 4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (78):**<sup>117</sup>

*trans*-L-4-Hydroxyprolin **77** (15 mmol, 2,0 g, 1.0 äquiv.) wurde in H<sub>2</sub>O (30 mL) gelöst. Nach Zugabe von NaOH (16.5 mmol, 0.66 g, 1.1 äquiv.) wurde Boc<sub>2</sub>O (17 mmol, 3.7 g, 1.1 äquiv.) in kleinen Portionen über eine halbe Stunde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion wurde die Lösung mit gesättigter KHSO<sub>4</sub>-Lösung (1M) auf pH~2 angesäuert und anschließend dreimal mit je 30 mL EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt (2S, 4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure **78** (12.8 mmol, 85%) als klares Öl, welches am Vakuum aufschäumt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.40 (s, 9H), 3.46 (m, 1H), 3.56 (m, 3H), 4.43 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 6.98 (s, OH). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.5, 21.4, 28.1, 28.6, 28.7, 38.2, 39.2, 54.7, 54.9, 58.0, 58.3, 60.9, 67.4, 69.5, 70.1. IR (KBr): ν = 3400, 2977, 2910, 1665, 1412, 1367, 1343, 1250, 1156, 1129, 1081, 1052, 988, 911, 853, 771 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -66° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 249.2 (50) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 232.2 (40) [M+H<sup>+</sup>], 193 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>], 176 (17) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>].

HRMS (EI-MS): C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>, ber. 231.1107, gem. 231.1105.

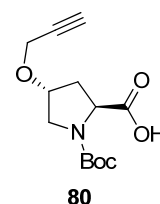


#### **(2S, 4R)-di-*tert*-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (81):**<sup>118</sup>

(2S, 4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (**78**) (8.6 mmol, 2.0 g) wurde in DMF (40 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzyltriethylammoniumchlorid (8.6 mmol, 2.0 g, 1.0 äquiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mmol, 31 g, 26 äquiv.)

und *tert*-Butylbromid (340 mmol, 40 mL, 40 äquiv.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 55°C erhitzt und 21h lang gerührt. Nach Erkalten der Mischung wurde H<sub>2</sub>O zugegeben, um die in DMF unlöslichen Salze zu lösen. Es wurde dreimal mit Et<sub>2</sub>O und CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingengt und am Ölpumpenvakuum getrocknet. Man erhielt (2*S*, 4*R*)-di-*tert*-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**81**) als gelbes Öl (7.2 mmol, 83%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.42-1.53 (d, 18H), 1.93 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 3.05 (bs, 1H), 3.33-3.57 (m, 2H), 4.10-4.23 (m, 1H), 4.45 (bs, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.9-28.3, 39.1, 54.6, 58.6, 69.0-70.0, 80.1, 81.1, 154.2, 172.2. (Signaldopplung durch Rotamere). IR (KBr): ν = 3430, 2980, 2935, 2386, 2347, 2306, 2248, 1736, 1690, 1410, 1368, 1152, 1085, 898, 878, 735 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -56° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 305 (10) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 288 (100) [M+H<sup>+</sup>], 249 (50) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>], 232 (30) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>]. HRMS (EI-MS): C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>, ber. 287.1733, gem. 287.1728.

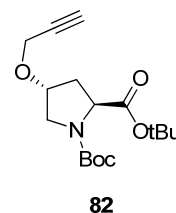


**(2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**):**

(2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure (**78**) (3.7 mmol, 1.0 g) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in trockenem THF gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Nun wurde NaH (60% Suspension) (7.4 mmol, 180 mg, 2 äquiv.) zugegeben und die Mischung im Eisbad für 30min gerührt. Propargylbromid (80%ige Lösung in Toluol) (3 äquiv.) wurde langsam zugetropft und es wurde der Reaktionsmischung erlaubt auf RT zu kommen. Nach 24h wurde die Reaktion durch quenchen mit H<sub>2</sub>O abgebrochen. Zur Aufreinigung erfolgte eine zweimalige Extraktion der basischen Mischung mit Et<sub>2</sub>O. Die orangebraune wässrige Phase wurde nun mittels KHSO<sub>4</sub>-Lösung (1M) auf pH=2 angesäuert, wobei sich weiße Schlieren bildeten. Nun erfolgte eine dreimalige Extraktion mit Et<sub>2</sub>O, die zur Entfärbung der H<sub>2</sub>O-Phase führte. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt

und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine Aufreinigung des Rohproduktes erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:3,  $R_f=0.4$ ). Man erhielt (2*S*, 4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**) als einen gelbbraunen Feststoff (2.4 mmol, 65%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.43 und 1.49 (d, 9H), 2.14-2.20 (m, 1H), 2.32-2.40 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 3.55-3.70 (m, 2H), 4.13-4.20 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.43-4.53 (m, 1H), 8.3 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.2, 28.3, 34.2, 36.4, 51.1, 51.9, 56.4, 56.4, 74.9, 75.7, 76.0, 79.2, 80.8, 81.8, 153.7, 156.4, 174.7, 178.3 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (KBr):  $\nu$  = 3200, 2976, 2935, 1733, 1687, 1455, 1400, 1366, 1329, 1253, 1158, 1127, 1089, 1065, 909, 854, 771, 723, 654  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 270.1 (10)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 214.0 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ .



**(2*S*, 4*R*)-di-*tert*-butyl-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**82**)<sup>119</sup>:**

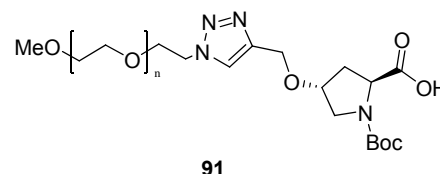
(2*S*, 4*R*)-di-*tert*-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**78**) (7.0 mmol, 2.0 g) wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in trockenem THF (30 mL) gelöst und im Eisbad auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. NaH (60% Suspension) (8.4 mmol, 230 mg, 1.2 äquiv.) wurde zugegeben und nach 30 min langsam Propargylbromid (80%ige Lösung in Toluol) (4 äquiv.) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und die Reaktion durch quenchen mit  $\text{H}_2\text{O}$  abgebrochen. Eine dreimalige Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}$  wurde durchgeführt und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Eine Aufreinigung des Rohproduktes wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel erzielt (PE/EtOAc 2:1; DC: PE/EtOAc 2:3,  $R_f=0.8$ ). Man erhielt (2*S*, 4*R*)-di-*tert*-butyl-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**82**) als gelbes Öl (5.9 mmol, 85%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (s, 18H), 2.07 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.44 (t, 1H,  $J = 2.33$  Hz), 3.50 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.24 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.0, 28.3, 36.6, 51.0, 56.4, 58.5, 74.7, 75.6, 79.2, 80.1, 81.2, 153.9,



172.0. IR (ATR):  $\nu$  = 3269, 2978, 2932, 1739, 1696, 1393, 1366, 1256, 1219, 1149, 1088, 991, 905, 842, 735  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-22.6^{\circ}$  ( $c=0.68$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 343 (10)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 326 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 287 (35)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 270 (25)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 226 (20)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ .

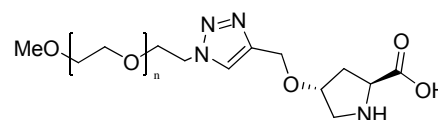


### MeOPEG-'geclicktes'-*N*-Boc-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin (91):

MeOPEG- $\text{N}_3$  (**90**) (0.04 mmol, 0.2 g, 1.0 äquiv.) und *N*-Boc-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin (**80**) (0.08 mmol, 22 mg, 2.0 äquiv.) wurden in einer  $\text{H}_2\text{O}/\text{tert}$ -Butanol-Mischung (1:1) (10 mL) gelöst. Zusätzlich wurde Natriumascorbat (2mol%, 0.3 mg) und  $\text{CuSO}_4$  (1mol%, 0.2 mg) zugegeben und die Mischung für 24h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde weitgehend am Rotationsverdampfer entfernt und die verbliebene wässrige Phase mehrmals mit DCM extrahiert. Falls die organische Phase eine blaue Farbe angenommen hatte, wurde diese noch zusätzlich mit einer wässrigen EDTA-Lösung (0.5 M) bis zur Farblosigkeit gewaschen und dann über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt und das Produkt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Das verbliebene Öl wurde in wenig DCM gelöst und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgefällt. Man erhielt MeOPEG-'geclicktes'-*N*-Boc-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin (**91**) als weiß schimmernden Feststoff in 80% Ausbeute. Der Belegungsgrad mit Katalysator wurde mittels NMR je nach Charge zu 60-80 % bestimmt.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35-1.48 (d, 9H), 2.0-2.3 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.7 (m, Polymer-H), 4.39 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 7.83 (s, 1H).

IR (KBr):  $\nu$  = 3400, 2886, 1961, 1467, 1413, 1343, 1281, 1240, 1145, 1111, 1030, 959, 842  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-2.7^{\circ}$  ( $c=0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

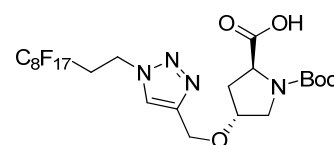


### MeOPEG-'geclicktes'-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin (92):

MeOPEG-'geclicktes'-*N*-Boc-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin (110 mg) wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Anschließend wurde TFA (0.1 mL) zugegeben und für 3h gerührt. Das

überschüssige TFA wurde mit dem Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt getrocknet. Nach Ausfällen mit Et<sub>2</sub>O aus wenig DCM verblieb MeOPEG-'geclicktes'-(2*S*, 4*R*)-4-Hydroxyprolin·TFA (**92**) als weißer Feststoff in quantitativer Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.0-2.3 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.7 (m, Polymer-H), 4.4 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 5.32 (m, 2H), 7.86 (s, 1H). IR (ATR): ν = 2884, 1676, 1466, 1341, 1279, 1240, 1147, 1099, 947, 841, 720, 530 cm<sup>-1</sup>.

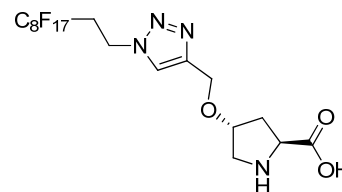


Boc-99

**(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-99):**

(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**) (1.4 mmol, 390 mg, 0.7 äquiv.) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in entgastem trockenem THF (5 mL) gelöst. Anschließend wurde 1,1,1,2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8-heptafluoro-10-azidodecan (2 mmol, 1.0 g) und CuI (0.12 mmol, 23 mg, 0.06 äquiv.) zugegeben und 24h bei RT gerührt (DC: CHCl<sub>3</sub>/MeOH/H<sub>2</sub>O 65:25:4, R<sub>f</sub>=0.7). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende sehr stark schäumende Öl nach dreimaliger Extraktion mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15 mL) aus DCM nach erneutem Entfernen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (Hexan-DCM/Hexan-DCM-MeOH). Man erhielt (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxy-carbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-99) als klares Öl (1.2 mmol, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (d, 9H), 2.25 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 4.20-4.45 (m, 2H), 4.71 (m, 4H), 7.76 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.0, 28.3, 28.3, 28.5, 29.7, 31.6, 31.8, 31.9, 34.7, 36.5, 42.3, 51.3, 52.0, 59.2, 62.5, 69.6, 72.0, 80.2, 81.2, 108 bis 118, 123.2, 145.2, 145.3, 154.0, 156.1. IR (KBr): ν = 3260, 3086, 1683, 1602, 1445, 1381, 1335, 1320, 1200, 1146, 1112, 1041, 991, 958, 859, 705 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -12.3° (c=0.55, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 759.1 (100) [M+H<sup>+</sup>], 781 (5) [M+Na<sup>+</sup>]. HRMS (EI-MS): C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>F<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, ber. 759.1478, gem. 759.1475.



99

**(2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hepta-decafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (99):**

HCl/EtOAc:

Das geschützte Hydroxyprolinderivat Boc-**99** wurde in EtOAc gelöst und im Eisbad gekühlt. Es wurde eine Lösung von HCl/EtOAc ( $c \approx 3$  mol/L) zugegeben und die Reaktionsmischung 2-5h gerührt. Dabei konnte das Eisbad entfernt werden. Es bildete sich ein weißer Niederschlag. Nach Beendigung der Reaktion wurden das überschüssige HCl und das Lösungsmittel am Ölpumpenvakuum entfernt.

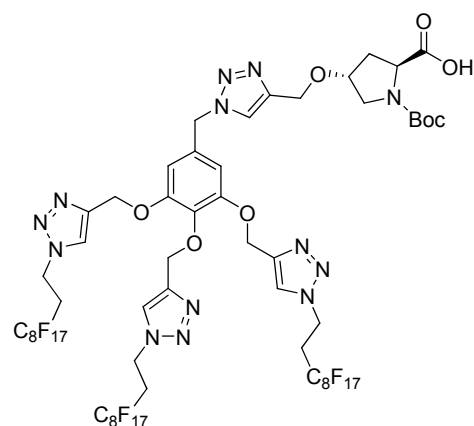
TFA:

Das geschützte Hydroxyprolinderivat Boc-**99** wurde in DCM gelöst und im Eisbad gekühlt. Es wurde eine TFA zugegeben und die Reaktionsmischung 2-5h gerührt. Dabei konnte das Eisbad entfernt werden. Nach Ende der Reaktion wurden das überschüssige TFA und das Lösungsmittel am Ölpumpenvakuum entfernt.

Aufarbeitung:

Der weiße Feststoff wurde über eine Glasfritte abgesaugt und dreimal mit einer Mischung aus DCM und  $\text{NEt}_3$  (4:1) und danach dreimal mit  $\text{H}_2\text{O}$  und erneut mit DCM gewaschen. Man erhielt (2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-hepta-decafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)Pyrrolidin-2-carbonsäure (**99**) in 73% Ausbeute.

IR (ATR):  $\nu = 3260, 1625, 1602, 1445, 1381, 1200, 1146, 1112, 1041, 991, 958, 859, 705, 659 \text{ cm}^{-1}$ . MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 657  $[\text{M-H}^+]$ . Elementaranalyse:  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ , ber. C = 32.84, H = 2.30, N = 8.51, gef. C = 32.72, H = 2.17, N = 8.52.



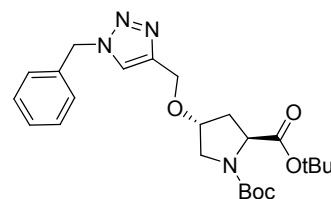
Boc-112

**(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(3,4,5-tris((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)benzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-112):**

Der Azidbaustein **111** wurde nach *Gheorghe* synthetisiert. Man löste **111** (0.34 mmol, 0.6 g, 1.0 äquiv.) in entgastem THF (V=10mL) gab **80** (0.7 mmol, 0.18 g, 2.0 äquiv.) und anschließend CuI (6mol%, 5 mg) zu. Die Mischung wurde eine Woche bei Raumtemperatur unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Man erhielt Boc-**112** als weißen unlöslichen Feststoff, der durch mehrmaliges ausschütteln mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und DCM aufgereinigt wurde. Das nicht saubere Produkt Boc-**112** konnte als weißer unlöslicher Feststoff in ca. 60% Ausbeute erhalten werden.

IR (ATR):  $\nu$  = 2108, 1597, 1441, 1322, 1197, 1144, 1052, 991, 932, 823, 705 cm<sup>-1</sup>.

MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 2031 (100) [M-H<sup>+</sup>], 1821 (55) [SM+CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>].

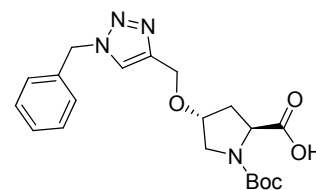
Boc-124-O<sup>t</sup>Bu

**(2*S*,4*R*)-Di-*tert*-butyl 4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-124-O<sup>t</sup>Bu)<sup>119</sup>:**

Di-*tert*-butyl 4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**82**) (2.6 mmol, 0.8 g) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in entgastem trockenem THF (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzylazid (4.8 mmol, 640 mg, 2.0 äquiv.) und CuI (0.07 mmol, 13 mg, 0.05 äquiv.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am

Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 2:1, DC: PE/EtOAc 2:3,  $R_f=0.55$ ). Man erhielt (2*S*,4*R*)-di-*tert*-butyl-4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-**124**-O<sup>*t*</sup>Bu) als gelbliches Öl (1.8 mmol, 69%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.39-1.45 (m, 18H), 1.98-2.07 (m, 1H), 2.24-2.39 (m, 1H), 3.44-3.49 und 3.55-3.62 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 4.14-4.26 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.25-7.28 und 7.34-7.38 (m, 5H), 7.43 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.0, 154.0, 145.35, 134.5, 129.2, 128.9, 128.19, 122.5, 122.4, 81.2, 80.1, 62.8, 58.6, 54.3, 51.5, 36.6, 35.4, 28.4, 28.4, 28.1, 28.0 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 2977, 2910, 1738, 1695, 1456, 1395, 1366, 1254, 1220, 1149, 1091, 1047, 913, 841, 768, 725 cm<sup>-1</sup>. MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 459 (100) [M+H<sup>+</sup>], 403 (40) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 347 (65) [M+H<sup>+</sup>-(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>], 303 (30) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-Boc]. HRMS: C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, ber. 458.2529, gef. 458.2540.

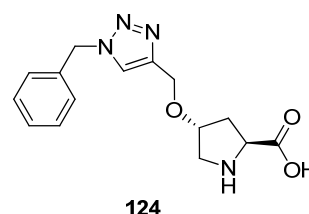
Boc-**124**

**(2*S*,4*R*)-4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**124**):**

(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**) (2.4 mmol, 650 mg) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in entgastem trockenem THF (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzylazid (4.8 mmol, 640 mg, 2.0 äquiv.), CuI (0.07 mmol, 13 mg, 0.05 äquiv.) und Luthidin (2.4 mmol, 260 mg, 1.0 äquiv.) zugegeben und 3 Tage bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 2:3,  $R_f=0.4$ ). Man erhielt (2*S*,4*R*)-4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**124**) als klares Öl (1.4 mmol, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.45 (d, 9H), 2.10-2.35 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 3.50-3.60 (dd, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.30-4.45 (dt, 1H), 4.72 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.45 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 28.2, 28.3, 34.4, 36.4, 51.4, 51.8, 54.3, 57.9, 62.6, 80.6, 81.8, 122.5, 128.2, 128.9, 129.2, 134.3, 145.1, 154.1,

157.6, 174.1, 177.9 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 3422, 3020, 2970, 1725, 1692, 1456, 1409, 1368, 1216, 1163, 1128, 1030, 908, 768, 662  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-28.4^{\circ}$  ( $c=0.71$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (LSI-MS)  $m/z$  (%): 403 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 347 (70)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 303 (20)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ . HRMS (LSI-MS):  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$ , ber. 403.1981, gem. 403.1981.



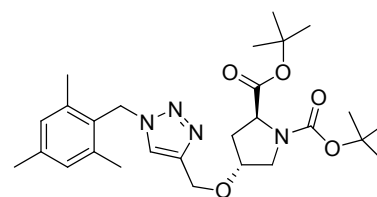
**(2S,4R)-4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (124):**<sup>119</sup>

Boc-**124**-O<sup>t</sup>Bu wurde in DCM gelöst. Nach Zugabe von TFA wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige TFA am Hochvakuum entfernt. Man konnte **124** als braunes Öl in quantitativer Ausbeute isolieren.

Analytische Daten: vgl. Ref. 119.

IR:  $\nu$  = 3397, 2955, 2450, 1673, 1434, 1183, 1130, 862, 837, 800, 722, 631  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-13^{\circ}$  ( $c=0.4$ , MeOH).



Boc-**125**-O<sup>t</sup>Bu

**(2S,4R)-di-tert-butyl 4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-125-O<sup>t</sup>Bu):**

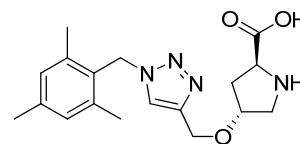
(2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**82**) (2.7 mmol, 0.48 g, 1.0 äquiv.) wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in entgastem trockenem THF (5 mL) gelöst. Anschließend wurde Trimethylbenzylazid (**123**) (2.7 mmol, 0.70 g, 1.0 äquiv.) und CuI (Spatelspitze) zugegeben und 24h bei RT gerührt (DC: 3:1 PE/EtOAc,  $R_f=0.15$ ). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl nach dreimaliger Extraktion aus DCM mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15 mL) aus DCM nach erneutem entfernen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie an

Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 3:1,  $R_f=0.15$ ). Man erhielt (2*S*,4*R*)-di-*tert*-butyl 4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-**125**-O<sup>*t*</sup>Bu) als klares Öl (1.5 mmol, 55%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.42 (d, 18H), 2.02 (m, 1H), 2.04 (s, 9H), 2.23 (m, 1H), 3.45 und 3.59 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.12 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 19.6, 21.0, 27.9, 28.0, 28.3, 28.4, 35.3, 36.5, 48.3, 51.4, 51.7, 58.5, 58.6, 76.2, 79.8, 80.0, 81.1, 81.2, 121.5, 121.6, 127.2, 129.7, 137.8, 139.0, 144.5, 153.9, 154.2, 171.9, 172.0 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR):  $\nu$  = 2940, 1738, 1696, 1621, 1456, 1393, 1366, 1216, 1194, 1146, 1045, 856, 754 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20}$  = -27.5° (c=0.2, CHCl<sub>3</sub>).

HRMS (EI): C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>, ber. 501.3077, gem. 501.3065.



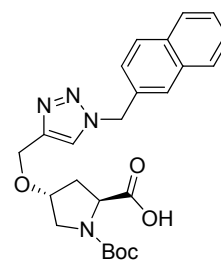
**125**

**(2*S*,4*R*)-4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**125**):**

(2*S*,4*R*)-di-*tert*-butyl-4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-**125**-O<sup>*t*</sup>Bu) wurde in DCM gelöst. Nach Zugabe von TFA wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige TFA am Hochvakuum entfernt. Man konnte (2*S*,4*R*)-4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**125**) als braunes Öl in quantitativer Ausbeute isolieren.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 2.02 (m, 1H), 2.04 (s, 9H), 2.23 (m, 1H), 3.45 und 3.59 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.12 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  = 19.6, 21.0, 23.8, 35.3, 36.5, 48.2, 51.4, 51.7, 58.5, 58.6, 62.6, 62.7, 76.2, 79.8, 80.0, 81.1, 81.2, 121.5, 121.6, 127.1, 129.7, 137.8, 139.1, 144.5, 153.9, 154.2, 171.9, 172.0 (Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 2981, 2940, 1736, 1672, 1614, 1428, 1396, 1371, 1327, 1258, 1143, 1051, 835, 797, 721, 705, 643, 596 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20}$  = -9.2° (c = 0.55, MeOH). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 345 (55) [M+H<sup>+</sup>], 401 (100) [M+<sup>*t*</sup>Bu+H<sup>+</sup>].



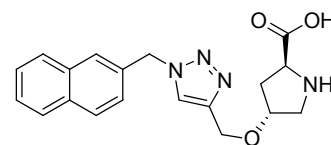
Boc-126

**(2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-126):**

(2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**) (1.5 mmol, 0.42 g, 1 äquiv.) wurde unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in entgastem trockenem THF (5 mL) gelöst. Anschließend wurde Naphthylazid (1.7 mmol, 0.34 g, 1.2 äquiv.) und CuI (0.12 mmol, 23 mg, 0.06 äquiv.) zugegeben und 24h bei RT gerührt (DC: 3:1 PE/EtOAc, R<sub>f</sub>=0.2). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl nach dreimaliger Extraktion aus DCM mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (15 mL) aus DCM nach erneutem abziehen des Lösungsmittels durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 5:1, R<sub>f</sub>=0.15). Man erhielt (2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**126**) als klares Öl (1.2 mmol, 60%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (d, 9H); 2.1-2.4 (m, 2H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.24 (bs, 1H), 4.3-4.4 (m, 1H), 4.61 (bs, 2H), 5.66 (s, 2H), 7.34 (d, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.83 (m, 1H), 9.8 (bs, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.2, 28.3, 51.4, 51.8, 54.7, 57.8, 62.5, 80.5, 81.6, 125.4, 126.7, 126.8, 127.6, 127.8, 127.9, 129.2, 131.6, 133.1, 133.2, 153.8, 156.2, 174.3, 177.3 (Rotamere). IR (ATR): ν = 2977, 1933, 1737, 1695, 1456, 1393, 1365, 1248, 1220, 1149, 1122, 1089, 1045, 992, 912, 853, 789, 768, 732 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -30° (c=0.45, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 509 (100) [M+H<sup>+</sup>], 526 (10), [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] (Boc-126-OtBu). HRMS (EI): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>, ber. 452.2060, gem. 452.2057.



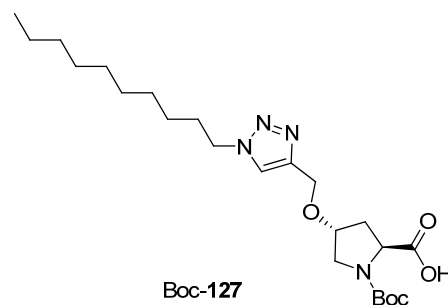


126

**(2S,4R)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (126):**

(2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**126**) wurde in DCM gelöst. Nach Zugabe von TFA wurde bis zum Ende der Gasentwicklung gerührt. Anschließend wurden das Lösungsmittel und das überschüssige TFA am Hochvakuum entfernt. Man konnte (2S,4R)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**126**) als braunes Öl in quantitativer Ausbeute isolieren.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  = 2.18 (ddd, 1H,  $J=4.3\text{Hz}$ ,  $J=10.5\text{Hz}$ ,  $J=14.4\text{Hz}$ ), 2.64 (dd, 1H,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $J=14.1\text{Hz}$ ), 3.40 (dd, 1H,  $J=3.8\text{Hz}$ ,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 4.42 (t, 1H,  $J=3.8\text{Hz}$ ), 4.47 (dd, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 4.64 (q, 1H,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 5.76 (s, 2H), 7.41 (dd, 1H,  $J=1.7\text{Hz}$ ,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.50 (m, 2H), 7.85 (m, 4H), 8.02 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (200 MHz,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  = 28.1, 35.7, 52.2, 55.2, 59.5, 62.8, 78.5, 125.2, 126.5, 127.7, 127.7, 128.5, 128.8, 129.0, 130.0, 134.0, 134.8, 145.8, 171.3. IR (ATR):  $\nu$  = 3300, 2994, 2400, 1672, 1456, 1395, 1190, 1126, 1052, 830, 798, 720, 632  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-2.6^\circ$  ( $c=0.5$ , MeOH). MS (ESI-MS)  $m/z$  (%) = 502 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 602 (40)  $[\text{M}+\text{H}^++\text{NEt}_3]$ , 1001 (90)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ .



Boc-127

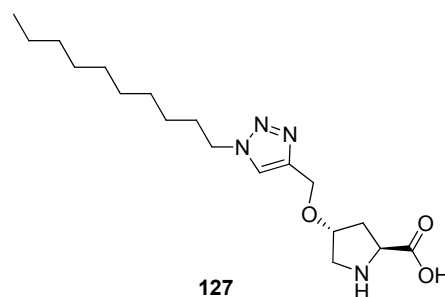
**(2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-127):**

(2S,4R)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**80**) (3 mmol, 0.85 g, 1 äquiv.) wurde unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in entgastem trockenem THF (10 mL) gelöst. Anschließend wurde Decylazid (6 mmol, 2.0 äquiv.), CuI (0.14 mmol, 26 mg, 0.05 äquiv.) und Luthidin (3 mmol, 480 mg, 1.0 äquiv.) zugegeben und 3 Tage bei

RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das verbleibende Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 3:1,  $R_f=0.1$ ). Man erhielt (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl) methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**127**) in 75% Ausbeute.

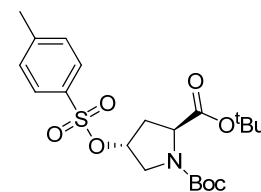
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.85 (t, 3H), 1.20-1.35 (m, 14H), 1.40-1.50 (d, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 7.52 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14.0, 22.6, 26.4, 28.2, 28.4, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 29.7, 30.3, 31.8, 34.5, 36.4, 50.5, 51.5, 51.9, 57.9, 62.5, 62.6, 74.8, 76.3, 76.4, 79.2, 80.5, 81.7, 122.3, 122.5, 144.5, 153.9, 156.4, 174.3, 177.3 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR):  $\nu$  = 2924, 2855, 1713, 1694, 1398, 1366, 1159, 1128, 1067, 982, 908, 855, 771, 723, 663  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-28.4^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 453 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 397 (55)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_8]$ ; 905 (5)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ .



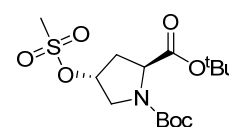
**(2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (127):** (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-**127**) wurde mittels TFA in DCM entschützt. Man erhielt (2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**127**) als braunes Öl in quantitativer Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.80 (t, 3H), 1.32 (m, 18H), 1.95 (bs, 2H), 2.24 (t, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 2H), 4.63 (bm, 3H), 4.89 (s, 2H), 8.45 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 17.0, 26.3, 29.9, 32.6, 33.0, 33.1, 33.2, 33.5, 35.6, 38.3, 54.7, 55.7, 62.0, 64.3, 81.6, 129.6, 146.0, 173.6. IR (ATR):  $\nu$  = 2923, 2855, 1732, 1633, 1398, 1335, 1218, 1145, 1080, 1052, 982, 908, 837, 721, 663  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-5.1^\circ$  ( $c=0.49$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 351 (100)  $[\text{M}-\text{H}^+]$ , 465 (14)  $[\text{M}+\text{TFA}]$ . 112.9 (20)  $[\text{TFA}]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$ , ber. 352.2472, gem. 352.2464.

**136****(2S,4R)-di-tert-butyl 4-(tosyl)Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (136):**

(2S,4R)-di-tert-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**81**) (0.7 mmol, 0.2 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem Pyridin (5 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und im Eisbad gekühlt. Tosylchlorid (0.84 mmol, 0.16 g, 1.2 äquiv.) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht gerührt, wobei diese sich erst orange und später braun verfärbte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE/EtOAc 2:3 konnte **136** in 92% Ausbeute isoliert werden ( $R_f=0.90$ ).

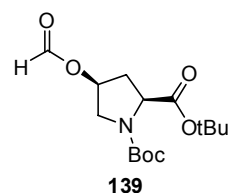
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.35-1.40 (d, 18H), 1.94-2.12 (m, 1H), 2.28-2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 3.43-3.58 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.91-5.00 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.73 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.7, 27.9, 28.0, 28.3, 35.9, 39.3, 51.7, 52.1, 78.3, 79.1, 80.4, 80.5, 81.6, 127.8, 130.1, 133.4, 145.3, 153.4, 171.3 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 2973, 2932, 1724, 1687, 1599, 1459, 1411, 1365, 1303, 1256, 1154, 1097, 1049, 96, 963, 906, 840, 815, 778, 737 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20}$  = -26.2° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 459 (75) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 442 (40) [M+H<sup>+</sup>], 403 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 386 (10) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>], 342 (30) [M+H<sup>+</sup>-Boc].

**138****(2S,4R)-di-tert-butyl 4-(mesyl)Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (138):**

(2S,4R)-di-tert-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**81**) (1.25 mmol, 0.36 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem Pyridin (8 mL) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gelöst und im Eisbad gekühlt. Über einen Tropftrichter wurde Mesylchlorid (1.9 mmol, 0.15 mL, 1.5 äquiv.) zugetropft und die Lösung über Nacht gerührt, wobei diese sich braun verfärbte. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt am Ölpumpenvakuum getrocknet. Durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit PE/EtOAc 1:1 konnte **138** in 82% Ausbeute isoliert werden ( $R_f=0.74$ ).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35-1.42 (m, 18H), 2.10-2.23 (m, 1H), 2.44-2.64 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.60-3.82 (m, 2H), 4.18-4.28 (m, 1H), 5.14-5.20 (m, 1H).

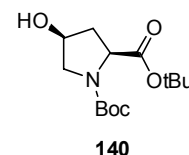
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.9, 27.0, 27.3, 27.4, 35.3, 36.5, 37.7, 51.2, 51.5, 56.9, 57.0, 79.5, 79.7, 80.7, 152.6, 152.8, 170.1, 170.2 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 2978, 2935, 1749, 1723, 1695, 1481, 1411, 1364, 1330, 1254, 1150, 1119, 1056, 985, 958, 927, 894, 844, 772, 736, 698  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-42.8^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 383 (60)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 366 (40)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 327 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 310 (10)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 266 (15)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ .



**(2S,4S)-di-tert-butyl 4-(formyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**139**)<sup>120</sup>:**

(2S,4R)-di-tert-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**81**) (5.2 mmol, 1.5 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem THF (20 mL) gelöst. Nacheinander wurden nun  $\text{PPh}_3$  (6.2 mmol, 1.65 g, 1.2 äquiv.) und Ameisensäure (15 mmol, 0.2 mL, 3.0 äquiv.) zugegeben und im Eisbad gekühlt. Es wurde DEAD (6.2 mmol, 1.0 mL, 1.2 äquiv.) zugetropft und dann 4h im Eis/Wasserbad weitergerührt. Die Lösung wurde am Vakuum eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 5:1,  $R_f=0.2$ ) aufgereinigt. Man erhielt (2S,4S)-di-tert-butyl-4-(formyl-oxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**139**) als weißen Feststoff in 72% Ausbeute.

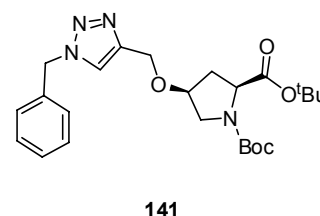
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.40-1.50 (m, 18H), 2.25 und 2.30 (bd, 1H), 2.38-2.55 (m, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.72-3.81 (m, 1H), 4.34 (dd, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  $J=35.3\text{Hz}$ ), 5.36 (m, 1H), 7.96 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.9, 28.3, 28.4, 35.4, 36.5, 58.1, 58.3, 71.7, 72.7, 80.2, 81.4, 153.7, 160.13, 170.8 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (KBr):  $\nu$  = 2982, 2934, 2888, 1737, 1717, 1693, 1475, 1435, 1394, 1364, 1300, 1238, 1217, 1149, 1117, 1062, 1032, 1003, 937, 905, 878, 855, 812, 769, 736, 654  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-47^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 333 (25)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 316 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 277 (60)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 260 (20)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 216 (35)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ , ber. 315.1682, gem. 315.1691. Elementaranalyse:  $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ : ber. C = 57.13, H = 7.99, N = 4.44, gef. C = 56.93, H = 7.63, N = 4.33.



**(2S,4S)-di-tert-butyl 4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (140):**

Das *Mitsunobu*-Produkt (2S,4S)-di-tert-butyl-4-(formyl-oxy)Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**139**) wurde in trockenem Methanol gelöst und dann durch Zugabe von  $K_2CO_3$  ca. 2h hydrolysiert. Nach DC-Kontrolle wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt in DCM gelöst und vom  $K_2CO_3$  abfiltriert. Am Vakuum kommt es zum Aufschäumen des Produktes. Man konnte (2S,4S)-di-tert-butyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**140**) in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl isolieren.

$^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.43-1.50 (m, 18H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 4.18 (dd, 1H,  $J=9.7$  Hz,  $J=31.7$  Hz), 4.30 (bs, 1H), 5.95 (bs, 1H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 27.5, 27.8, 27.9, 28.3, 28.8, 37.4, 38.6, 55.6, 56.0, 58.3, 58.8, 70.3, 71.2, 80.1, 80.2, 82.3, 82.4, 153.9, 154.4, 174.2, 174.4 Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 3426, 2977, 2725, 1743, 1700, 1404, 1368, 1252, 1154, 1088, 631  $cm^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-7^\circ$  (c=0.5,  $CHCl_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 305 (10)  $[M+NH_4^+]$ , 288 (100)  $[M+H^+]$ , 249 (50)  $[M+NH_4^+-C_4H_9]$ , 232 (30)  $[M+H^+-C_4H_9]$ , 188 (40)  $[M+H^+-Boc]$ . HRMS (EI):  $C_{14}H_{25}NO_5$ , ber. 287.1733, gem. 287.1734.



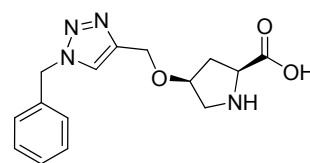
**(2S,4S)-di-tert-butyl 4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (141):**

(2S,4S)-di-tert-butyl-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**140**) (1.1 mmol, 0.3 g, 1.0 äquiv.) wurde unter  $N_2$ -Atmosphäre in entgastem trockenem THF (5 mL) gelöst. Anschließend wurde Benzylazid (2.2 mmol, 0.44 g, 2.0 äquiv.) und eine Spatelspitze CuI zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, das verbliebene Rohprodukt mit EDTA-Lösung und EtOAc extrahiert, die organische Phase über  $MgSO_4$  getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 1:1, DC: PE/EtOAc 2:3,  $R_f=0.2$ ).

Man erhielt (2*S*,4*S*)-di-*tert*-butyl 4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**141**) als weißen Feststoff in 78% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.35 (m, 9H), 1.45 (m, 9H), 2.20-2.35 (m, 2H), 3.35-3.65 (m, 2H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.55 (bs, 2H), 5.45 (s, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H), 7.5 (bs, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 27.4, 27.9, 28.1, 28.3, 28.4, 31.2, 35.0, 35.7, 36.0, 51.4, 51.9, 54.1, 54.2, 58.0, 58.3, 62.5, 62.6, 76.1, 79.8, 80.9, 122.4, 128.1, 128.2, 128.8, 129.0, 129.1, 134.5, 145.5, 153.9, 154.0, 171.1 (Signaldopplung durch Rotamere). IR:  $\nu$  = 3457, 2975, 2910, 1743, 1671, 1418, 1364, 1338, 1239, 1213, 1148, 1117, 1085, 1006, 983, 969, 903, 851, 765, 746  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-6.5^\circ$  ( $c=0.65$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 403 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 805 (30)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ .

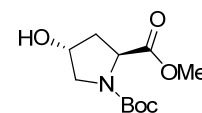


142

**(2*S*,4*S*)-4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**142**):**

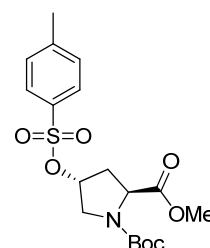
(2*S*,4*S*)-di-*tert*-butyl 4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**141**) wurde mittels TFA in DCM entschützt. Man erhielt (2*S*,4*S*)-4-((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (**142**) nach Entfernung des Lösungsmittels und der überschüssigen Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute als braunes Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.32 und 3.58 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.58 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.92 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ ):  $\delta$  = 35.1, 52.3, 55.0, 59.7, 62.7, 77.6, 125.1, 129.1, 129.7, 140.1, 13.7, 145.7, Carbonyl-C zu schwach. IR (ATR):  $\nu$  = 2984, 1777, 1737, 1668, 1437, 1327, 1254, 1143, 1099, 945, 796, 703, 595  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-19.8^\circ$  ( $c=0.57$ , MeOH). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 303 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 359 (20)  $[\text{M}+\text{tBu}+\text{H}^+]$ .

**145****(2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (145):**<sup>121</sup>

(2S,4R)-N-Boc-4-Hydroxyprolin (**78**) (21 mmol, 5.0 g, 1.0 äquiv.) wurde in MeOH/DMF (je 100 mL) gelöst. Nun wurde CsCO<sub>3</sub> (21 mmol, 4.2 g, 1.0 äquiv.) zugegeben. Es wurde noch Methyljodid (42 mmol, 2.25 mL, 2 äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Anschließend wurden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und am Ölpumpenvakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub>=0.15). Man erhielt (2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**145**) in 80% Ausbeute als klares Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 (d, 9H), 1.97 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.33 (m, 2H).

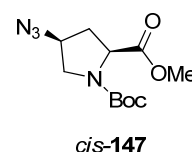
*trans*-**146****(2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl-4-(tosyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (trans-146)**

(2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl-4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**145**) (0.5 g, 2.0 mmol) wurde in trockenem DCM (5 mL) gelöst, welches mit 3 Å Molekularsieb versetzt wurde. Nun wurden NEt<sub>3</sub> (0.31 mL, 2.2 mmol, 1.1 äquiv.), Tosylchlorid (0.46 g, 2.4 mmol, 1.2 äquiv.) und DMAP (0.03 g, 0.5 mmol, 0.25 äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung für 15h gerührt. Nun wurde vom Molekularsieb abfiltriert, am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub>=0.2). Man erhielt *trans*-**146** als Produkt in 72% Ausbeute als weißen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (m, 9H), 2.10 (m, 1H), 2.30-2.50 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.35 (m, 1H), 5.00 (bs, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.83 (d,

2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.7, 28.2, 28.3, 36.1, 37.2, 51.8, 52.2, 52.3, 52.4, 57.1, 57.4, 78.4, 79.1, 80.8, 127.6, 127.8, 128.6, 133.3, 133.5, 145.3, 153.1, 153.8, 172.6, 172.8. IR (ATR):  $\nu$  = 2982, 1749, 1699, 1598, 1437, 1396, 1364, 1244, 1174, 1125, 1097, 1051, 1019, 953, 898, 843, 816, 746  $\text{cm}^{-1}$ .

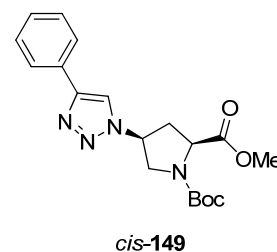
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-31.3^\circ$  ( $c=0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (EI-MS)  $m/z$  (%) = 400 (30)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 344 (35)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_8]$ , 300 (45)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$ , ber. 400.1430, gem. 400.1427.



**(2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-azido-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-147):**

(2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(tosyloxy)-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-**146**) (1.25 mmol, 0.5 g) wurde in DMF (10 mL) gelöst. Nun wurde Natriumazid (6.2 mmol, 0.4 g, 5 äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Nach 32h wurde die Reaktion abgebrochen, indem  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und das Rohprodukt mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert wurde. Nach dem trocknen der organischen Phase mit  $\text{MgSO}_4$  und abfiltrieren vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel entfernt und das Azid durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 2:1,  $R_f=0.45$ ). Man erhielt das Produkt *cis*-**147** in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42 (d, 9H), 2.15 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.27-4.41 (m, 1H). IR (ATR):  $\nu$  = 2977, 2910, 2101, 1752, 1699, 1675, 1437, 1394, 1259, 1201, 1159, 1119, 1055, 1020, 898, 660  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-32^\circ$  ( $c=1.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (CI-MS)  $m/z$  (%) = 205 (17)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 222 (100)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ .



**(2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-149):**

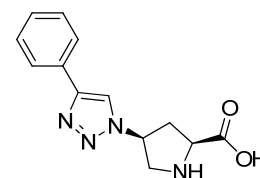
(2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-azido-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-**147**) (0.67 mmol, 0.18 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem und entgastem THF gelöst ( $V=10$  mL). Nun



wurde frisch destilliertes Phenylacetylen (1.3 mmol, 0.14 mL, 2.0 äquiv.) und eine Spatelspitze CuI zugegeben und die Reaktionsmischung unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre für 2 Tage bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mit DCM aus gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub>=0.2) aufgereinigt. Man erhielt 81% an *cis*-**149**.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.44 (d, 9H), 2.52-2.70 (m, 1H), 2.91-3.03 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.84-3.99 (m, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.97 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 28.2, 35.5, 36.3, 51.2, 51.7, 52.3, 57.3, 57.7, 58.1, 81.1, 118.3, 125.7, 127.7, 128.3, 128.8, 130.3, 148.2, 153.3, 153.8, 172.2. IR (ATR): ν = 3122, 2980, 2249, 1753, 1687, 1408, 1365, 1306, 1260, 1201, 1156, 1128, 1086, 1042, 1030, 988, 919, 872, 832, 767, 724, 697 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4.8° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>).

MS (CI-MS) *m/z* (%) = 273 (17) [M+H<sup>+</sup>-Boc], 373 (100) [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (EI): C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, ber. 372.1798, gem. 372.1794.



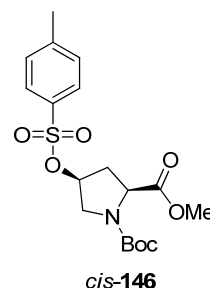
*cis*-**150**

**(2S,4S)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*cis*-**150**):**

(2S,4S)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-**149**) wurde zuerst an der Carbonsäurefunktionalität und anschließend an der Aminogruppe entschützt. Man erhielt (2S,4S)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*cis*-**150**) als HCl-Salz in 84% Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD): δ = 2.97-3.02 (m, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 4.74-4.87 (m, 1H), 5.59 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 8.54 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD): δ = 35.3, 35.4, 51.9, 52.3, 59.9, 60.0, 60.1, 60.3, 122.7, 126.8, 126.8, 129.9, 130.1, 130.8, 149.1, 170.1 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR): ν = 3086, 2672, 2500, 2401, 1728, 1613, 1563, 1494, 1433, 1392, 1359, 1270, 1227, 1182, 1070, 1056, 1002, 959, 871, 765, 689 cm<sup>-1</sup>.

$[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ESI-MS)  $m/z$  (%) = 775 (13)  $[3M+H^+]$ , 517 (55)  $[2M+H^+]$ , 300 (25)  $[M+H^++\text{MeCN}]$ , 259 (100)  $[M+H^+]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , ber. 258.1117, gem. 258.1114.



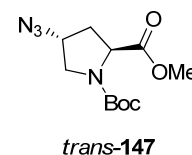
**(2S,4S)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(tosyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-146):**

PTSA (2g) in Toluol (25 mL) wurden über einen Wasserabscheider 2h refluxiert und somit das Kristallwasser entfernt. Die PTSA wurde nun langsam auf Raumtemperatur abgekühlt und sukzessive  $\text{PPh}_3$  (4.5 mmol, 1.2 g, 1.1 äquiv.), DIAD (5.4 mmol, 1.1 mL, 1.3 äquiv.), das (2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl 4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (**78**) (4.1 mmol, 1.0 g, 1.0 äquiv.) und  $\text{NEt}_3$  (3.3 mmol, 0.4 mL, 0.8 äquiv.) zugegeben. Durch den Überschuss an DIAD färbte sich die Lösung gelb. Nun wurde die Reaktionsmischung für 2h bei ca.  $70^\circ\text{C}$  Ölbadtemperatur refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und die wässrige Phase nun mehrmals mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 5:1,  $R_f=0.2$ ). Man erhielt das Produkt *cis*-**146** in 68% Ausbeute als gelbliches Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.1-1.5 (m, 9H), 2.25-2.43 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.12-4.37 (m, 2H), 4.88 (quint., 1H), 4.97 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.65 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21.6, 21.9, 28.2, 28.3, 35.9, 36.9, 51.5, 52.0, 52.2, 52.3, 57.0, 57.3, 69.8, 79.0, 80.5, 127.7, 130.0, 133.4, 133.6, 145.1, 153.3, 153.7, 156.4, 171.6, 171.9 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR):  $\nu$  = 3238, 3035, 2986, 2945, 1732, 1686, 1526, 1471, 1373, 1252, 1174, 1107, 1050, 957, 919, 987, 9854, 792, 769, 745  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -11.5^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

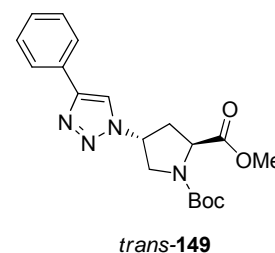
MS (EI-MS)  $m/z$  (%) = 400 (35)  $[M+H^+]$ , 344 (40)  $[M+H^+-\text{C}_4\text{H}_8]$ , 300 (50)  $[M+H^+-\text{Boc}]$ . HRMS (LSI):  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_7\text{S}$ , ber. 400.1430, gem. 400.1435.



**(2*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-azido-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-**147**):**

(2*S*,4*S*)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-(tosyloxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-**146**) (0.125 mmol, 0.5 g) wurde in DMF (10 mL) gelöst. Nun wurde Natriumazid (6.2 mmol, 0.4 g, 5 äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Nach 32h wurde die Reaktion abgebrochen, indem H<sub>2</sub>O zugegeben und das Rohprodukt mit Et<sub>2</sub>O extrahiert wurde. Nach dem trocknen der organischen Phase mit MgSO<sub>4</sub> und abfiltrieren vom Trockenmittel wurde das Lösungsmittel entfernt und das Azid durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 2:1, R<sub>f</sub>=0.45). Man erhielt das Produkt *trans*-**147** in quantitativer Ausbeute als farbloses Öl.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (d, 9H), 2.18 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 3.42-3.60 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H). IR (ATR): ν = 3350, 2980, 2885, 2103, 1747, 1700, 1679, 1398, 1379, 1227, 1158, 1109, 1049, 899, 766 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -16.8° (c=0.9, CHCl<sub>3</sub>). MS (CI-MS) *m/z* (%) = 288 (15) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 271 (35) [M+H<sup>+</sup>], 243 (20) [M+H<sup>+</sup>-N<sub>2</sub>], 232 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>], 215 (15) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>].

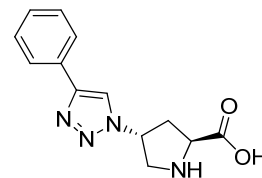


**(2*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-**149**):**

(2*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-azido-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-**147**) (0.67 mmol, 0.18 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem und entgastem THF gelöst (V=10 mL). Nun wurde frisch destilliertes Phenylacetylen (1.3 mmol, 0.14 mL, 2.0 äquiv.) und eine Spatelspitze CuI zugegeben und die Reaktionsmischung unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre für 2 Tage bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mit DCM aus gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lsg. mehrmals ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 3:1, R<sub>f</sub>=0.15)

aufgereinigt. Man erhielt 75% an *trans*-**149**.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.44 (d, 9H), 2.58 (m, 1H), 2.82-3.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.93-3.99 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 1H), 4.52-4.67 (m, 1H), 5.20-5.37 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.80-7.92 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 28.2, 28.3, 35.6, 36.5, 51.7, 52.3, 52.5, 57.4, 57.8, 58.0, 58.3, 81.1, 118.2, 118.3, 125.7, 127.6, 128.4, 128.6, 128.7, 128.9, 130.2, 148.2, 153.3, 153.9, 172.6, 172.8. IR (ATR):  $\nu$  = 3085, 2976, 1751, 1699, 1428, 1399, 1364, 1284, 1259, 1204, 1152, 1122, 1085, 1028, 976, 898, 862, 835, 765, 694  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-4.8^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ESI-MS)  $m/z$  (%) = 745 (75)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ , 414 (38)  $[\text{M}+\text{H}^+\text{+MeCN}]$ , 373 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ , ber. 372.1798, gem. 372.1800.

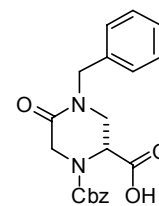


*trans*-**150**

**(2S,4R)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*trans*-**150**):**

Das (2S,4R)-1-*tert*-butyl 2-methyl 4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-**149**) wurde zuerst an der Carbonsäurefunktionalität und anschließend an der Aminogruppe entschützt. Man erhielt (2S,4R)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*trans*-**150**) als HCl-Salz in 87% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD):  $\delta$  = 2.82-3.00 (m, 2H), 3.98-4.10 (m, 2H), 4.86-4.96 (m, 1H), 5.66-5.71 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 8.61 (d, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz, MeOD):  $\delta$  = 36.3, 36.5, 52.0, 52.1, 60.5, 60.6, 60.7, 60.9, 123.2, 123.3, 127.0, 130.1, 130.1, 130.2, 130.4, 130.4, 148.6, 148.7, 169.4, 170.2 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR):  $\nu$  = 3103, 2913, 2696, 2606, 2519, 2419, 1884, 1729, 1617, 1592, 1544, 1495, 1435, 1385, 1350, 1232, 1211, 1074, 1052, 997, 970, 880, 764, 689  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $+7.3^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (EI-MS)  $m/z$  (%) = 517 (100)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ , 300  $[\text{M}+\text{H}^+\text{+MeCN}]$ , 259 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ , ber. 258.1117, gem. 258.1115.

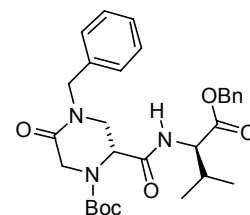
**160****1-((benzyloxy)carbonyl)-4-benzyl-5-oxo-Piperazin-2-carbonsäure (160):**

**157** (2.0 mmol, 0.86 g, 1.0 äquiv.) wurde in TFA (6 mL) gelöst und für 3h bei RT gerührt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde das überschüssige TFA durch mehrmaliges einengen am Rotationsverdampfer mit EtOAc und MeOH entfernt und das resultierende Öl schließlich am Ölpumpenvakuum getrocknet.

**159**-TFA (0.52 mmol, 0.2 g, 1.0 äquiv.) wurde nun in H<sub>2</sub>O gelöst und solange NaOH zugegeben (1.35-1.56 mmol, 55-62 mg, 2.5-3 äquiv.) bis sich der pH-Wert der Lösung bei 7 einstellte. Anschließend wurde bei RT 8-24h gerührt. DC in n-BuOH/H<sub>2</sub>O/AcOH 40:15:6 zeigte das cyclisierte Produkt bei R<sub>f</sub>=0.4. Die Reaktionsmischung wurde nun im Eisbad gekühlt und Cbz-Cl (1.0 mmol, 0.14 ml, 2.0 äquiv.) wurde zugegeben und die Mischung für 2h gerührt, dann mit KHSO<sub>4</sub>-Lsg. (1M) auf pH~2 angesäuert und mit EtOAc mehrmals extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbliebene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 9:1, R<sub>f</sub>=0.4) aufgereinigt. **160** wurde als weißer Feststoff isoliert.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.2-7.4 (m, 10H), 5.21 (bm, 2H), 4.9 (bs, 1H), 4.75-4.49 (dd, J=15.2 Hz, J=90 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.41-4.23 (dd, J=18.1 Hz, J=54 Hz, 2H), 3.73-3.58 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.4, 166.1, 155.2, 135.8, 129.2, 129.0, 128.8, 128.4, 128.1, 127.5, 68.5, 65.6, 52.4, 50.8, 47.3, 46.6 (Rotamere). IR (ATR): ν = 3000, 2930, 1646, 1492, 1401, 1363, 1304, 1249, 1174, 1113, 1065, 1029, 997, 935, 883, 797, 742, 694, 652 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 21.6° (c=0.25, MeOH). MS (ES-MS) m/z (%) = 369 (100) [M+H<sup>+</sup>], 386 (70) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

HRMS (EI): C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, ber. 368.1372, gem. 368.1365.



162

**tert-butyl-2-(1-((benzyloxy)carbonyl)-2-methylpropylcarbamoyl)-4-benzyl-5-oxo-Piperazin-1-carboxylat (162):**

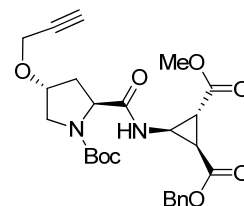
1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-benzyl-5-oxo-Piperazin-2-carbonsäure (**158**) (0.3 mmol, 105 mg, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem DMF (V=7 mL) gelöst. Nun wurde EDC (0.33 mmol, 0.06 mL, 1.1 äquiv.) und HOBt (0.33 mmol, 43 mg, 1.1 äquiv.) zugegeben. Nach 30 min wurde H<sub>2</sub>N-Val-OBn (0.6 mmol, 210 mg, 2.0 äquiv.) und DIPEA (0.9 mmol, 0.160 ml, 3 äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht bei RT gerührt. Anschließend mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt und mit EtOAc extrahiert.

Die gesammelten organischen Phasen wurden mit KHSO<sub>4</sub>-Lsg. (1M) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über NaSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbliebene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie (DCM/MeOH 98:2, R<sub>f</sub>=0.2) aufgereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.9-0.8 (m, 6H), 1.5 (s, 9H), 2.2 (m, 1H), 3.8-3.5 (m, 2H), 4.2 (d, *J*=14 Hz, 1H), 4.4-4.0 (dd, *J*=17.7 Hz, *J*=115 Hz, 2H), 4.9-4.5 (m, 2H), 5.2-5.1 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 10H). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 541 (100) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 524 (67) [M+H<sup>+</sup>], 468 (35) [M+H<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>]. HRMS (EI) C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> ber. 523.2682, gem. 523.2678. Elementaranalyse: C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>: ber. C = 65.99, H = 6.92, N = 8.25, gef. C = 66.15, H = 7.16, N = 7.96.

**163:**

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, 1H) 7.4-7.2 (m, 10H), 5.2-5.1 (dd, 2H), 4.7 und 4.4 (dd, *J*=14.5 Hz, *J*=118 Hz, 2H), 4.53 (dd, *J*=4.8 Hz, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.7-3.4 (m, 5H), 2.45 (bs, 1H), 2.2 (m, 1H), 0.88 (dd, *J*=6.7 Hz, *J*=12.3 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (133MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.8, 170.3, 168.2, 136.7, 135.6, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.2, 67.5, 57.3, 55.2, 50.6, 48.4, 48.3, 31.4, 30.0, 19.5, 18.0.



177

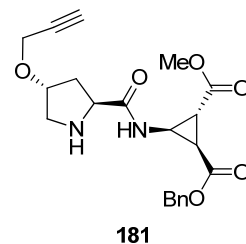
**(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (177):**

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**181**) (0.37 mmol, 0.15 g) wurde in trockenem DCM (10 mL) gelöst. Nun wurde NEt<sub>3</sub> (0.41 mmol, 44 µL, 1.1 äquiv.) und Boc<sub>2</sub>O (0.45 mmol, 1.2 äquiv.) zugegeben und die Mischung für 15h gerührt. Nach Ende der Reaktion wurde KHSO<sub>4</sub>-Lösung angesäuert (pH≈2) und dreimal mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 2:1, R<sub>f</sub>=0.4) aufgereinigt. Man erhielt (1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**177**) in 65% Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.45 (m, 9H), 2.00-2.15 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 3.45-3.60 (m, 1.5H), 3.75-3.85 (m, 3.5H), 4.10-4.15 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 7.00 und 7.60 (bm, 1H), 7.37 (m, 5H).

IR (KBr): ν = 2927, 2857, 1727, 1695, 1528, 1455, 1390, 1307, 1251, 1168, 1134, 903, 747, 699 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -28° (c=0.47, CHCl<sub>3</sub>). MS (ESI-MS) *m/z* (%): 501 (100) [M+H<sup>+</sup>], 518 (12) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>], 1001 (32) [2M+H<sup>+</sup>], 1018 (16) [2M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

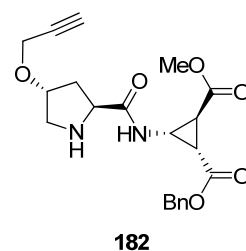
HRMS (LSI-MS): C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, ber. 501.2237, gem. 501.2228.



**(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (181):**

Diastereomer nach Trennung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.86 (ddd, 1H,  $J=4.9\text{Hz}$ ,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $J=14.1\text{Hz}$ ), 2.24 (m, 1H), 2.30 (t, 1H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.42 (t, 1H), 2.52 (dd, 1H,  $J=5.2\text{Hz}$ ,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 2.65 (dd, 1H,  $J=3.5\text{Hz}$ ,  $J=12.7\text{Hz}$ ), 3.08 (d,  $J=12.7\text{ Hz}$ ), 3.63 (m, 3H), 3.77 (t, 1H,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.80-4.98 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 8.30 (m, 1H). (Spektrum zeigt Restmenge des zweiten Diastereomeren).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.3, 28.2, 35.7, 52.1, 55.6, 59.4, 67.0, 74.2, 76.7, 79.9, 127.8-128.4, 134.9, 169.2, 169.7, 175.2. IR (ATR):  $\nu$  = 3220, 1980, 1719, 1672, 1504, 1449, 1384, 1350, 1306, 1171, 1078, 908, 828, 740, 699, 654  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-21.6^\circ$  ( $c=0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 401 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 801 (14)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ , ber. 400.1634, gem. 400.1629.



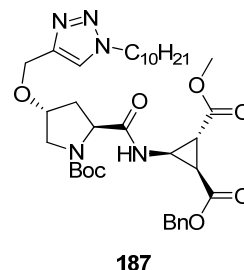
**(1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (182):**

Diastereomer nach Trennung durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.75 (m, 1H), 2.20 (bs, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.85 (t, 1H), 3.98 (t, 1H), 4.05 (m, 3H), 5.12 (q, 2H), 7.36 (m, 5H), 8.38 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 26.6, 28.3, 35.8, 35.9, 52.1, 52.3, 55.8, 59.6, 67.1,



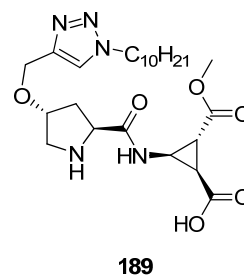
74.3, 79.7, 80.2, 128.2, 128.4, 128.5, 135.3, 169.3, 169.9, 175.3. IR (ATR):  $\nu$  = 3288, 2940, 1718, 1672, 1506, 1449, 1385, 1352, 1306, 1170, 1136, 1080, 915, 745, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-3^{\circ}$  ( $c=0.53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ESI-MS)  $m/z$  (%): 401 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 801 (12)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (EI-MS):  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$ , ber. 400.1634, gem. 400.1632.



**(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**187**):**

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**185**) (0.6 mmol, 0.24 g, 1.0 äquiv.) wurde in entgastem THF (20 mL) gelöst. Es wurde Decylazid (1.2 mmol, 0.22 g, 2.0 äquiv.), CuI (10 mg) und NEt<sub>3</sub> (0.5 mL) zugegeben und über Nacht unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre bei RT gerührt. Nach DC-Kontrolle (PE/EtOAc 1:2,  $R_f$ (Produkt)=0.2,  $R_f$ (Edukt)=0.8) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach ausschütteln des Rohproduktes mit DCM aus EDTA-Lösung wurde (1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**187**) durch Säulenchromatographie (PE/EtOAc 1:1 bis 1:3) aufgereinigt. Man erhielt **187** in 84% (0.5 mmol, 0.35 g) Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.84 (t, 3H), 1.25 (m, 14H), 1.32 (d, 9H), 1.84 (m, 3H), 2.08 (m, 1H) 2.38 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.30 (t, 2H), 4.58 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 6.95 und 7.55 (m, 1H), 7.48 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0, 22.6, 25.7, 26.3, 26.4, 28.3, 28.6, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 29.7, 30.2, 31.6, 31.8, 34.4, 35.8, 36.1, 36.9, 50.3, 51.7, 51.8, 52.3, 58.9, 60.0, 62.8, 67.2, 80.6, 80.7, 122.1, 128.3, 128.5, 128.6, 135.1, 144.6, 154.2, 155.5, 170.0, 170.3, 173.0. IR (ATR):  $\nu$  = 2928, 2856, 1724, 1685, 1552, 1454, 1398, 1378, 1301, 1251, 1168, 1135, 1077, 1065, 1051, 1023, 906, 733, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-30^{\circ}$  ( $c=0.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). MS (ESI-MS)  $m/z$  (%) = 1368 (15)  $[2\text{M}+\text{H}^+]$ , 702 (8)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 684 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_8$ , ber. 683.3984, gem. 683.3892.

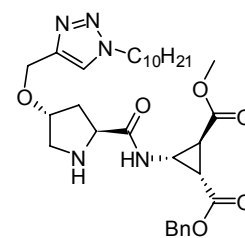


**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarbonsäure (**189**):**

(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**187**)

(0.32 mmol, 0.22 g) wurde mittels HCl/EtOAc entschützt. Nach der basischen Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, wurde das Intermediat ebenfalls mit Pd/C, H<sub>2</sub> in MeOH komplett entschützt. Der Katalysator wurde durch Filtration über Celite abgetrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhielt man (1*R*,2*R*,3*R*)-2-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)-cyclopropanecarbonsäure (**189**) in 82% Ausbeute (0.26 mmol, 0.13 g).

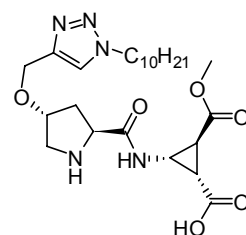
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ = 0.88 (m, 3H), 1.28 (m, 14H), 1.87 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.38 (dd, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.59 (dd, 1H), 3.40 (dd, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.70 (m, 3H), 4.18 (q, 2H), 4.40 (m, 3H), 4.53 (m, 2H), 7.96 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*<sub>4</sub>): δ = 14.4, 14.4, 23.6, 23.7, 27.5, 30.0, 30.1, 30.2, 30.4, 30.5, 30.6, 31.3, 32.9, 33.0, 37.0, 51.4, 62.7, 78.6, 125.1, 144.9, 169.8, 170.6, 170.9, 171.2, 171.7. IR (ATR): ν = 2924, 2855, 1721, 1689, 1551, 1438, 1376, 1302, 1176, 1133, 1053, 939, 857 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -21.5° (c=0.6, CHCl<sub>3</sub>). MS (ESI-MS) *m/z* (%) = 494 (100) [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (EI): C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, ber. 494.2979, gem. 494.2980.

**189-deBoc**

**(1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**189-deBoc**):**

(1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**189**) (0.62 mmol, 0.25 g, 1.0 äquiv.) wurde in entgastem THF gelöst. Nun wurde Decylazid (0.81 mmol, 0.15 g, 1.3 äquiv.), CuI (10 mg) und NEt<sub>3</sub> (81 µL, 1.0 äquiv.) zugegeben und die Mischung über Nacht gerührt. Nach dem Einengen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mit DCM gelöst und mit EDTA-Lösung extrahiert. Nach Trocknen und erneutem Einengen, wurde das (1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**189-deBoc**) durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 15:1, R<sub>f</sub>=0.35) aufgereinigt. Man erhielt **189-deBoc** in 74% Ausbeute (0.46 mmol, 0.26 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.84 (t, 3H), 1.25 (m, 14H), 1.84 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.12 (d, 1H), 3.73 (m, 3H), 3.95 (m, 3H), 4.30 (t, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.13 (m, 2H), 7.32 (m, 5H), 7.52 (s, 1H), 8.50 (d, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1, 22.7, 26.5, 26.7, 28.4, 28.9, 29.3, 29.4, 30.0, 31.9, 35.9, 36.3, 50.4, 52.1, 52.4, 59.7, 62.2, 67.2, 80.5, 122.3, 128.3, 128.5, 128.6, 135.3, 144.2, 169.4, 170.0, 175.2. IR (ATR): ν = 3328, 2926, 2855, 1721, 1675, 1503, 1455, 1382, 1349, 1305, 1170, 1135, 1082, 1049, 909, 828, 732, 698 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -4.2° (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>). MS (ESI-MS) *m/z* (%) = 1167 (10) [2M+H<sup>+</sup>], 584 (100) [M+H<sup>+</sup>]. HRMS (EI): C<sub>31</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, ber. 584.3448, gem. 584.3441.



190

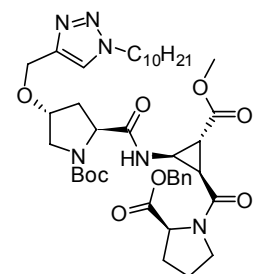
**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarbonsäure (190):**

(1S,2S,3R)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**188**) wurde in MeOH mit Pd/C und H<sub>2</sub> entschützt. Nach abfiltrieren über Celite und waschen mit MeOH wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt direkt (1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)-cyclopropanecarbonsäure (**190**) als Öl in quantitativer Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.86 (m, 3H), 1.25 (m, 14H), 1.87 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 2.24 bis 2.52 (m, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.64 (m, 3H), 3.64 und 3.86 (m, 1H), 4.30 (m, 3H), 4.57 (m, 2H), 7.54 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.0, 15.2, 22.6, 26.5, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 30.2, 30.9, 31.8, 35.9, 50.4, 52.2, 53.4, 58.7, 62.1, 62.4, 121.5, 122.7, 122.9, 144.2, 171.0. IR (ATR): ν = 2942, 2924, 2855, 1727, 1677, 1539, 1438, 1380, 1304, 1275, 1198, 1169, 1114, 1086, 1049, 935, 789, 718, 653 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 2.8° (c = 0.6, CHCl<sub>3</sub>). MS (ESI-MS) m/z (%) = 494 (100) [M+H<sup>+</sup>].

HRMS (EI): C<sub>24</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>, ber. 494.2979, gem. 494.2974.



Boc-194-OBn

**(2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2R,3R)-2-((S)-2-(benzyloxycarbonyl)-Pyrrolidin-1-carboxyl)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropyl-carbamoyl)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-194-OBn):**

(1R,2R,3S)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-

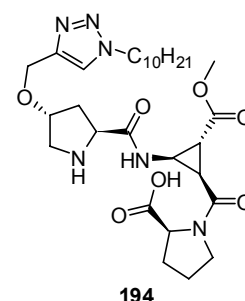
triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**187**) (0.29 mmol, 0.2 g, 1.0 äquiv.) wurde durch Pd/C, H<sub>2</sub> in MeOH entschützt. Die freie Säure konnte nun 30 min mit EDC·HCl (0.35 mmol, 0.07 g, 1.2 äquiv.) in trockenem DCM (V=15mL) aktiviert werden. Nach der Zugabe von NH-Pro-OBn (0.35 mmol, 85 mg, 1.2 äquiv.) und zutropfen von NEt<sub>3</sub> (0.35 mmol, 48 µL, 1.2 äquiv.) wurde über Nacht gerührt. Nach 24h wurde die Reaktion abgebrochen. Nach positiver DC-Kontrolle (DCM/MeOH 9:1, R<sub>f</sub>(Produkt)=0.75, R<sub>f</sub>(Edukt)=0.3) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel (DCM/MeOH 15:1) aufgereinigt. Man isolierte Boc-**194**-OBn in 54% Ausbeute (0.16 mmol, 0.13 g).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.85 (t, 3H), 1.25 (m, 14H), 1.42 (m, 9H), 1.78 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.60-3.85 (m, 5H), 4.09 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.33 (t, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 5.16 (m, 2H), 7.33 (m, 5H), 7.48 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.1, 22.6, 22.6, 24.5, 24.5, 25.0, 25.9, 26.5, 27.7, 27.9, 28.2, 28.3, 28.9, 29.1, 29.2, 29.2, 29.3, 29.4, 30.2, 30.3, 31.2, 31.8, 35.3, 36.2, 36.4, 36.9, 47.4, 47.5, 50.3, 50.4, 51.7, 51.9, 52.3, 59.0, 59.2, 59.9, 62.6, 62.8, 66.9, 66.9, 67.6, 76.4, 80.3, 80.4, 122.1, 126.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.3, 128.5, 128.5, 128.6, 128.7, 135.5, 144.8, 155.2, 167.2, 170.9, 171.6, 172.5 (Signaldopplung durch Rotamere). IR (ATR): ν = 3250, 2928, 2857, 1733, 1695, 1636, 1518, 1437, 1403, 1300, 1279, 1258, 1163, 1094, 1047, 1012, 951, 909, 864, 751, 699 cm<sup>-1</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -50.4° (c=0.51, CHCl<sub>3</sub>).

MS (ES-MS) *m/z* (%) = 781 (100) [M+H<sup>+</sup>], 681 (10) [M+H<sup>+</sup>-Boc], 608 [SM+H<sup>+</sup>+CH<sub>3</sub>].



**(S)-1-((1R,2R,3R)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropan-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (**194**):**

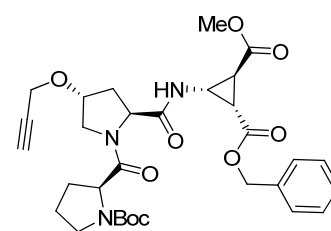
(2S,4R)-*tert*-butyl 2-((1R,2R,3R)-2-((S)-2-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-1-carbonyl)-3-

(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbamoyl)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-**194**-OBn) (0.16 mmol, 0.12 g) wurde in EtOAc gelöst. Nach Abkühlen im Eisbad wurde HCl/EtOAc (5 äquiv.) zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung, wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Der verbliebene weiße Feststoff wurde nun in EtOAc suspendiert und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und eingeeengt. Das Intermediat wurde nun unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in MeOH gelöst und mit Pd/C versetzt (3mol%). Unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde nun 3h gerührt. Nach DC-Kontrolle, wurde über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und die organische Phase eingeeengt. Man erhielt **194** in 80% Ausbeute (0.13 mmol, 0.075 g).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.89 (t, 3H, J=7.0Hz), 1.27 (m, 14H), 1.80-2.25 (m, 7H), 2.25-2.57 (m, 3H), 2.68 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.38-3.64 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.39 (t, 1H, J=7.1Hz), 4.60 (m, 2H), 7.97 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.4, 23.7, 23.9, 25.6, 27.0, 27.5, 28.1, 28.9, 30.1, 30.4, 30.5, 30.6, 31.2, 31.3, 32.9, 33.0, 36.2, 36.4, 36.9, 37.5, 51.4, 52.5, 52.6, 52.7, 52.8, 60.0, 60.4, 62.5, 62.7, 63.2, 78.7, 79.9, 124.9, 125.2, 145.6, 167.7, 172.4, 172.5 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR): ν = 3300, 2925, 2855, 1729, 1678, 1627, 1514, 1438, 1405, 1297, 1196, 1171, 1140, 1091, 1047, 960, 915 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -32.7° (c=0.43, CHCl<sub>3</sub>).

MS (ES-MS) *m/z* (%) = 591 (100) [M+H<sup>+</sup>], 605 (20) [M+H<sup>+</sup>+CH<sub>3</sub>].



195a

**(1S)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (195a):**

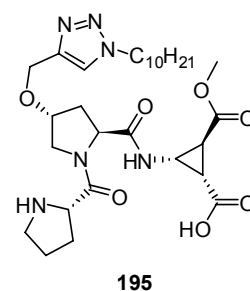
*N*-Boc-Prolin (1.9 mmol, 0.4 g, 1.5 äquiv.) wurde in trockenem DCM (V=15 mL) gelöst und mit EDC (1.9 mmol, 0.36 g, 1.5 äquiv.) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Nun wurde (1S,2S,3R)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**189**-deBoc) (1.25 mmol, 0.5 g, 1.0 äquiv.) zugegeben und die Mischung unter Schutzgasatmosphäre für 2 Tage bei RT gerührt.

Nach Beendigung der Reaktion wurde mit  $\text{KHSO}_4$ -Lsg. (1M), gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg. und gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man (1S)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-4-(prop-2-ynyl-oxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**195a**) als farbloses Öl. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EtOAc 1:2,  $R_f=0.2$ ) erhielt man **195a** in 70% Ausbeute.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.45 (m, 9H), 1.54 bis 2.50 (9H), 3.20 bis 3.53 (m, 3H), 3.60 (m, 3H), 3.60 bis 3.84 (2H), 4.93 bis 5.12 (3H), 4.29 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.55 und 8.30 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 23.5, 24.3, 24.6, 26.7, 26.9, 27.3, 27.7, 28.1, 28.3, 28.4, 29.1, 29.2, 29.9, 32.4, 32.7, 35.8, 35.9, 46.5, 46.9, 47.0, 50.4, 51.2, 51.3, 52.1, 52.3, 52.4, 56.4, 56.5, 56.9, 57.5, 57.8, 58.5, 58.8, 58.9, 59.2, 66.6, 66.9, 67.1, 74.9, 75.1, 79.2, 79.4, 79.6, 79.9, 80.1, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 135.3, 135.4, 153.1, 154.5, 168.7, 169.0, 169.9, 170.0, 171.5, 171.7, 172.1, 172.9 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR):  $\nu$  = 3295, 2921, 2881, 1725, 1661, 1527, 1394, 1365, 1306, 1163, 1119, 1087, 1043, 903, 853, 732, 699  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 620 (12)  $[\text{M}+\text{Na}^+]$ , 615 (20)  $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$ , 598 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 542 (33)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{C}_4\text{H}_9]$ , 498 (97)  $[\text{M}+\text{H}^+-\text{Boc}]$ . HRMS (EI):  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9$ , ber. 597.2686, gem. 597.2686.

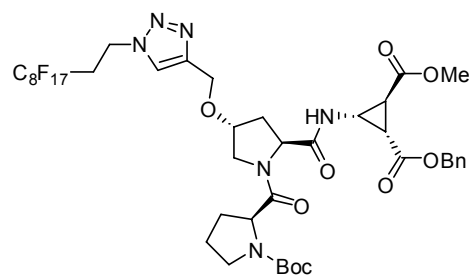


**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-((S)-Pyrrolidin-2-carbonyl)pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)-cyclopropan-carbonsäure (195):**

(1S,2S,3R)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (Boc-**195**-OBn) (0.5 mmol, 0.4 g) wurde im Eisbad in EtOAc gelöst. Mittels  $\text{HCl}$  in EtOAc wurde innerhalb 3h die Boc-Gruppe entfernt. Nach

Beendigung der Gasentwicklung wurden das überschüssige HCl und das Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Feststoff wurde einer basischen Aufarbeitung mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung unterzogen. Nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Boc-entschützte Tripeptid unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in MeOH gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze Pd/C und dem Anlegen einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde die Benzylgruppe abgespalten. Nach 3h konnte durch DC Kontrolle kein Startmaterial mehr gefunden werden. Nach abfiltrieren des Katalysators durch Celite konnte das komplett entschützte Tripeptid (**195**) in einer Gesamtausbeute von 84% (0.42 mmol, 0.25 g) isoliert werden.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.87 (t, 3H), 1.27 (m, 14H), 1.90 (m, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.45 (bm, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.6 bis 3.9 (m, 5H), 4.17 und 4.33 (m, 1H), 4.33 (m, 3H), 4.46 (m, 1H), 4.60 (bm, 1H), 4.65 (d, 1H), 7.52 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.1, 20.7, 22.6, 23.3, 26.5, 27.7, 29.0, 29.3, 29.4, 30.3, 31.8, 33.9, 45.3, 50.5, 51.1, 59.0, 60.5, 62.3, 76.0, 122.3, 144.3, 166.3, 166.4, 175.4. IR (ATR):  $\nu$  = 2923, 2855, 1720, 1648, 1544, 1436, 1364, 1232, 1199, 1168, 1089, 1048, 932, 880, 775, 662 cm<sup>-1</sup>.  $[\alpha]_D^{20}$  = -32.6° (c=0.49, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 591 (90) [M+H<sup>+</sup>], 602 (35) [M+H<sup>+</sup>+NEt<sub>3</sub>], 1001 (100) [2M+H<sup>+</sup>].



Boc-196-OBn

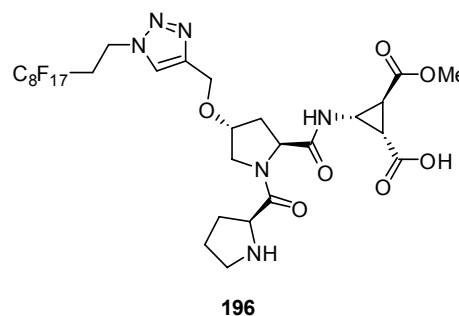
**2S,3R)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluoro-decyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (Boc-196-OBn):**

Das geschützte Tripeptid (1S,2S,3R)-1-benzyl 2-methyl 3-((2S,4R)-1-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidine-2-carboxamido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (**195**) (0.84 mmol, 0.5 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem und entgastem THF (V=10 mL) gelöst. Nun wurden C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (**98**) (1.6 mmol, 0.85 g, 2.0 äquiv.) und eine Spatelspitze Cul zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde



unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre für 24h bei RT gerührt. Nach beendeter Reaktion (DC: PE/EtOAc 1:2, R<sub>f</sub>(Edukt)=0.3, R<sub>f</sub>(Produkt)=0.13) wurde das THF entfernt und das verbliebene Öl mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und EtOAc mehrmals extrahiert. Nach trocknen der organischen Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernen des Lösungsmittels wurde der gelbliche Rückstand über Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt (PE/EtOAc 1:1). Man erhielt Boc-**196**-OBn in 87% Ausbeute als gelbliches Öl.

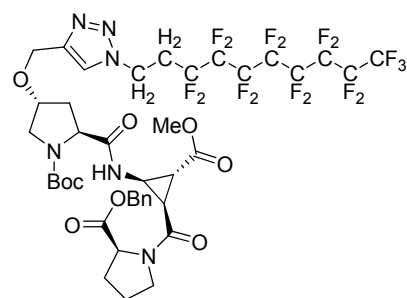
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.35 und 1.44 (m, 9H), 1.82 (m, 1H), 2.0 (bm, 2H), 2.13 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.3 und 2.5 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 3.38 bis 3.62 (m, 3H), 3.64 bis 3.73 (m, 3H), 3.74 bis 4.02 (m, 2H), 4.20 bis 4.50 (m, 2H), 4.66 (m, 4H), 5.12 (m, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.59 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): komplizierte Aufspaltung durch Rotamere (vgl. Spektrenanhang). IR (ATR): ν = 2850, 1727, 1685, 1528, 1468, 1306, 1199, 1145, 1048, 970, 906, 737, 701, 657 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -20.8° (c=0.45, CHCl<sub>3</sub>). MS (ES-MS) *m/z* (%) = 1104 (10) [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>] 1087 (100) [M+H<sup>+</sup>], 987 (25) [M+H<sup>+</sup>-Boc]. HRMS (EI): C<sub>41</sub>H<sub>43</sub>F<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>, ber. 1086.2820, gem. 1086.2812.



**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-((S)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarbonsäure (196):**

Das geschützte Tripeptid Boc-**196**-OBn wurde erst mittels HCl/EtOAc im Eisbad Boc-entschützt. Nach einer basischen Aufarbeitung durch Extraktion mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lsg., trocknen über NaSO<sub>4</sub> und entfernen des Lösungsmittels, wurde das Intermediat nun unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in MeOH gelöst. Nach Zugabe einer Spatelspitze Pd/C und dem Anlegen einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde die Benzylgruppe abgespalten. Nach 3h konnte auf dem DC kein Startmaterial mehr gefunden werden. Nach abfiltrieren des Katalysators über Celite konnte das komplett entschützte Tripeptid **196** in einer Gesamtausbeute von 51% isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.80 bis 2.55 (m, 7H), 2.95 (m, 2H), 2.95 und 3.17 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.65 und 3.85 (m, 1H), 4.20 bis 4.70 (m, 5H), 4.78 (t, 2H), 8.09 (s, 1H), Gesamtintegral: 27H. IR (ATR):  $\nu$  = 3086, 2950-2850, 1731, 1644, 1450, 1325, 1290, 1198, 1145, 1098, 1045, 1026, 970, 777, 660  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  =  $-12.8^\circ$  ( $c=0.55$ , MeOH). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 772 (25), 796 (25), 895 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 931 (10)  $[\text{M}+\text{Cl}^-]$ , 939 (80)  $[\text{M}+\text{HCOO}^-]$ .



Boc-197-OBn

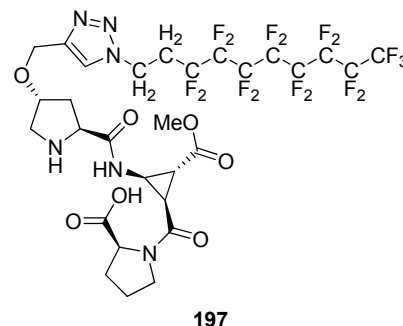
**(2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2R,3R)-2-((S)-2-(benzyloxycarbonyl)-Pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbamoyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-197-OBn):**

(1R,2R,3R)-2-((2S,4R)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-3-(methoxycarbonyl)-cyclopropancarbonsäure (0.23 mmol, 0.21 g, 1.0 äquiv.) wurde in trockenem DCM gelöst. Die freie Säure konnte nun 30 min mit EDC-HCl (0.35 mmol, 50 mg, 1.1 äquiv.) aktiviert werden. Nach der Zugabe von NH-Pro-OBn (0.35 mmol, 85 mg, 1.5 äquiv.) und zutropfen von  $\text{NEt}_3$  (0.35 mmol, 49  $\mu\text{L}$ , 1.5 äquiv.) wurde bei RT gerührt. Die Reaktion wurde nach 48h abgebrochen. Nach positiver DC-Kontrolle (PE/EtOAc 1:2,  $R_f(\text{Produkt})=0.2$ ,  $R_f(\text{Edukt})=0.3$ ) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt. Man erhielt Boc-197-OBn (0.19 mmol, 0.2 g) in 82% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.42 (m, 9H), 1.62 (bs, 2H), 1.93-2.10 (m, 3H), 2.13-2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.54 (bs, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 3H), 4.09 (dt, 1H,  $J=4.5\text{Hz}$ ,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.12-4.32 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.67 (t, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 5.15 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.48-7.71 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 22.6, 23.3, 24.6, 25.0, 25.8, 27.6, 27.8, 27.9, 28.2, 28.3, 28.4, 29.1, 29.2,

31.2, 31.7, 31.8, 32.0, 35.3, 36.0, 36.2, 36.5, 36.9, 37.0, 42.4, 45.2, 47.0, 47.4, 47.5, 51.7, 51.9, 52.3, 52.4, 59.0, 59.1, 59.2, 59.6, 59.9, 60.5, 62.7, 66.9, 67.0, 67.7, 80.4, 80.6, 80.7, 110-120, 123.0, 128.1, 128.2, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8, 135.5, 145.6, 154.1, 155.2, 167.3, 170.9, 171.6, 172.4 (Rotamere).

MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 1087 (100)  $[M+H^+]$ ; 987 (10)  $[M+H^+-Boc]$ ; 1188 (20)  $[M+H^++NEt_3]$ .



**(S)-1-((1R,2R,3R)-2-((2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbamoyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (197):**

(2S,4R)-tert-butyl 2-((1R,2R,3R)-2-((S)-2-(benzyloxycarbonyl)pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbamoyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-**197**-OBn) (0.17 mmol, 0.19 g, 1.0 äquiv.) wurde in EtOAc gelöst. Nach Abkühlen im Eisbad wurde HCl/EtOAc (5 äquiv.) zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung, wurde das Lösungsmittel am Hochvakuum entfernt. Der verbliebene weiße Feststoff wurde nun erneut in EtOAc suspendiert und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und eingeeengt. Das Intermediat wurde nun unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in MeOH gelöst und mit Pd/C versetzt (3mol%). Unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre wurde nun 3h gerührt. Nach DC-Kontrolle wurde über Celite abfiltriert, mit MeOH nachgewaschen und die organische Phase eingeeengt. Man erhielt **197** in 75% Ausbeute (0.13 mmol, 0.120 g).

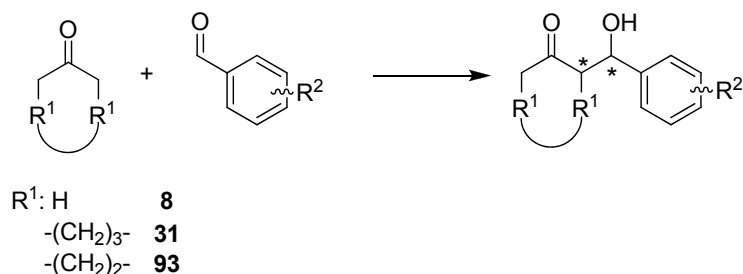
<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 0.87 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.94 bis 2.12 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 2.50 bis 2.60 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 3.33 und 3.40 (m, 1H), 3.46 bis 3.64 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.78 und 3.90 (m, 1H), 4.22 bis 4.46 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 8.09 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (200 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>): δ = 20.8, 23.0, 23.8, 25.7, 26.9, 27.9, 29.2, 30.1, 30.7, 30.9, 32.0, 32.1, 32.8, 36.0, 36.3, 37.1, 43.5,

52.4, 52.5, 52.7, 52.8, 53.0, 59.8, 60.2, 62.6, 62.7, 78.8, 79.0, 79.3, 79.5, 125.5, 125.6, 145.4, 166.6, 167.4, 172.3, 172.4, 175.3 (Signaldopplung durch Rotamere).

IR (ATR):  $\nu$  = 2966, 1726, 1687, 1628, 1557, 1443, 1401, 1290, 1199, 1145, 1050, 967, 872, 799, 704  $\text{cm}^{-1}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.3^{\circ}$  ( $c = 0.15$ , MeOH). MS (ES-MS)  $m/z$  (%) = 897 (100)  $[\text{M}+\text{H}^+]$ , 814  $[\text{M}_1+\text{H}^+]$ .

## 2.2. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Katalysereaktionen

### Aldolreaktion allgemein



0.5 mmol Aldehyd wurden in 1 mL oder 2mL reinem Lösungsmittel oder einer vorher festgelegten Lösungsmittelmischung gelöst. Danach wurde der Katalysator in der angegebenen Menge zugegeben. Falls erforderlich wurde noch 1 Äquivalent an Base (in Bezug auf die Katalysatormenge) zugefügt und die Reaktionsmischung bei der angegebenen Temperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Katalysator nach mehrmaliger Extraktion mit Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O in der wässrigen Phase abgetrennt. Der Katalysator wurde durch Lyophilisierung getrocknet und somit wiedergewonnen.

Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie aufgereinigt.

### Aldolreaktion fluoriertes-LM/Keton/H<sub>2</sub>O

Für die Aldolreaktion in Eppendorf-Cups wurde 0.4 mL fluoriertes Lösungsmittel, 0.26 mL Keton und 0.1 mL dest. H<sub>2</sub>O vermischt. Zu dieser dreiphasigen Mischung gab man die angegebene Menge an Katalysator **99**, bzw. **112** und 0.5 mmol Aldehyd.

#### *Vortex-Einheit:*

Das Eppendorf-Cup wurde verschlossen und mit Parafilm umwickelt und anschließend am Vortex-Genie<sup>®</sup> befestigt. Dieser wurde bei Raumtemperatur für 24h betrieben.

Nach dieser Zeit wurden 0.2 mL EtOAc zugegeben und die das Cup geschüttelt. Es erfolgte eine Phasentrennung, bei der es möglich war das Aldolprodukt und alle verbliebenen Startmaterialien von dem fluorierten-Lösungsmittel/Katalysator/Wasser-Gemisch als oberste Phase abzutrennen. Dies wurde mehrmals wiederholt, bis sich

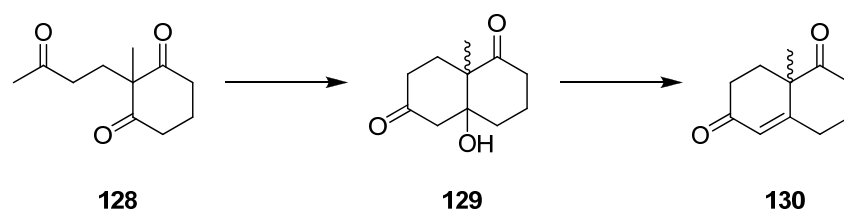
die organische Phase nicht mehr färbte. Die vereinigten EtOAc-Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend eingengt. Das Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel aufgereinigt.

Zum verbliebenen Gemisch im Eppendorf-Cup konnte nun für einen neuen Ansatz Keto- und Aldehydkomponente zugegeben werden.

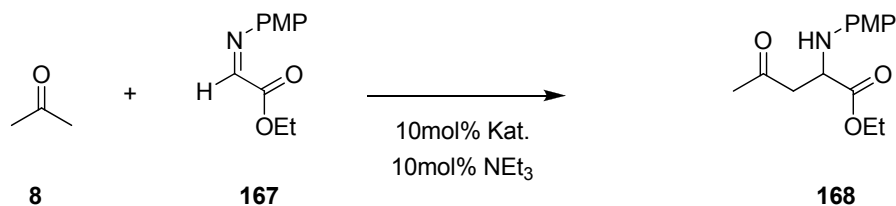
#### *Ultraschallbad:*

Analog zur Durchführung mit Hilfe der Vortex-Einheit wurde das Eppendorf-Cup fest mit Parafilm verschlossen. Nachdem es in einer geöffneten Umkehrfritte in das Wasserbad des Ultraschallbades getaucht wurde und sich das Reaktionsgefäß im Wasser befand, wurde dieses in einem Kühlraum bei  $-18^\circ\text{C}$  Umgebungstemperatur betrieben. Somit konnte eine Wasserbadtemperatur von ca.  $40\text{--}45^\circ\text{C}$  erreicht werden. Nach 24h wurde die Reaktion abgebrochen und es erfolgte eine Aufarbeitung analog zur Vortex-Einheit.

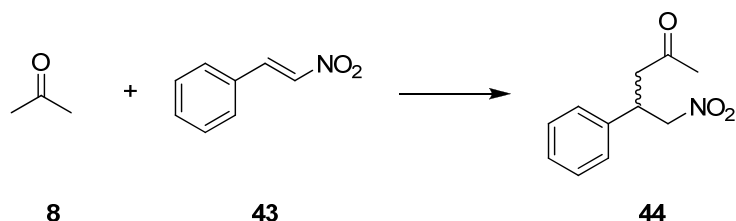
### **Intramolekulare Aldolreaktion**



Für diese Reaktion wurden 0.15 mmol des Aldehyds **128** in 0.5 mL  $\text{CHCl}_3$  gelöst. Nun wurde die angegebene Menge an Katalysator zugegeben und das verschlossene Reaktionsgefäß bei Raumtemperatur gerührt. Aus dieser Mischung wurden nach 1h, 24h und 48h direkt Proben für die gaschromatographische Untersuchung des Reaktionsverlaufes gezogen.

**Mannich-Reaktion**

*N*-*p*-Methoxybenzyl- $\alpha$ -iminoglyoxalat (**167**) (0.5 mmol) wurde im angegebenen Reaktionsmedium gelöst. Nun wurde das entsprechende Volumen an Aceton (**8**) zugesetzt und anschließend der Katalysator in der angegebenen Menge. Die Mischung wurde nun 3 bis 42h bei Raumtemperatur oder im Eisbad gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung durch Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenched und mit EtOAc extrahiert. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, am Rotationsverdampfer eingeeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie mit unterschiedlichen Mischungen aus PE und EtOAc aufgereinigt.

**Michael-Reaktion**

$\beta$ -NO<sub>2</sub>-Styrol (**43**) (0.25 mmol, 37 mg) wurde in Aceton (**8**) (1 mL) gelöst. Nun wurde die angegebene Menge des entsprechenden Katalysators zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde über DC verfolgt (PE/EtOAc 4:1). Nach Beendigung der Reaktion oder 24h wurde der Katalysator durch Extraktion mit  $\text{Et}_2\text{O}/\text{H}_2\text{O}$  in der wässrigen Phase abgetrennt und durch Lyophilisierung wiedergewonnen. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt.

## Referenzen Experimenteller Teil

---

- 117 Tamaki, M.; Han, G.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3593.
- 118 Brackmann, F.; Schill, H.; de Meijere, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 6593.
- 119 Font, D.; Jimeno, C.; Pericás, M. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4653.
- 120 a) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. b) Martin, S. F.; Dodge, G. A, *Tet. Lett.* **1991**, 32, 3017.  
c) Kitamatsu, M.; Shigeyasu, M.; Okada, T.; Sisido, M. *Chem. Commun.* **2004**, 1208.
- 121 Biel, M.; Deck, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4121.



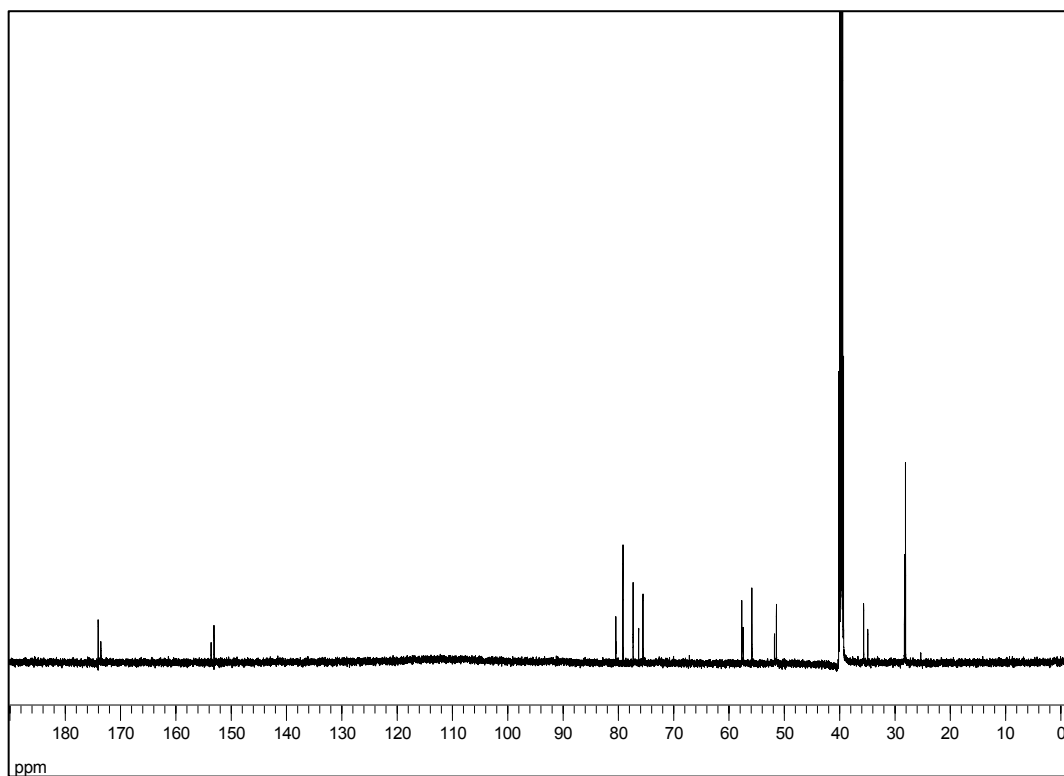
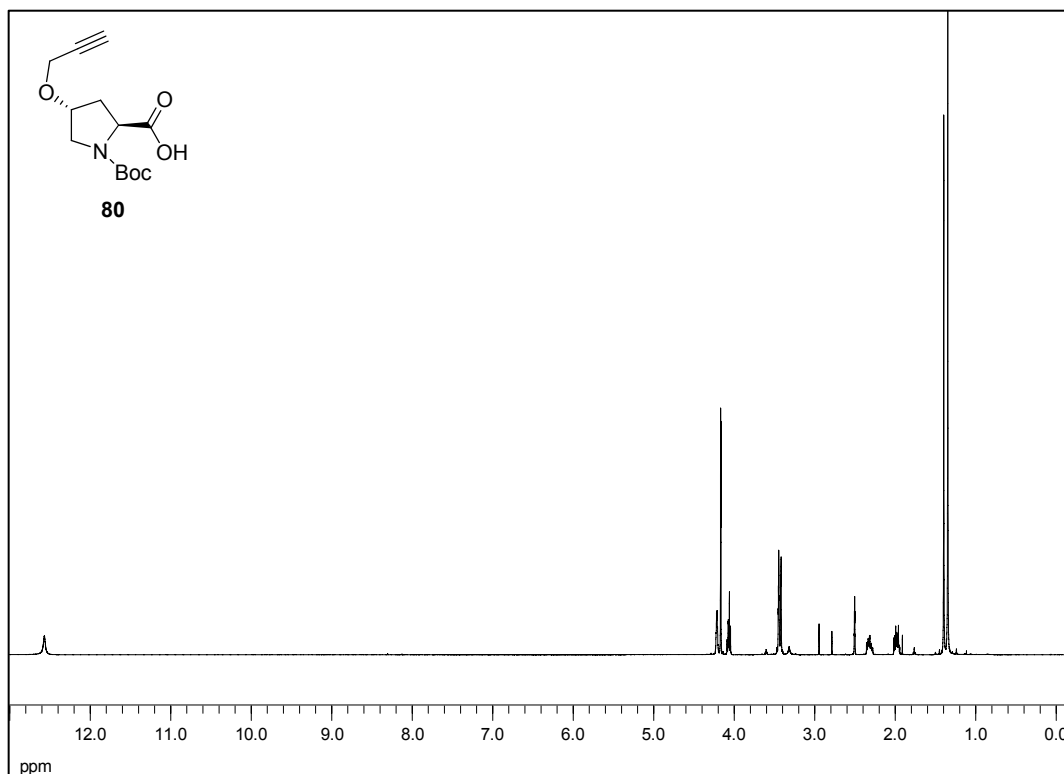
## E) Spektrenanhang

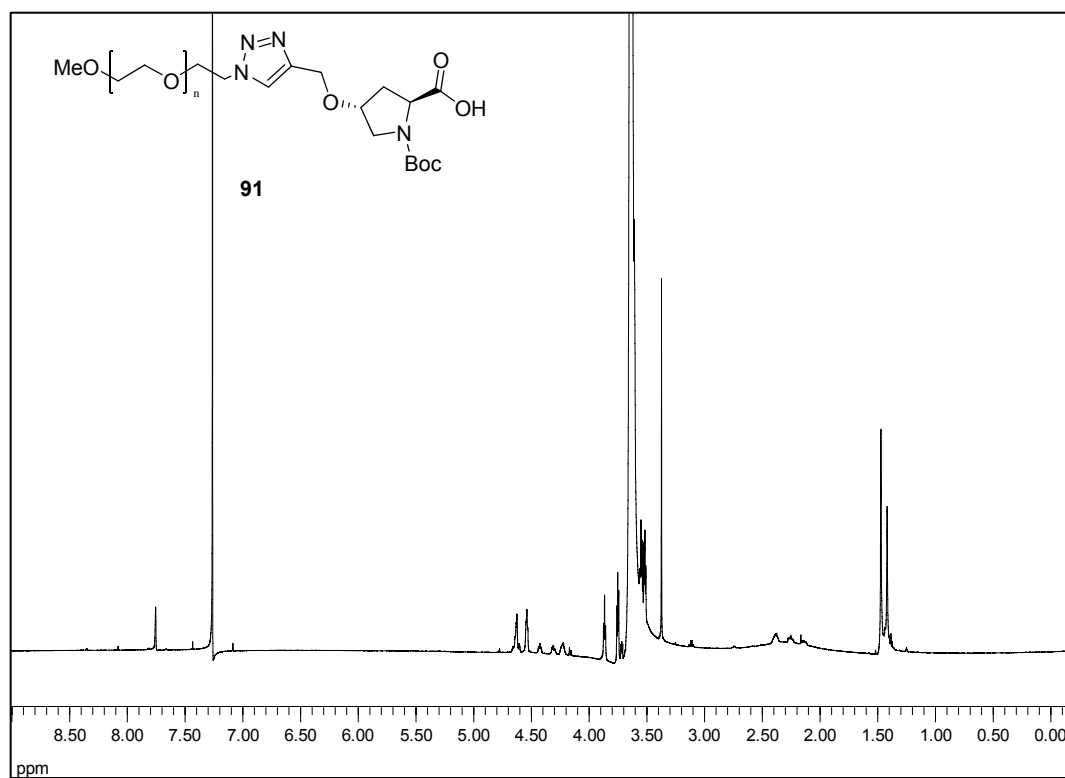
$^1\text{H}$ -Spektren (obere Abbildung)

$^{13}\text{C}$ -Spektren (untere Abbildung)

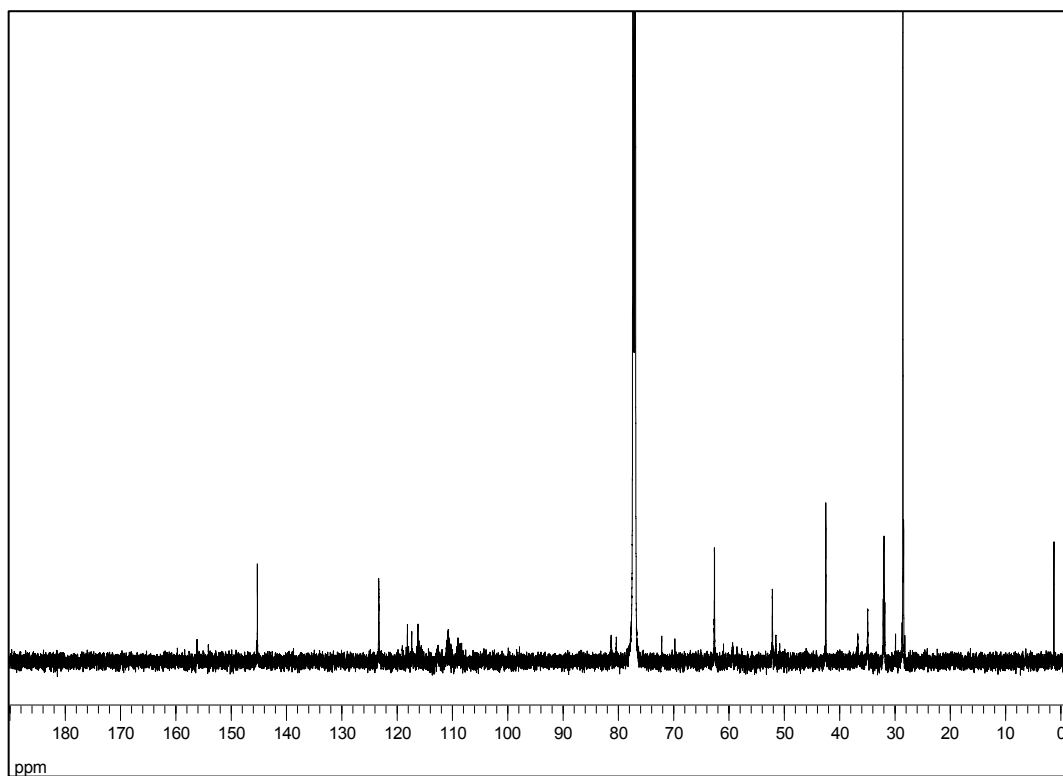
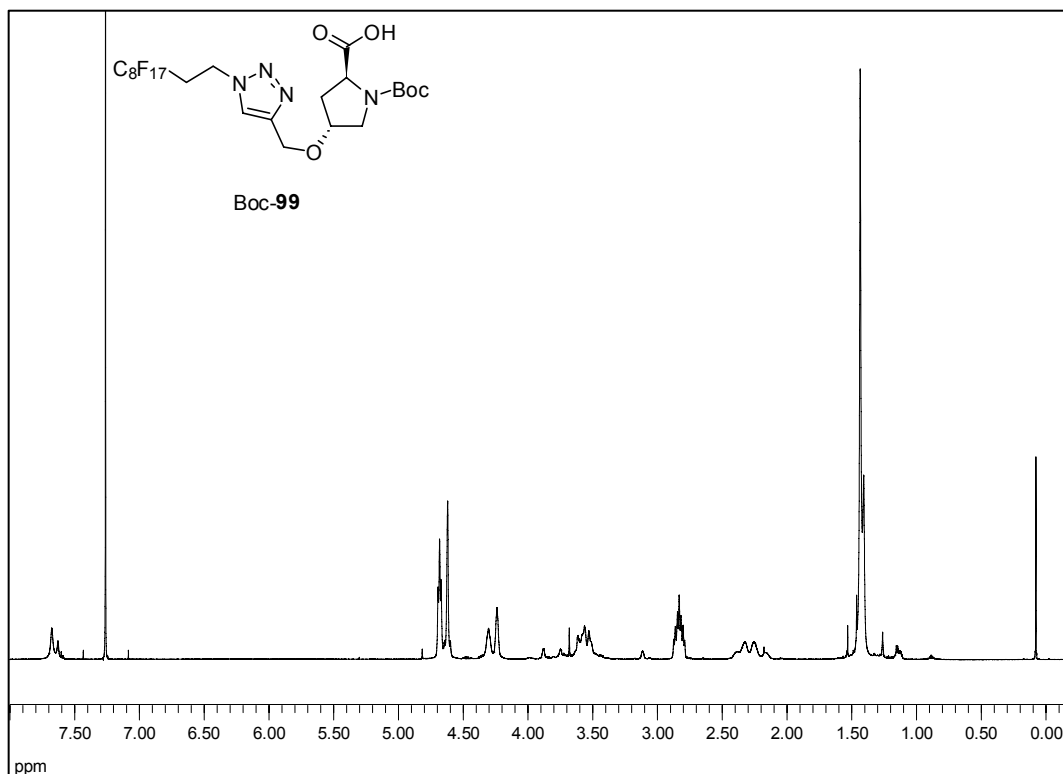
Lösungsmittel soweit nicht anders vermerkt:  $\text{CDCl}_3$

**1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (80):**  
(DMSO- $d_6$ )

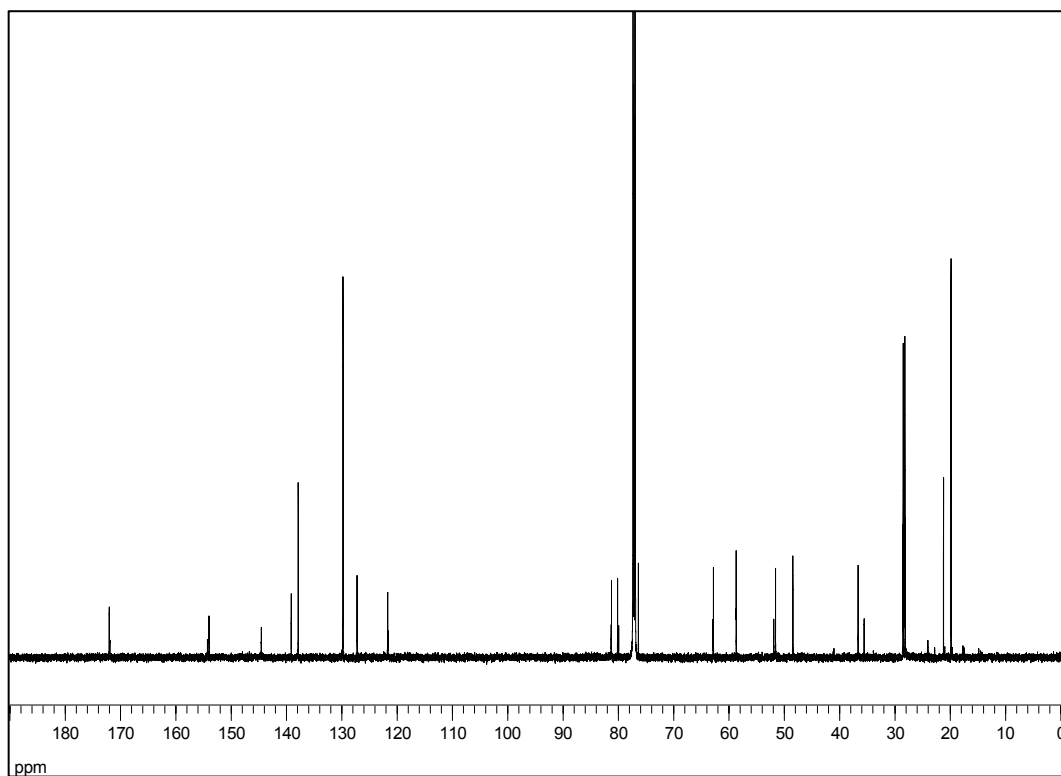
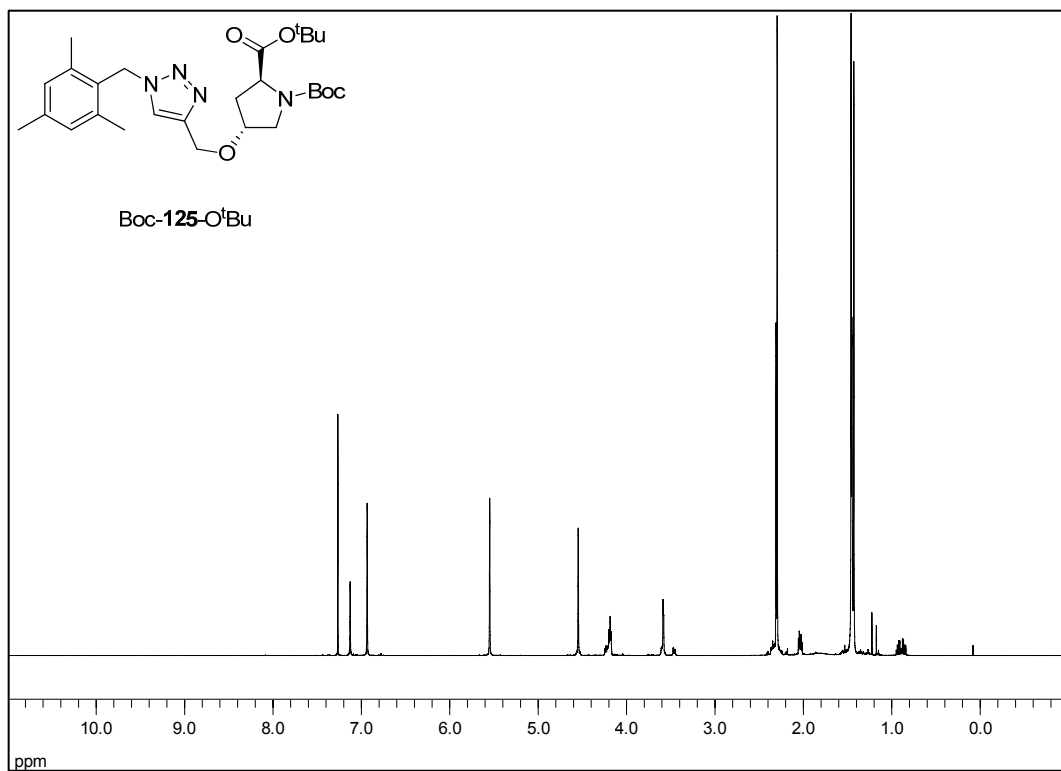


**MeOPEG-'geclicktes'-*N*-Boc-*trans*-4-L-Hydroxyprolin (91):**

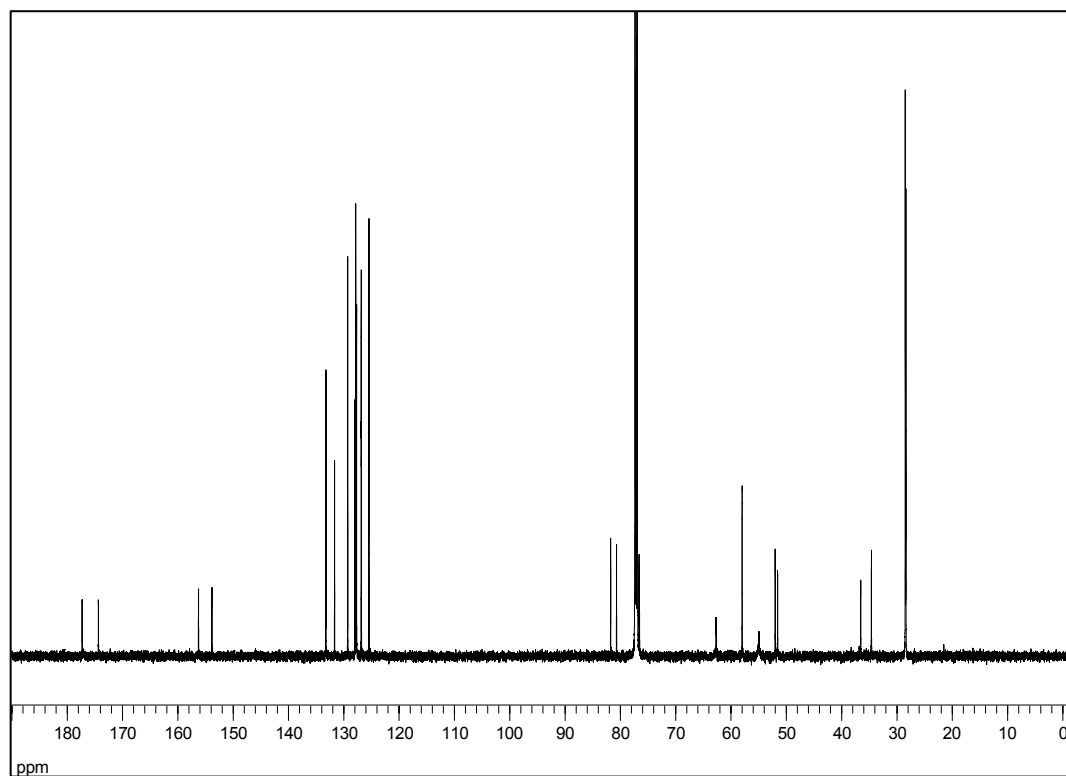
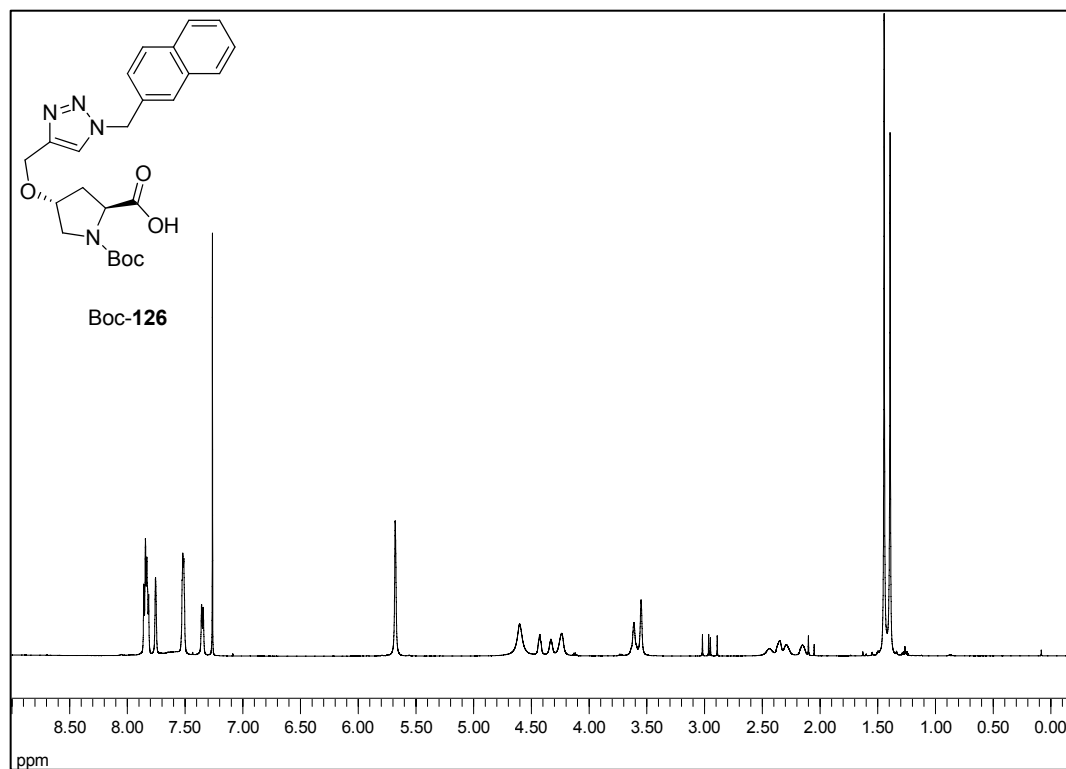
**(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-99):**



**(2*S*,4*R*)-di-*tert*-butyl 4-((1-(2,4,6-trimethylbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (Boc-125-O<sup>t</sup>Bu):**

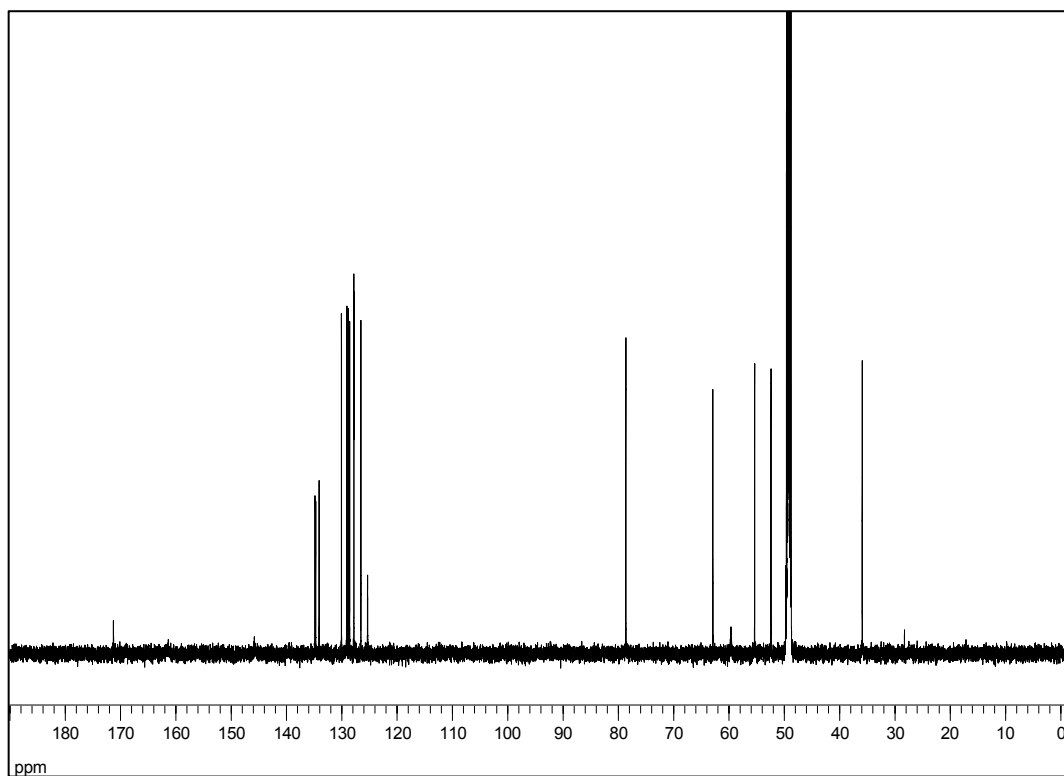
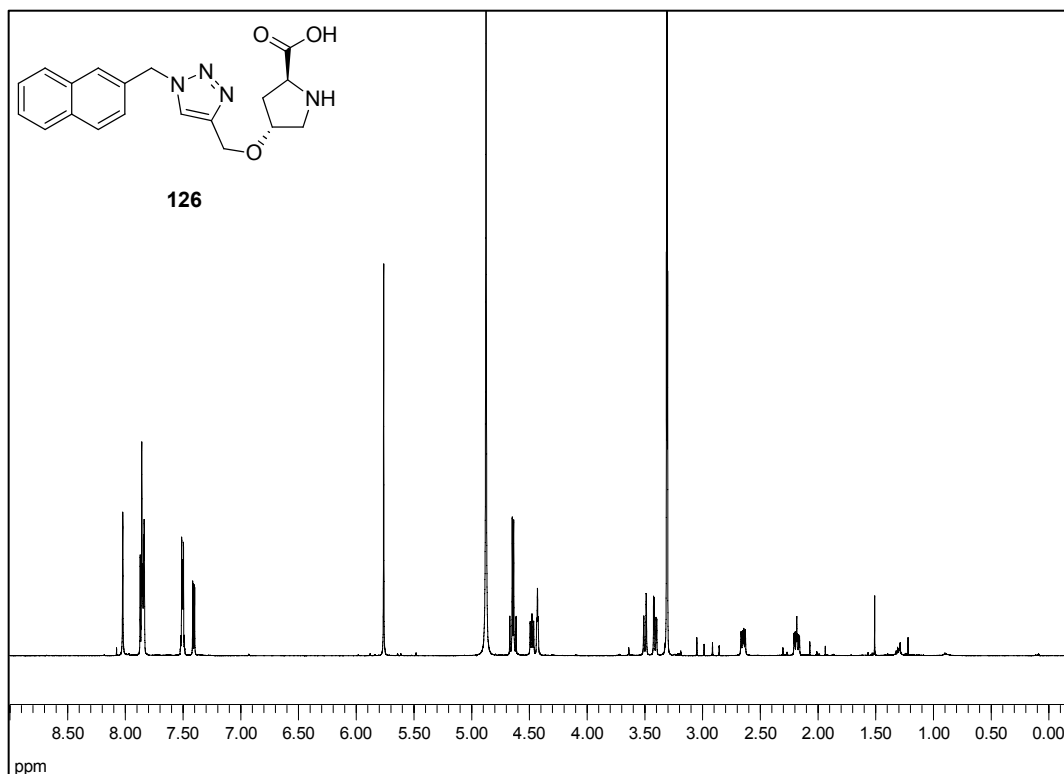


**(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-126):**

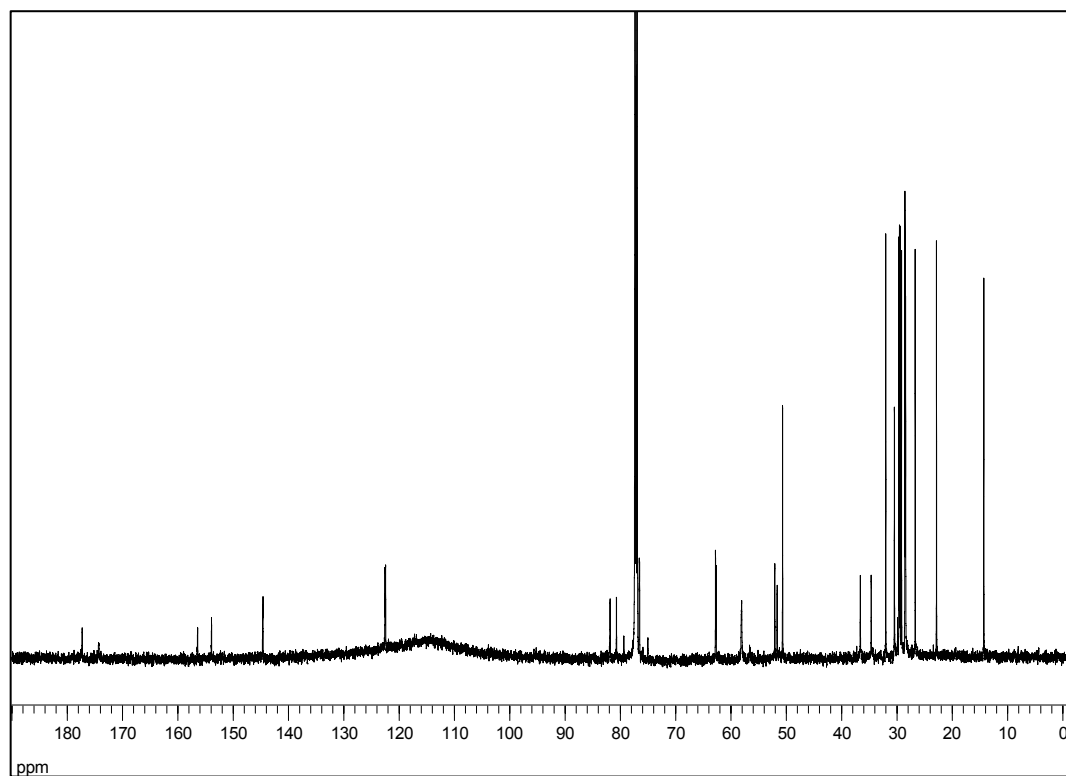
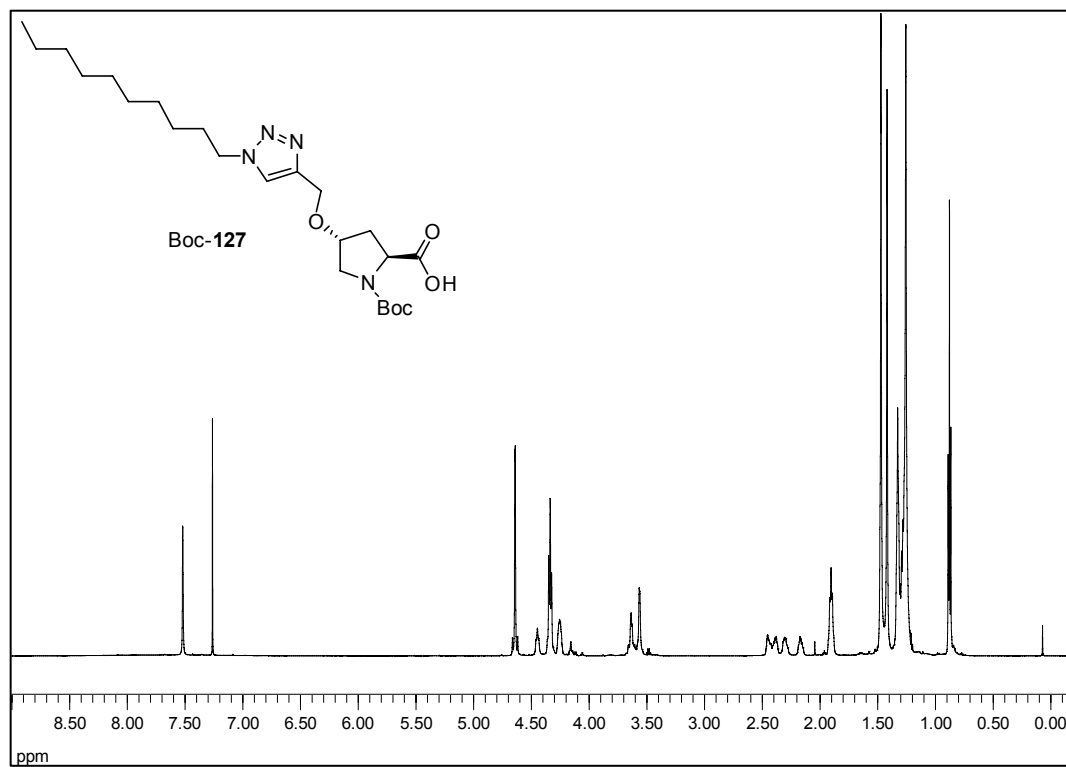


**(2*S*,4*R*)-4-((1-(naphthalin-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (126):**

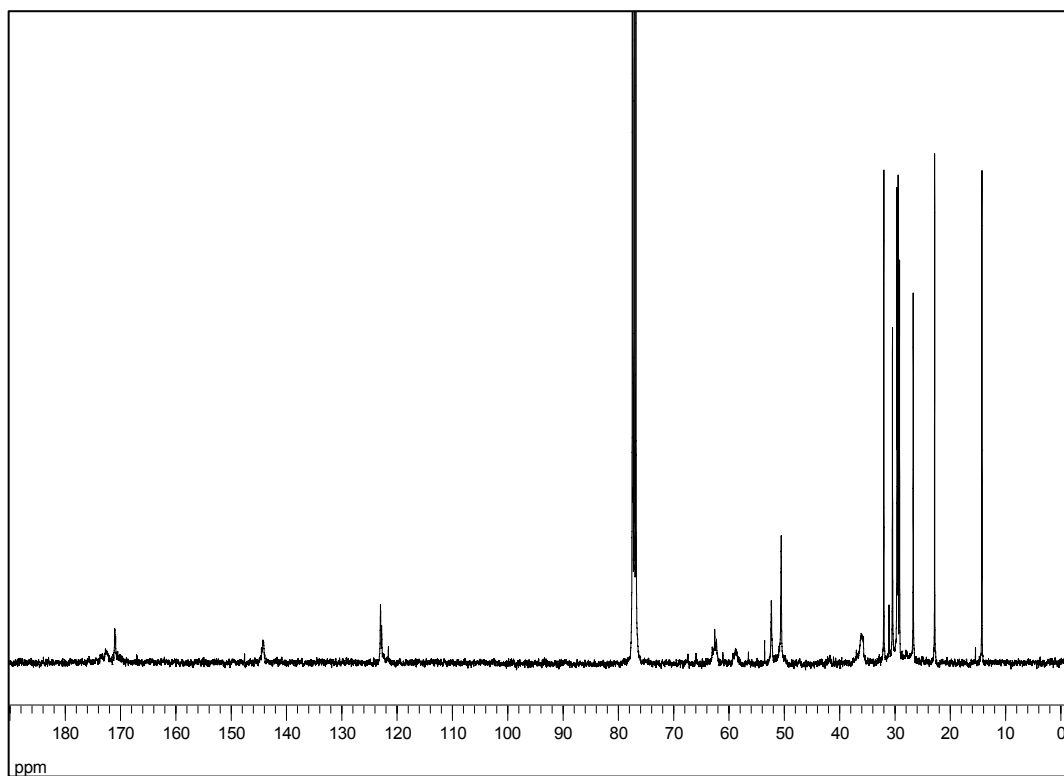
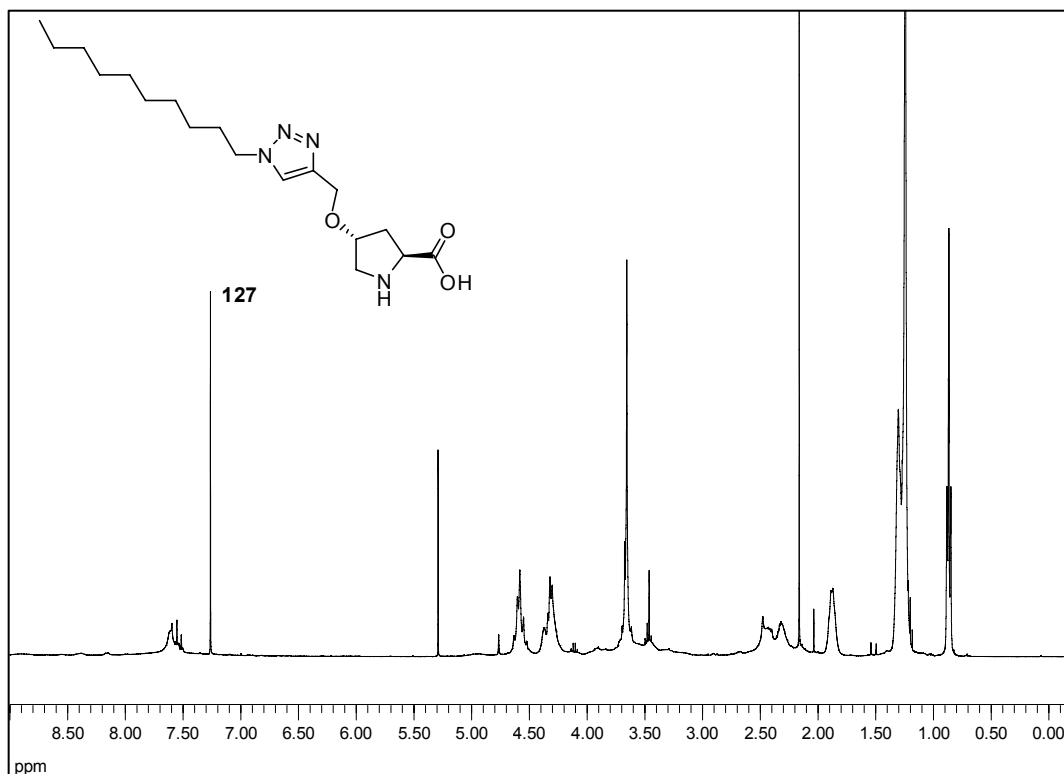
(MeOD)

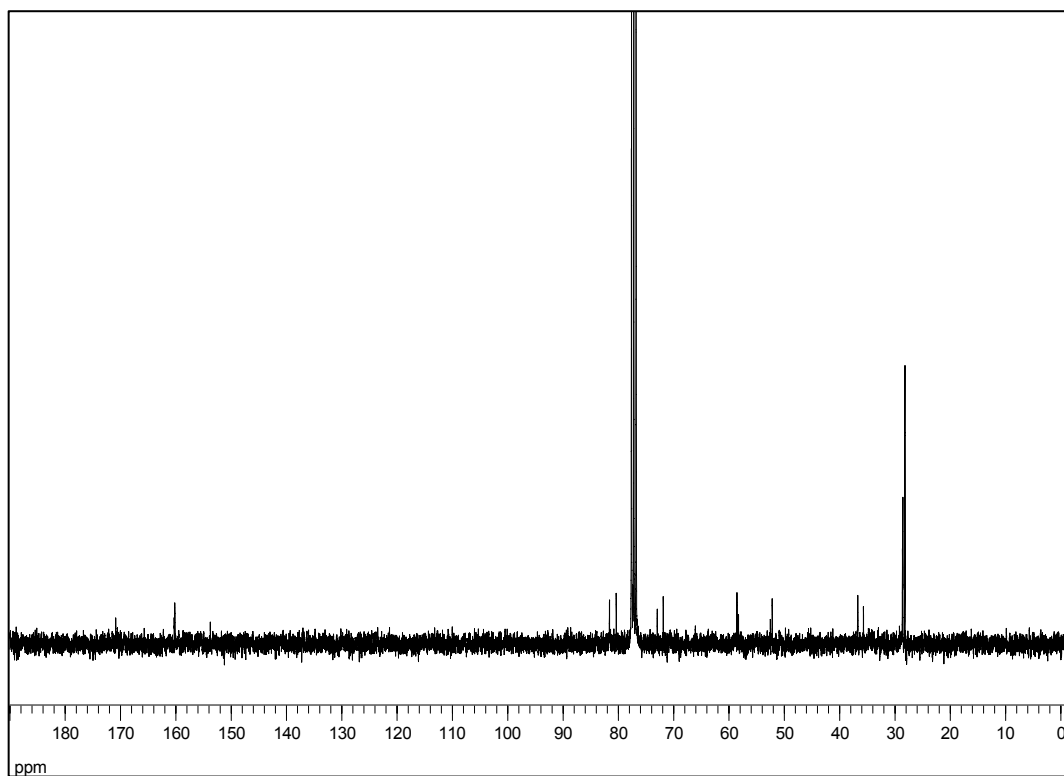
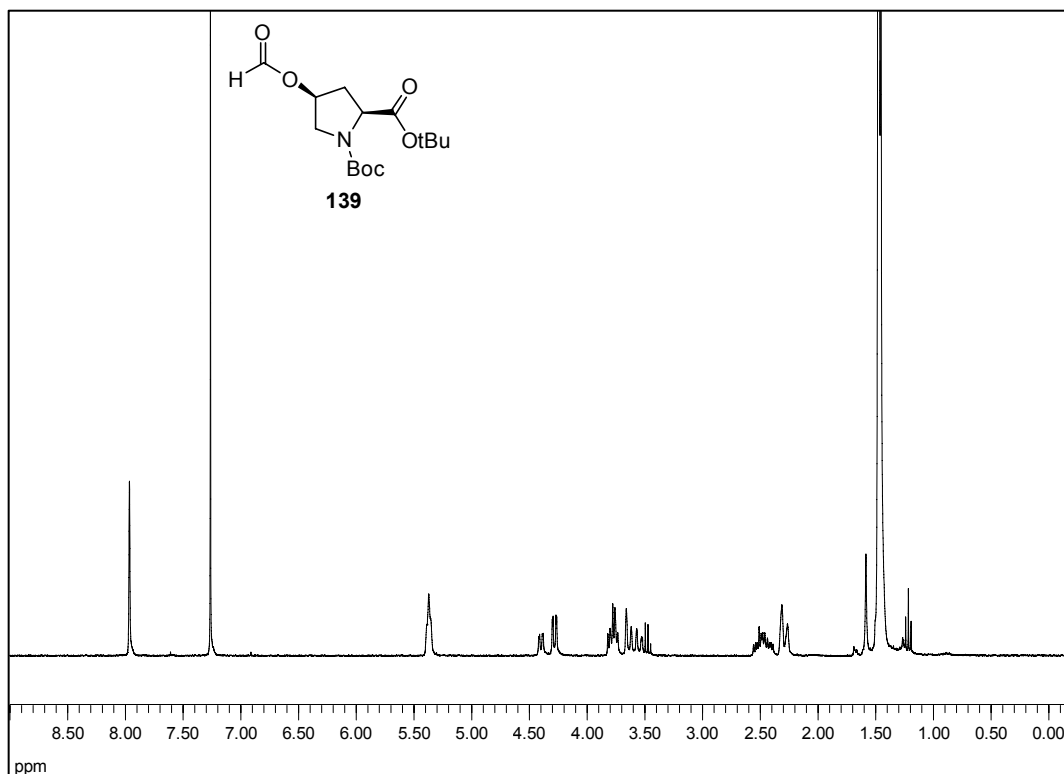


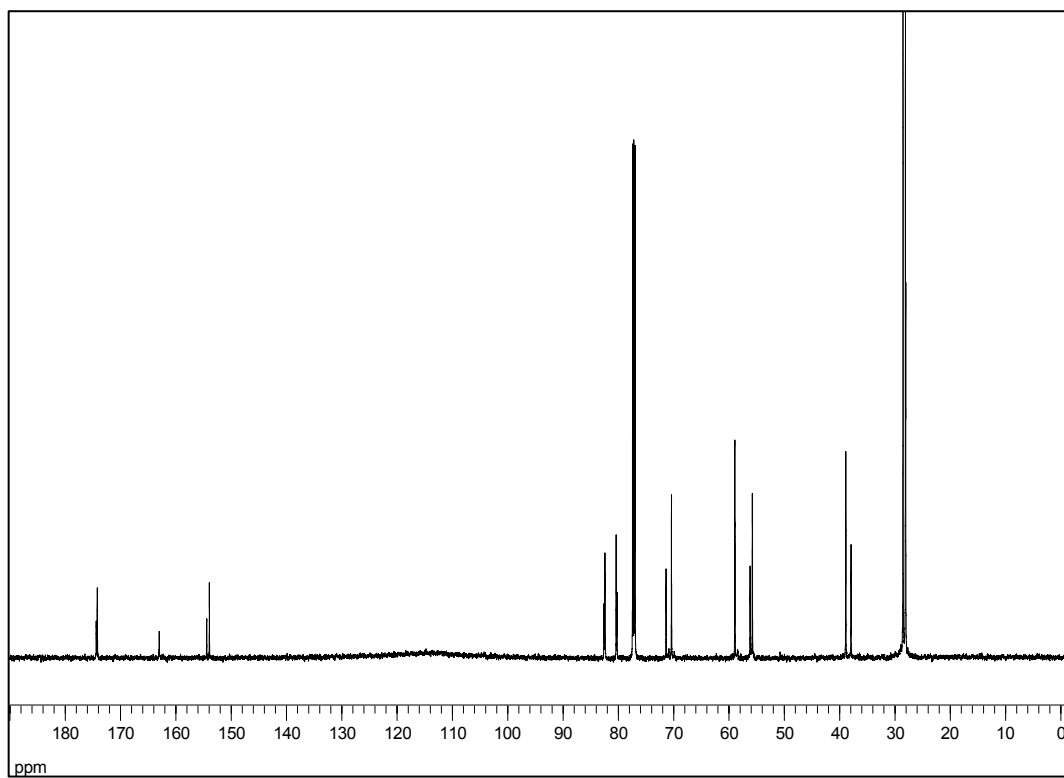
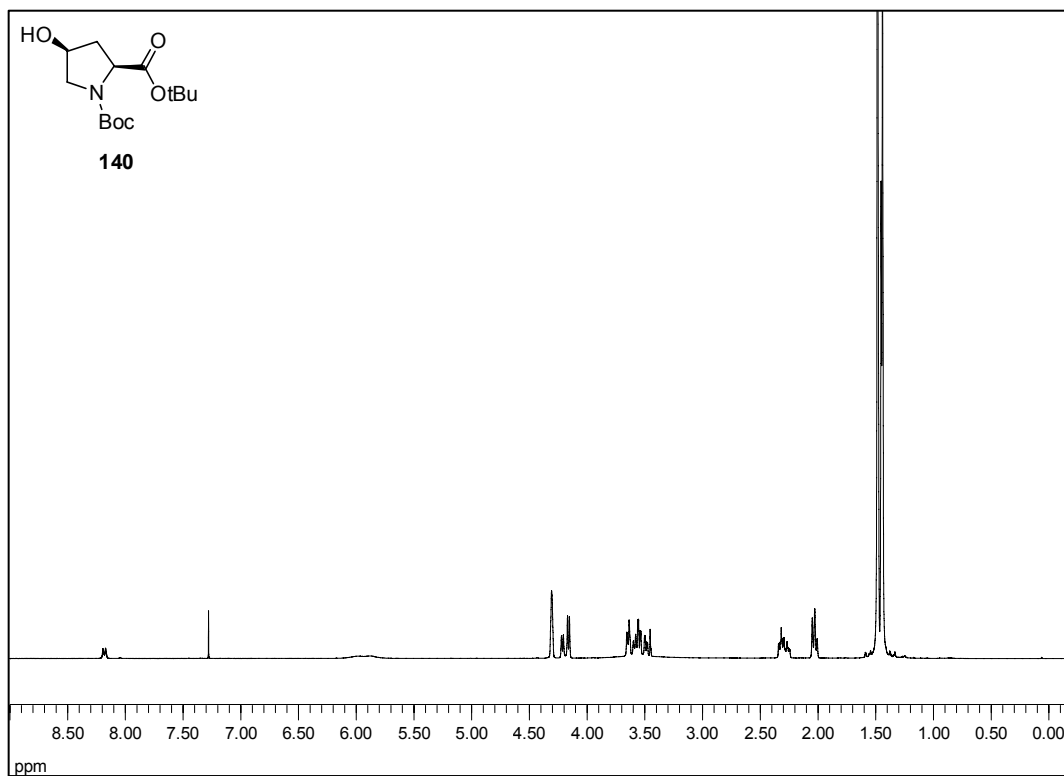
**(2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-  
Pyrrolidin-2-carbonsäure (Boc-127):**



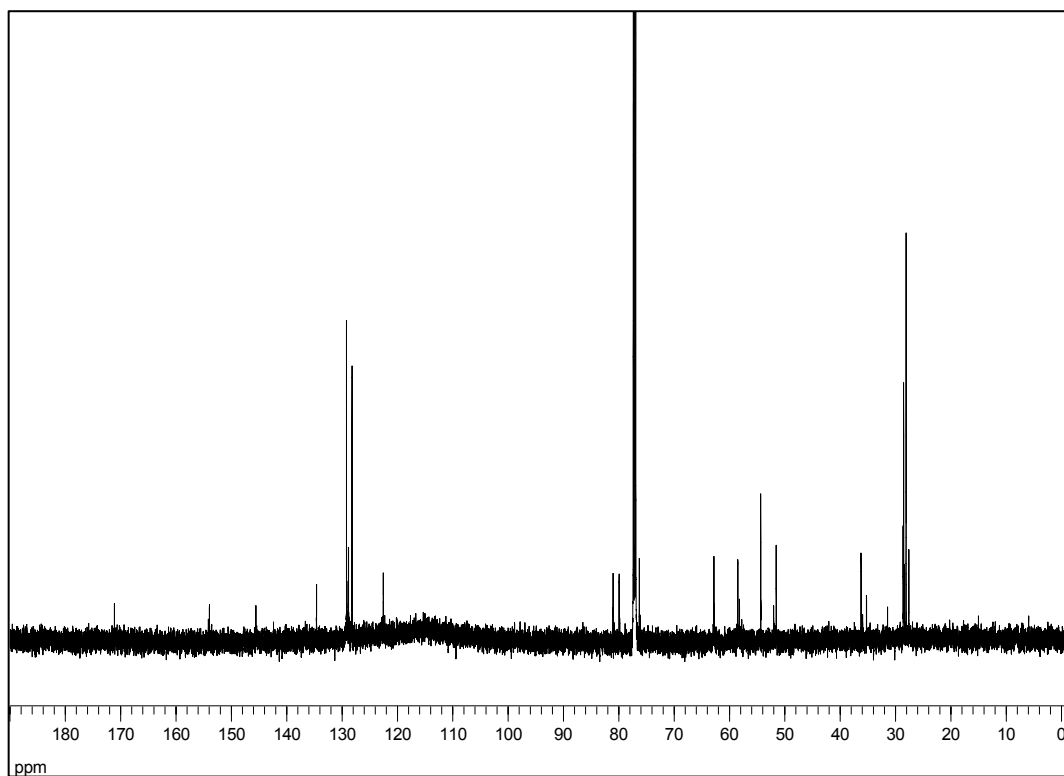
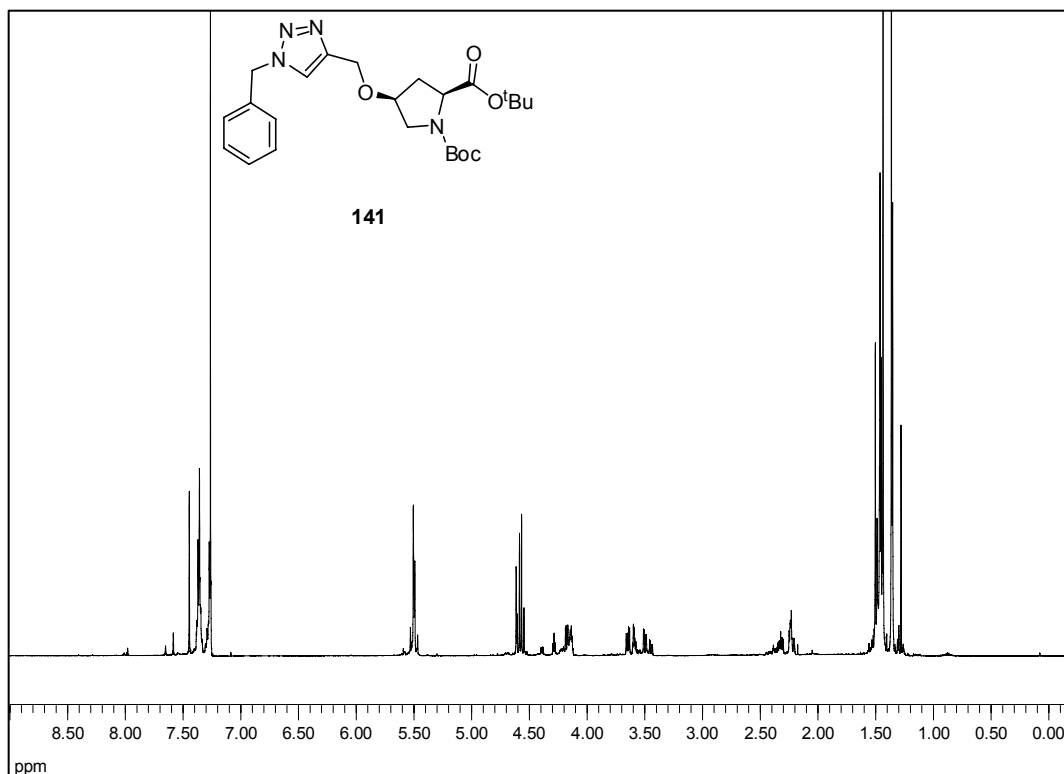


**(2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (127):**

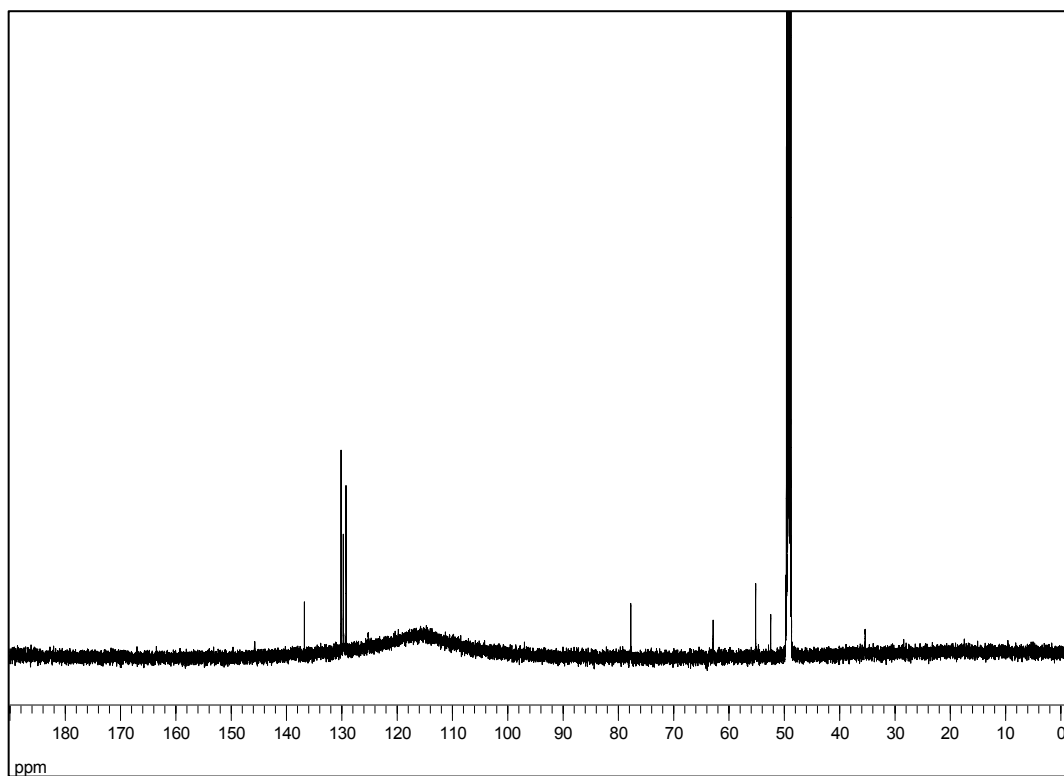
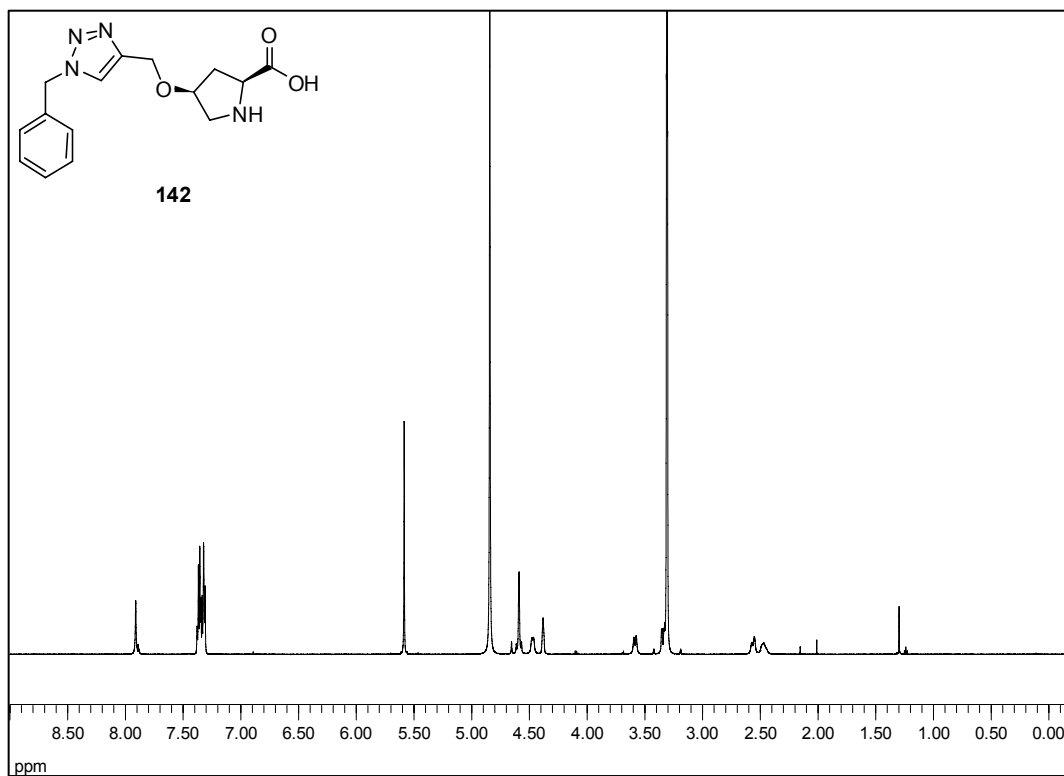
**(2S,4S)-di-*tert*-butyl 4-(formyloxy)Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (139):**

**(2S,4S)-di-*tert*-butyl 4-Hydroxypyrrolidin-1,2-dicarboxylat (140):**

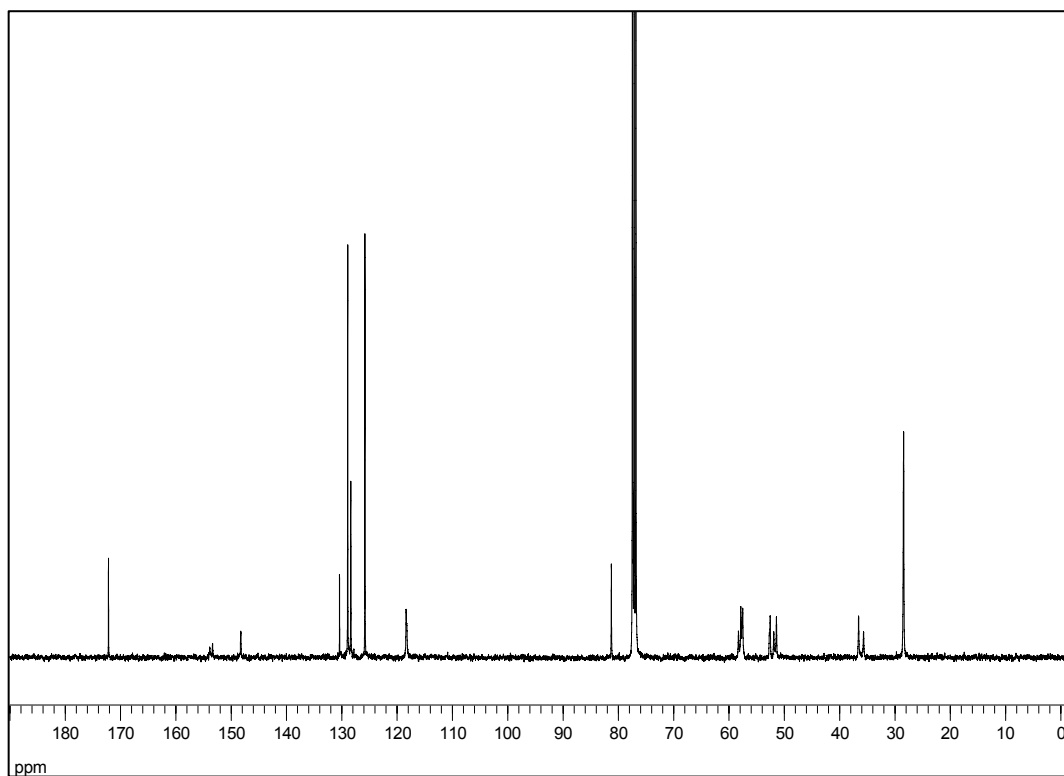
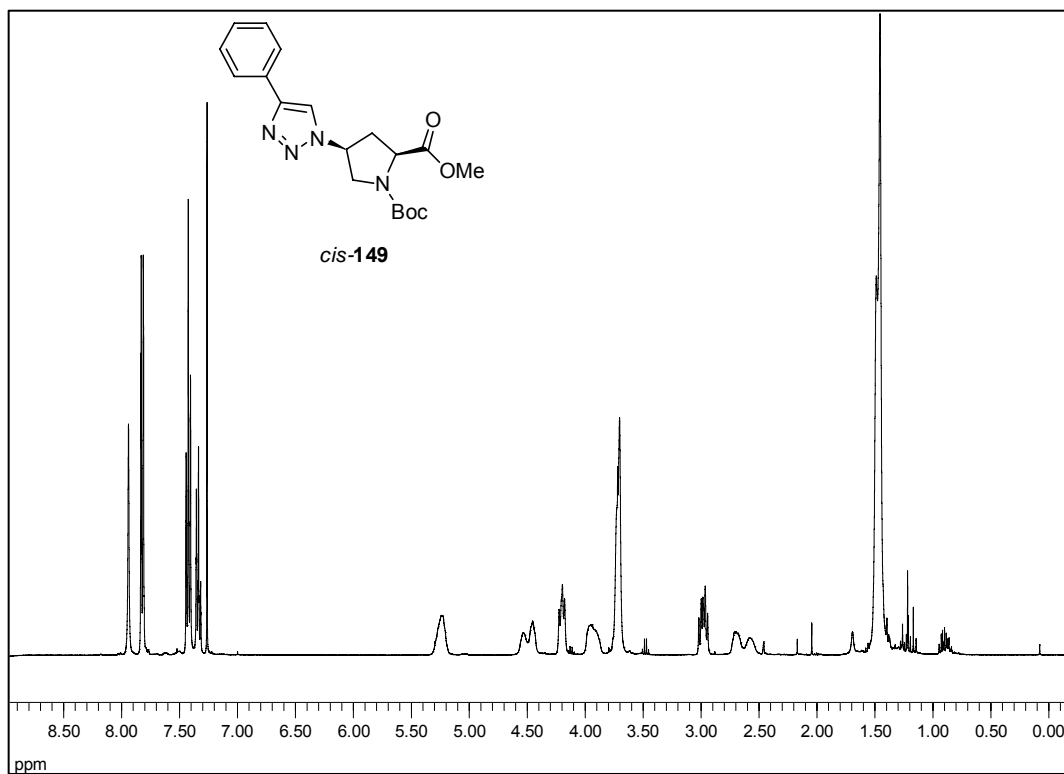
**(2S,4S)-di-*tert*-butyl 4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (141):**



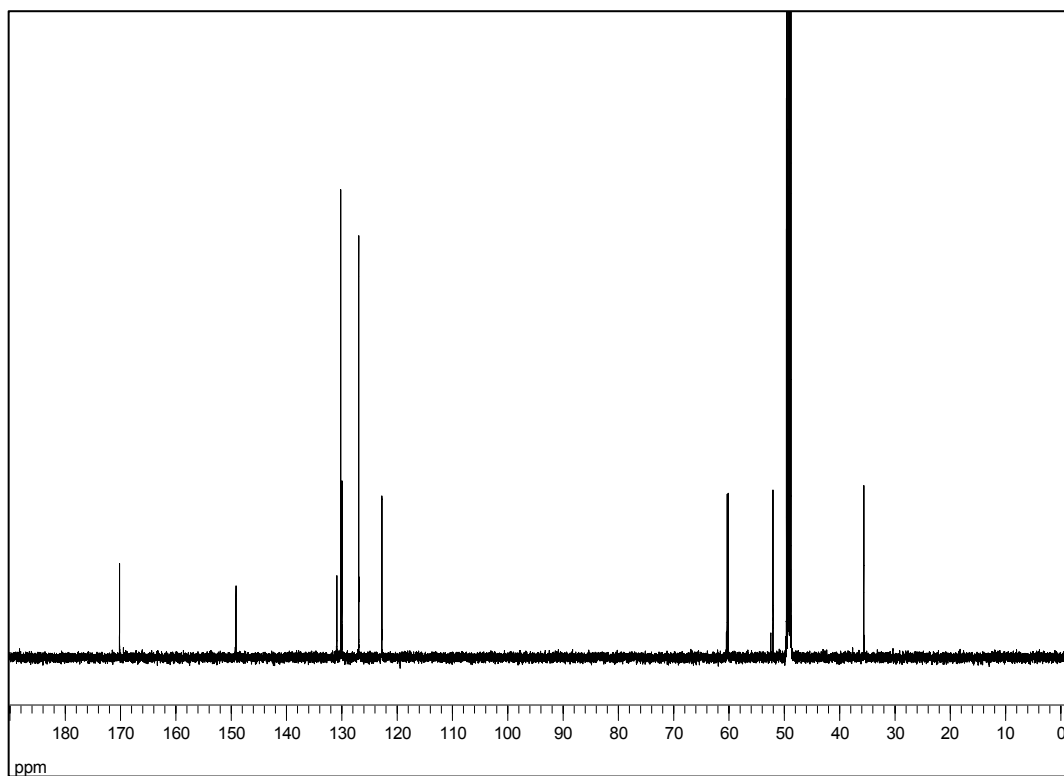
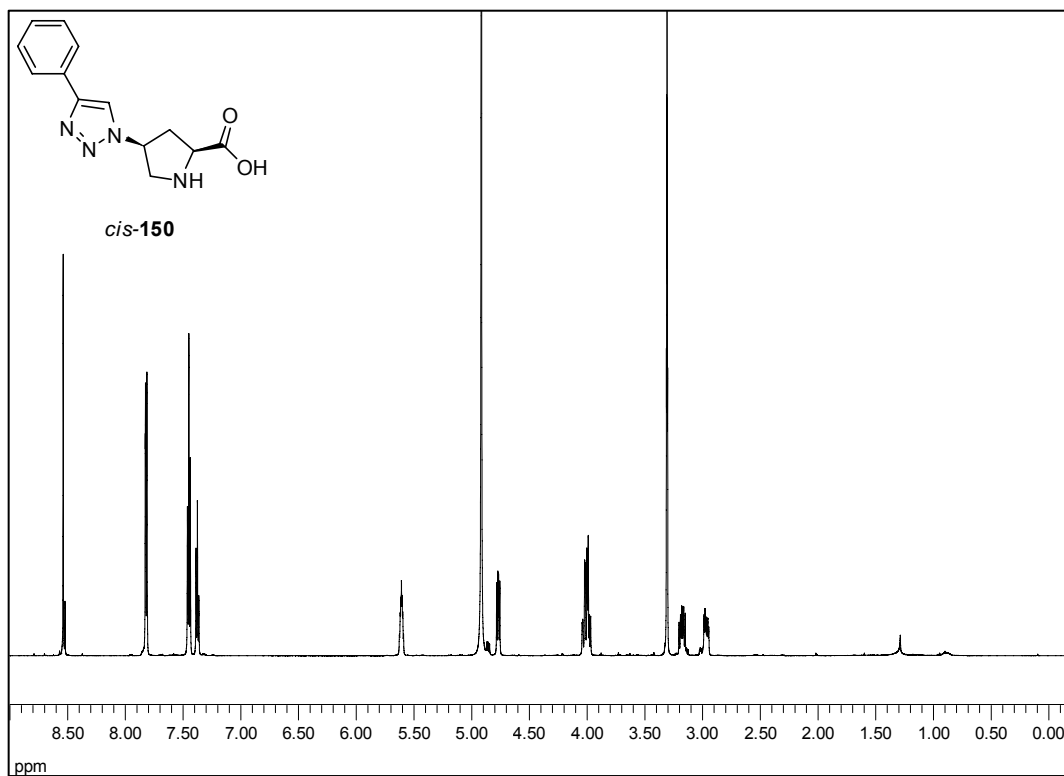
**(2S,4S)-4-((1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbonsäure  
(142):  
(MeOD)**



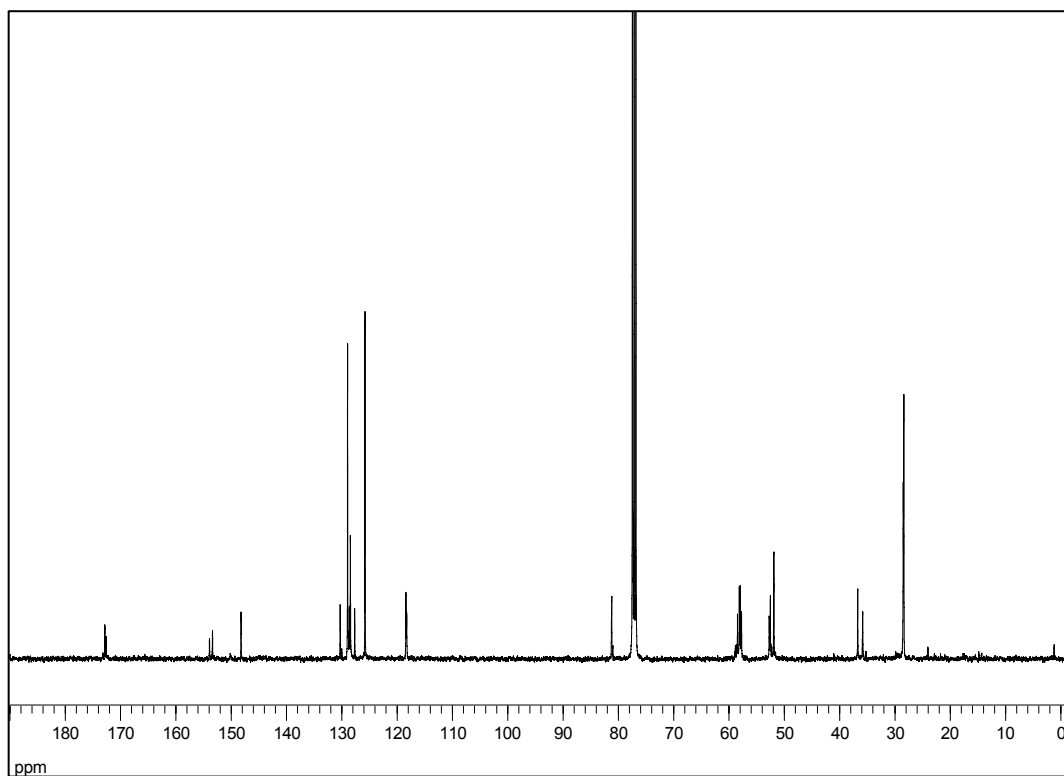
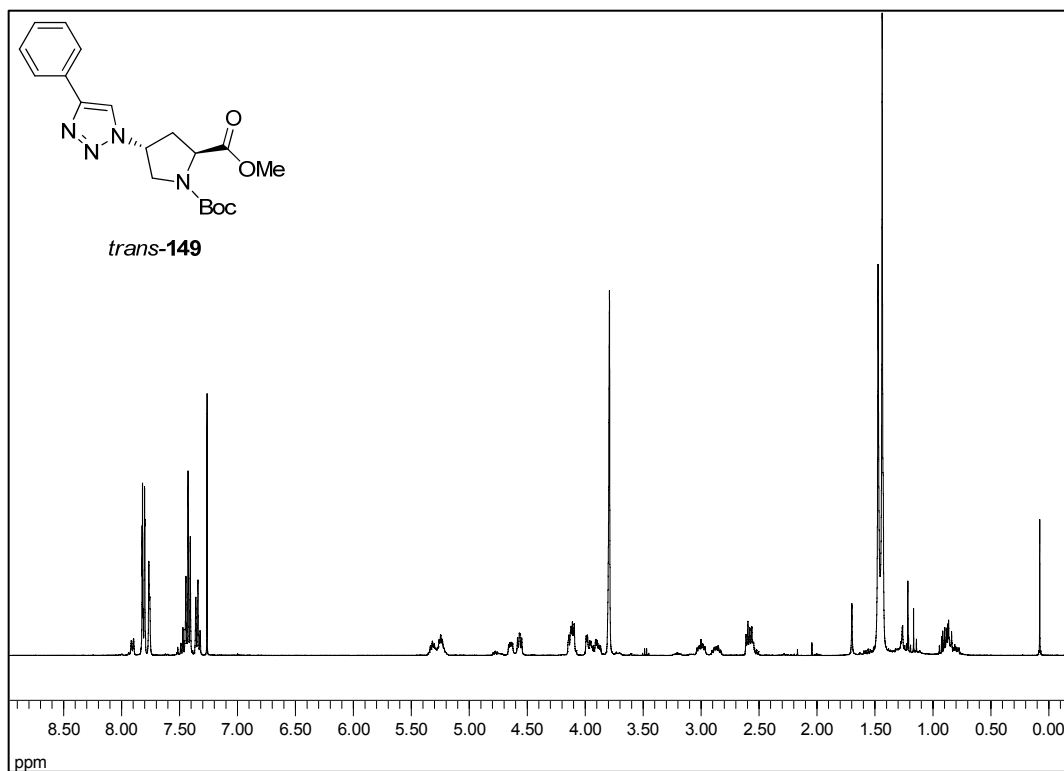
**(2S,4S)-1-*tert*-butyl-2-methyl-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*cis*-149):**



**(2S,4S)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*cis*-150):**  
(MeOD)

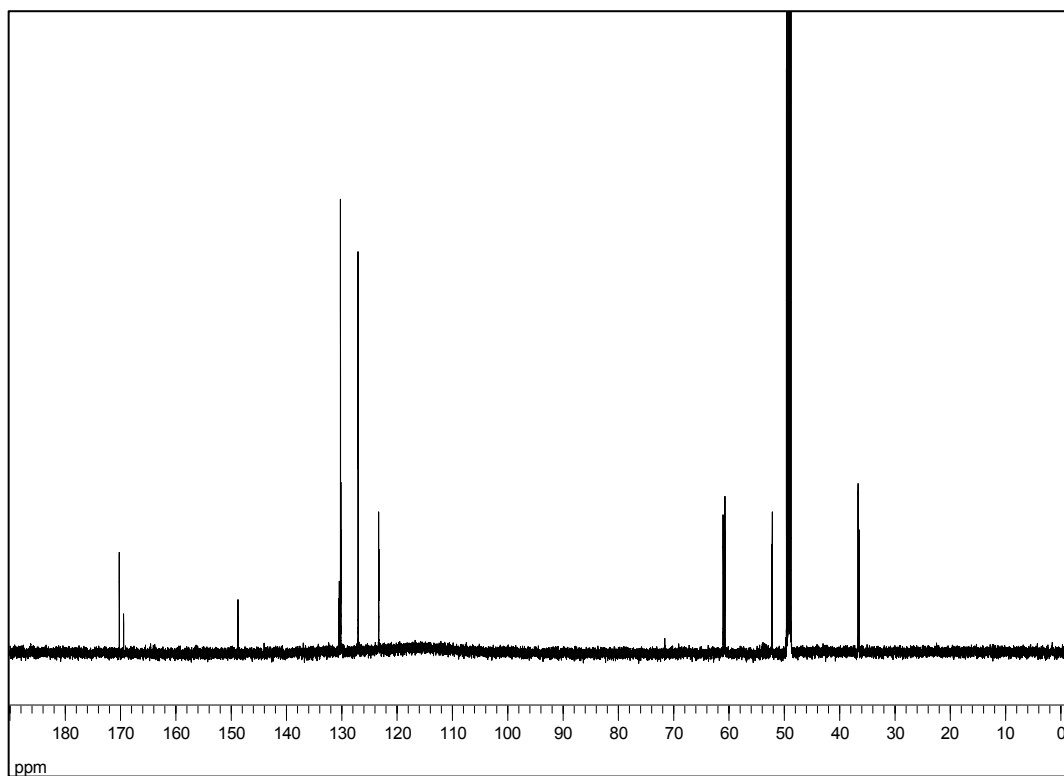
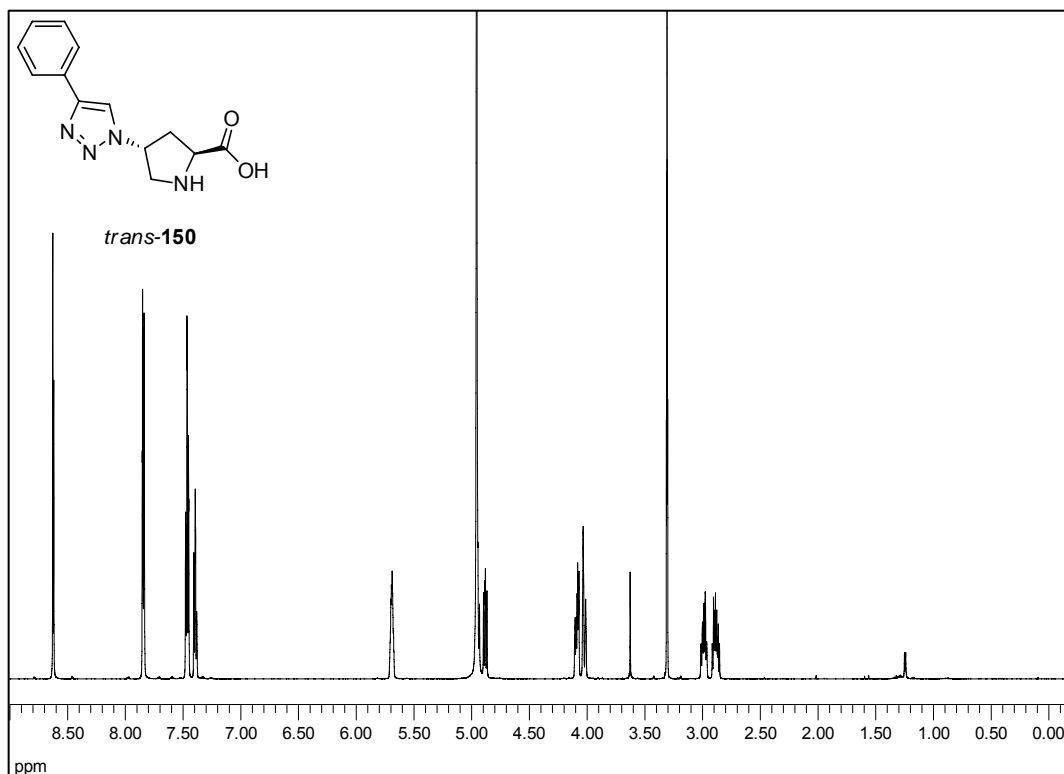


**(2S,4R)-1-tert-butyl 2-methyl 4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (*trans*-149):**

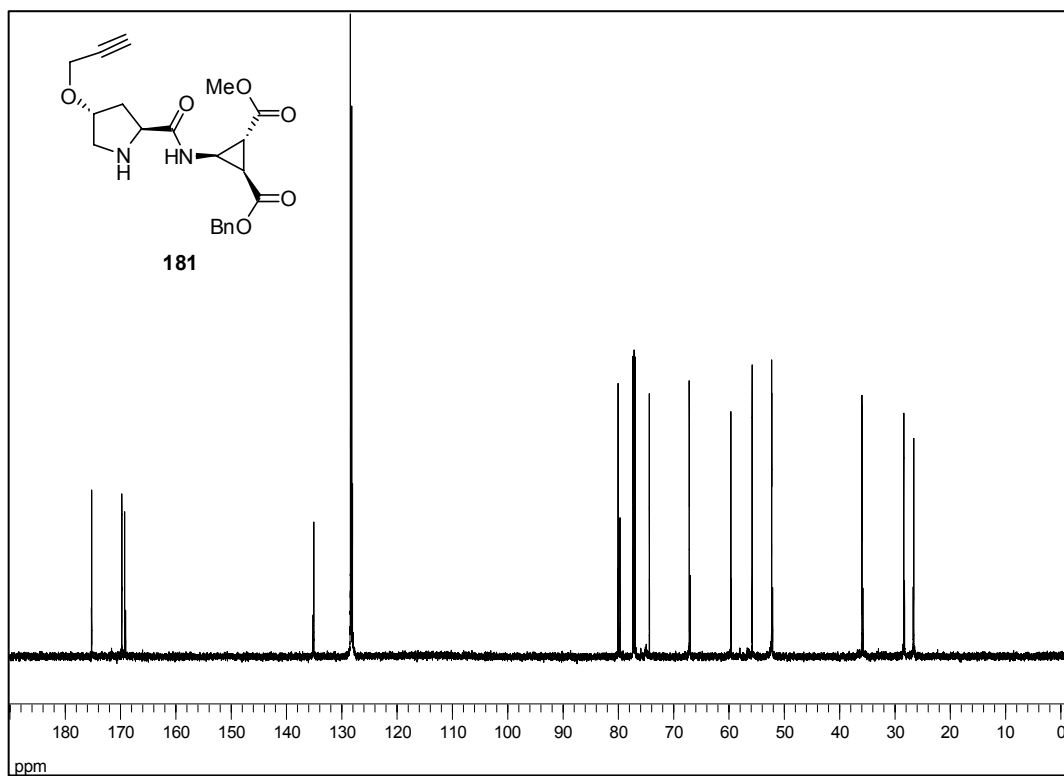
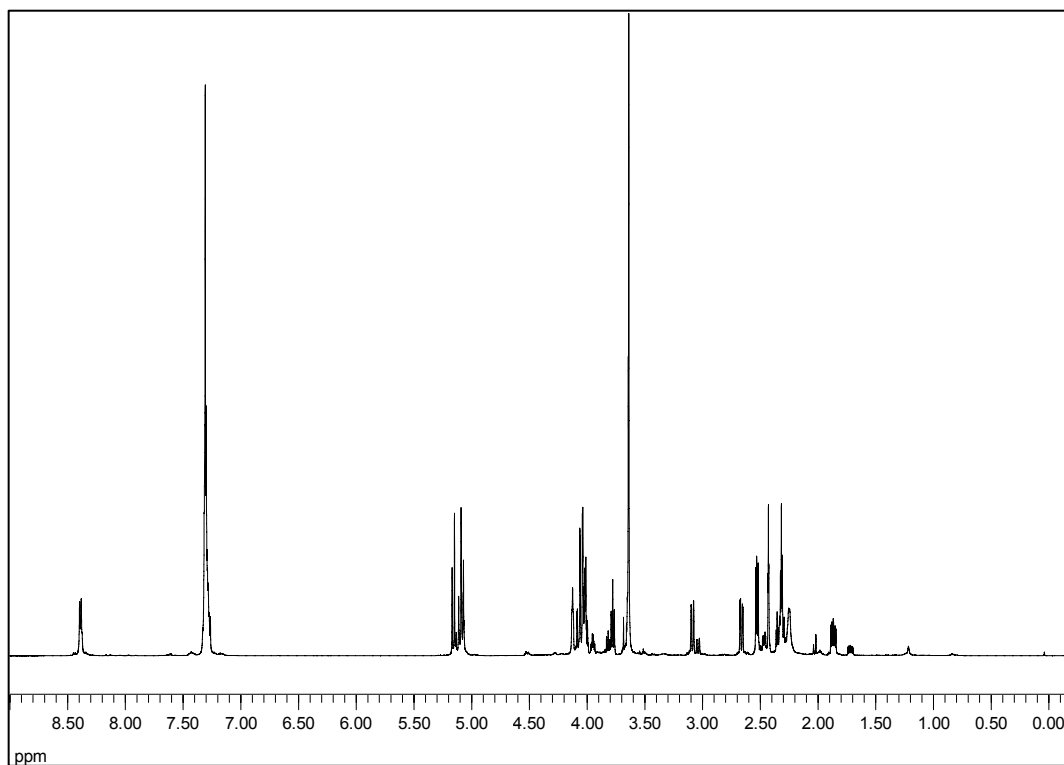




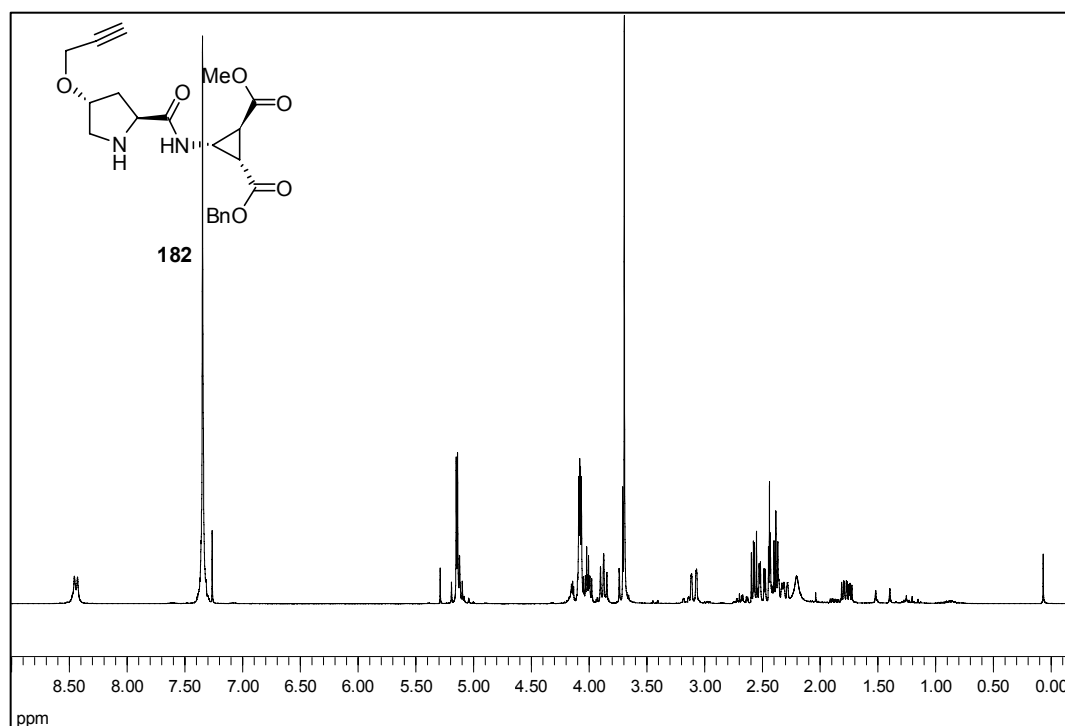
**(2S,4R)-4-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-Pyrrolidin-2-carbonsäure (*trans*-150):**  
(MeOD)



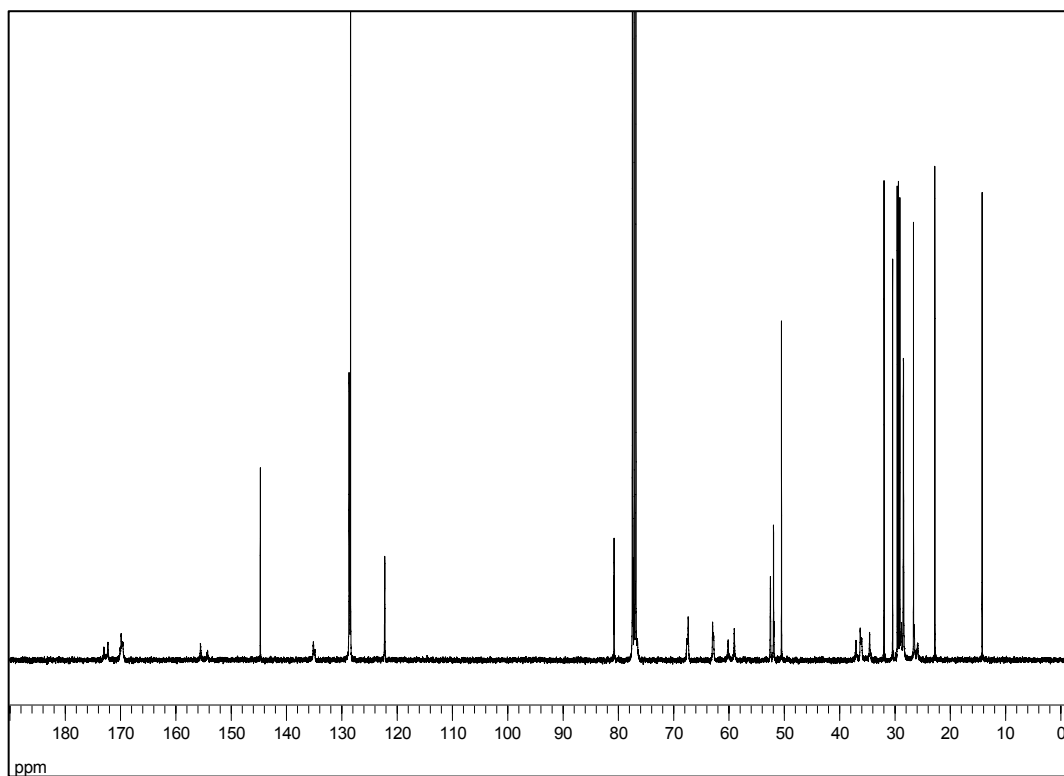
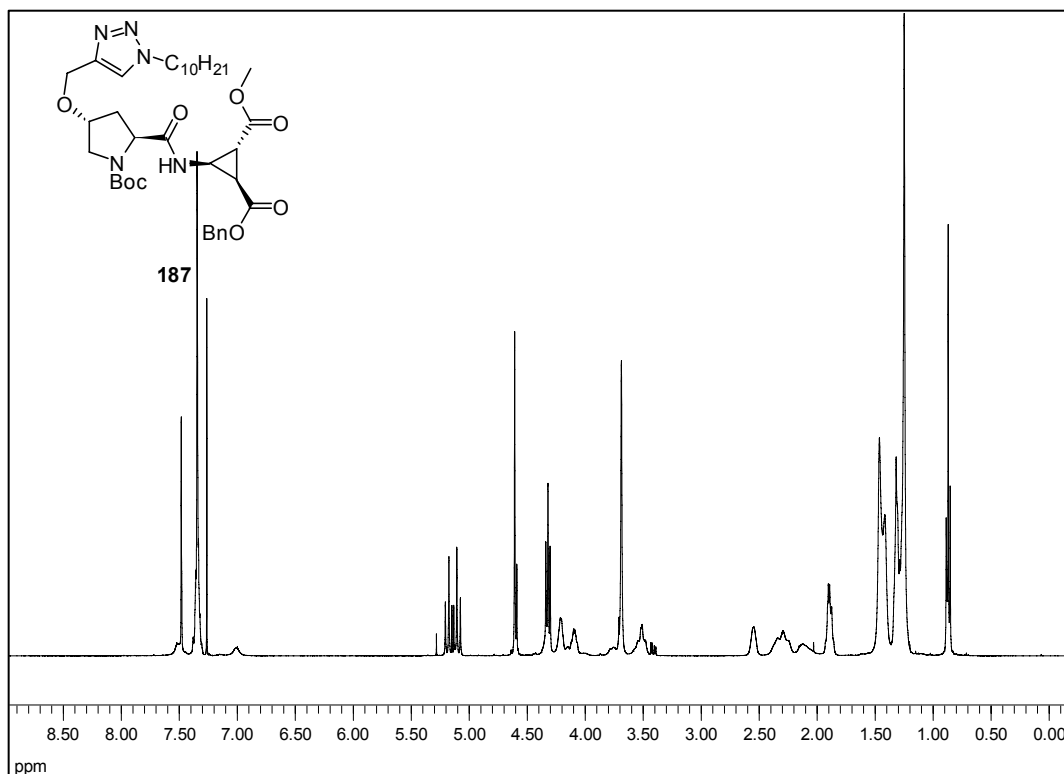
**(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (181):**



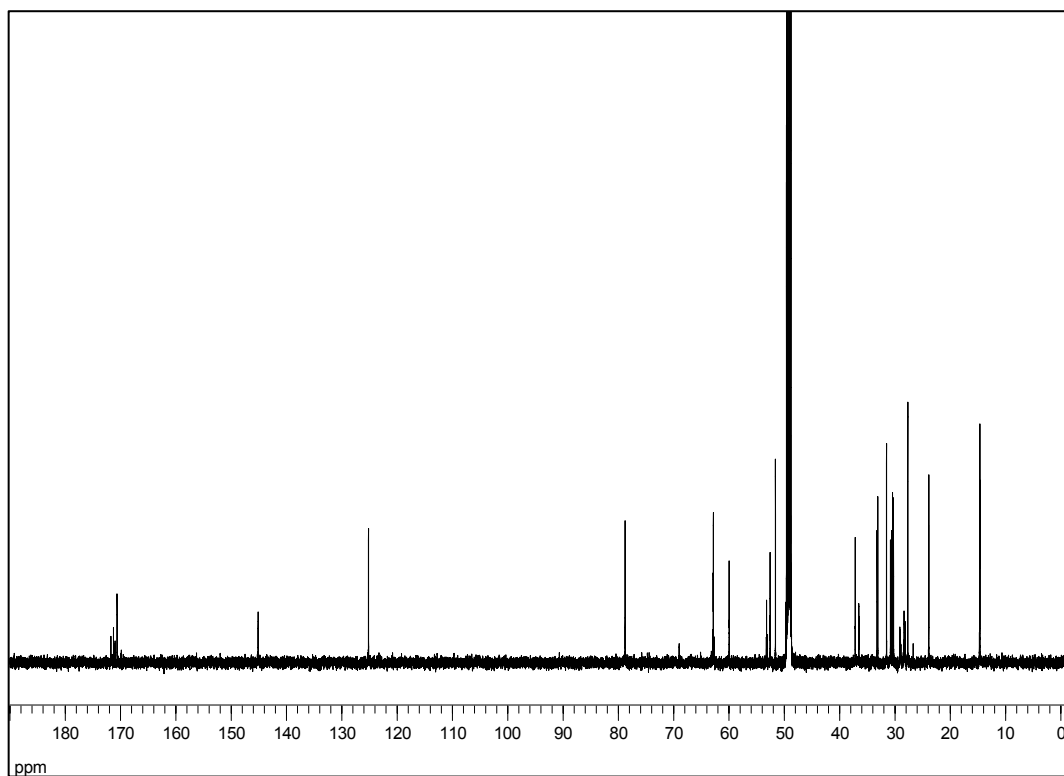
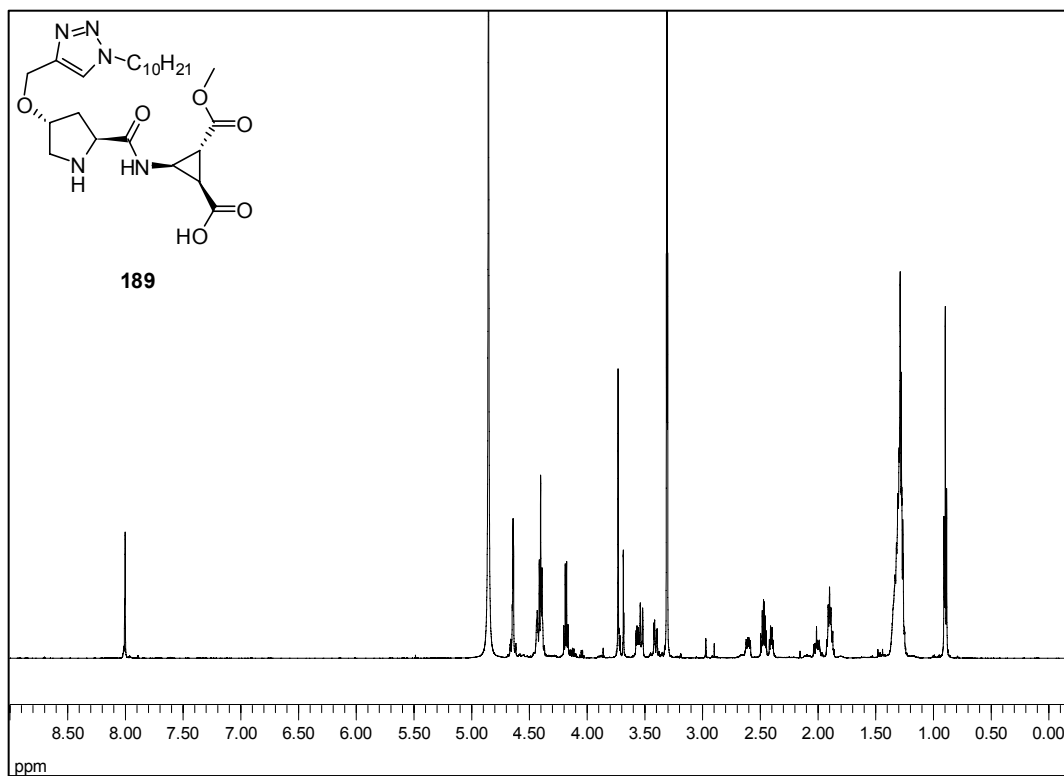
**(1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-(prop-2-ynyloxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-cyclopropan-1,2-dicarboxylat (182):**



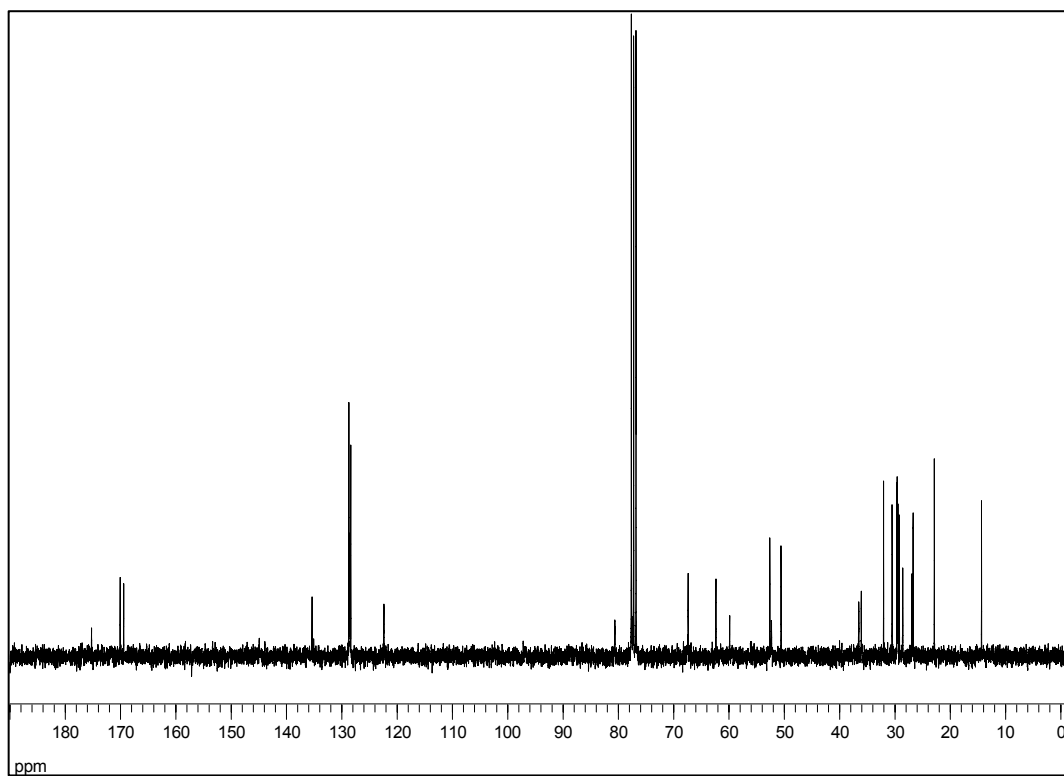
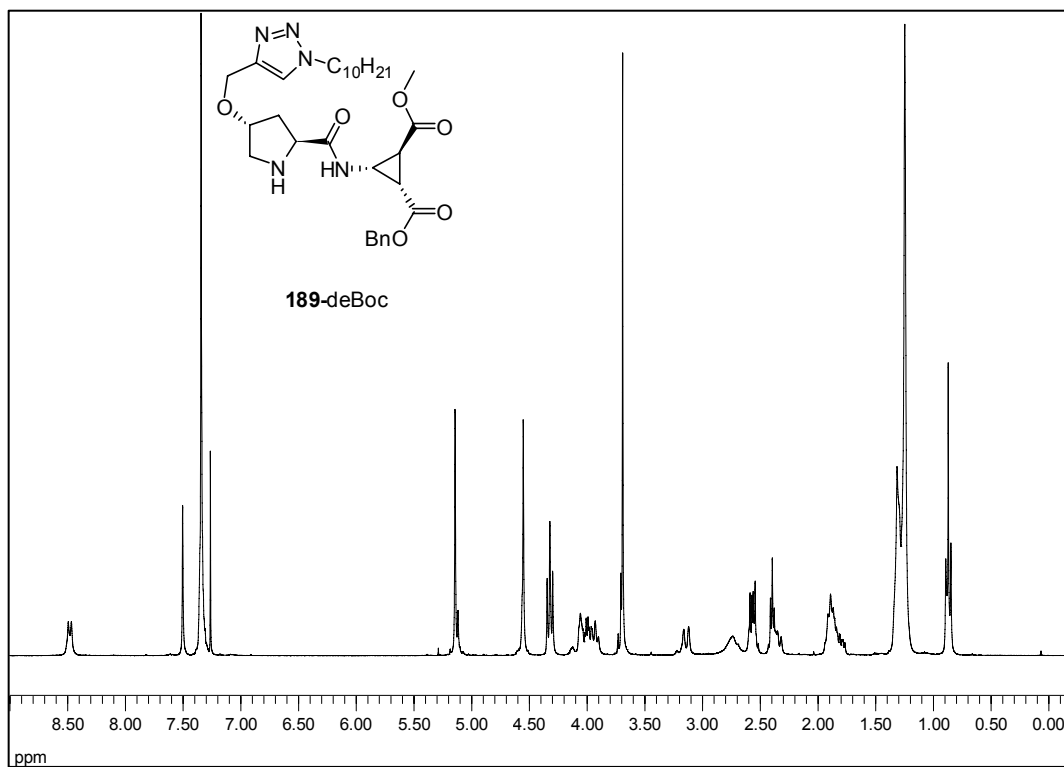
**(1*R*,2*R*,3*S*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (187):**



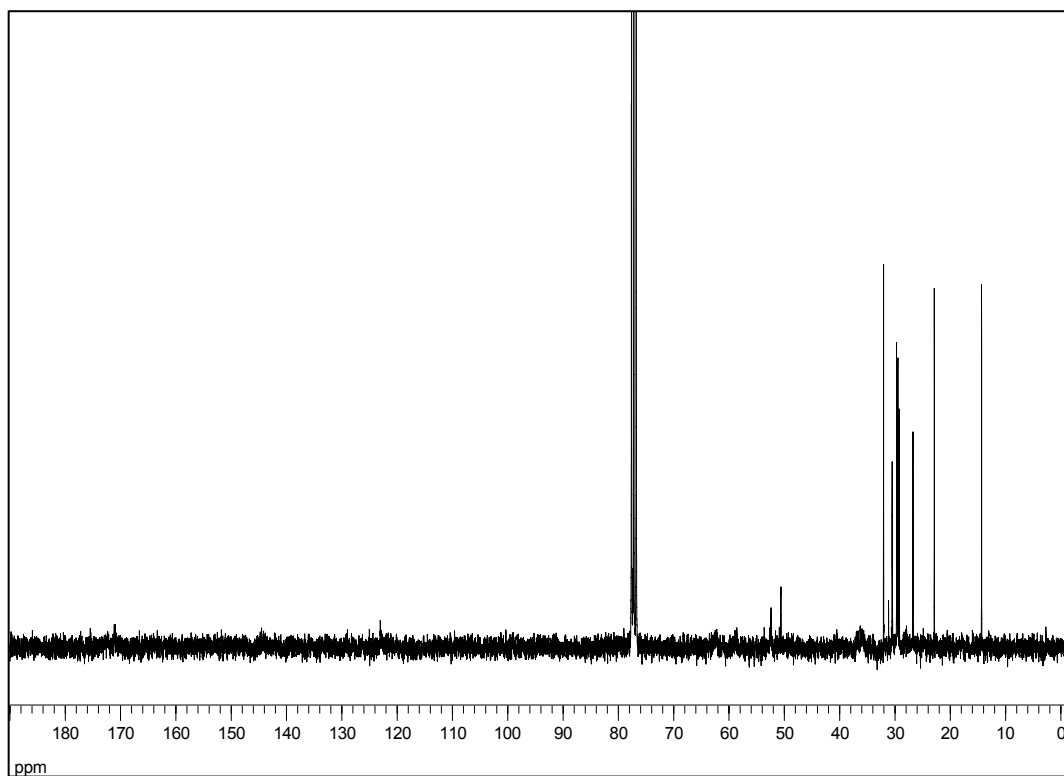
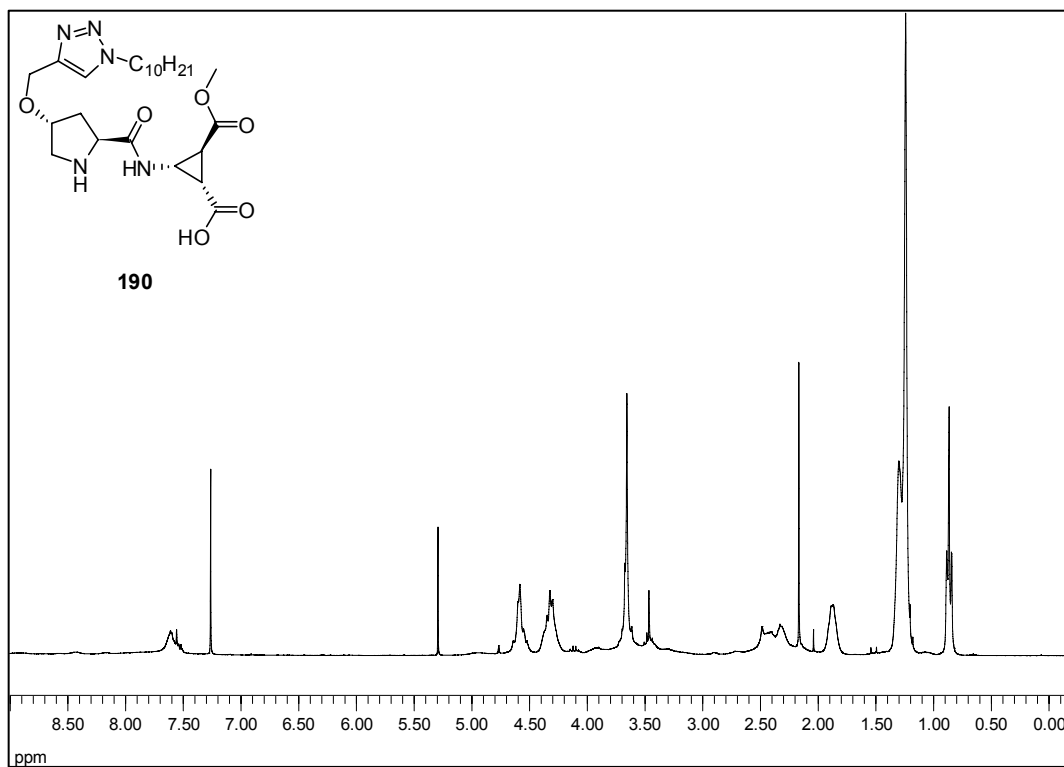
**(1*R*,2*R*,3*R*)-2-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carbox-amido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarbonsäure (189):**  
(MeOD)



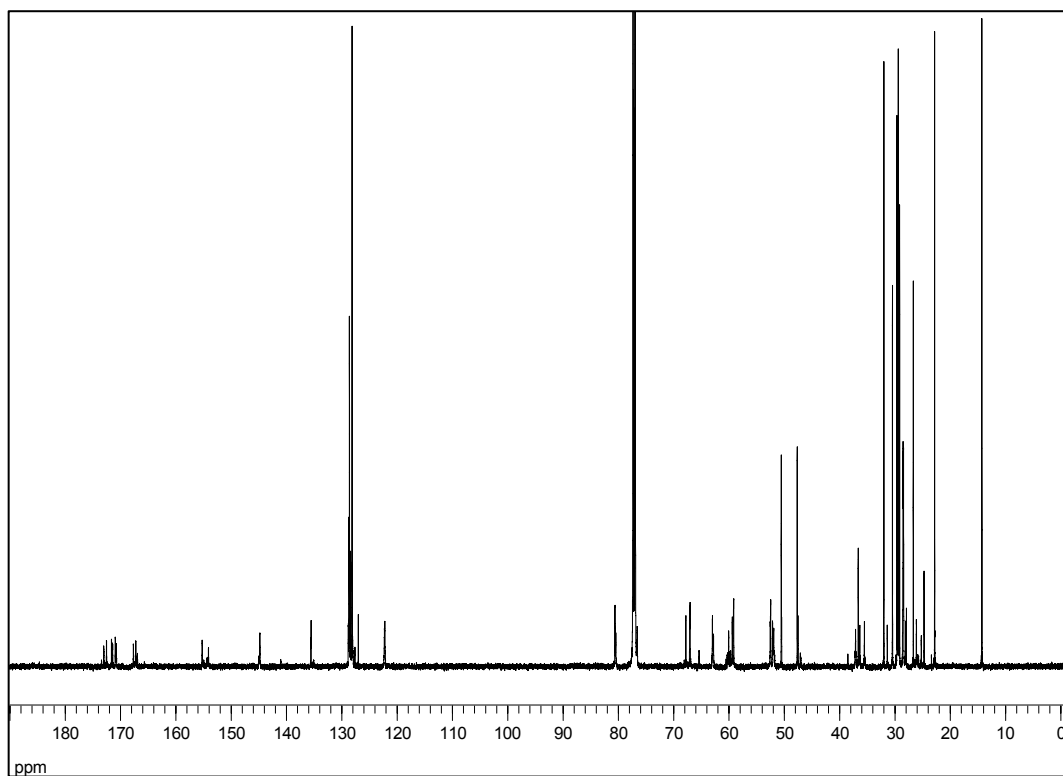
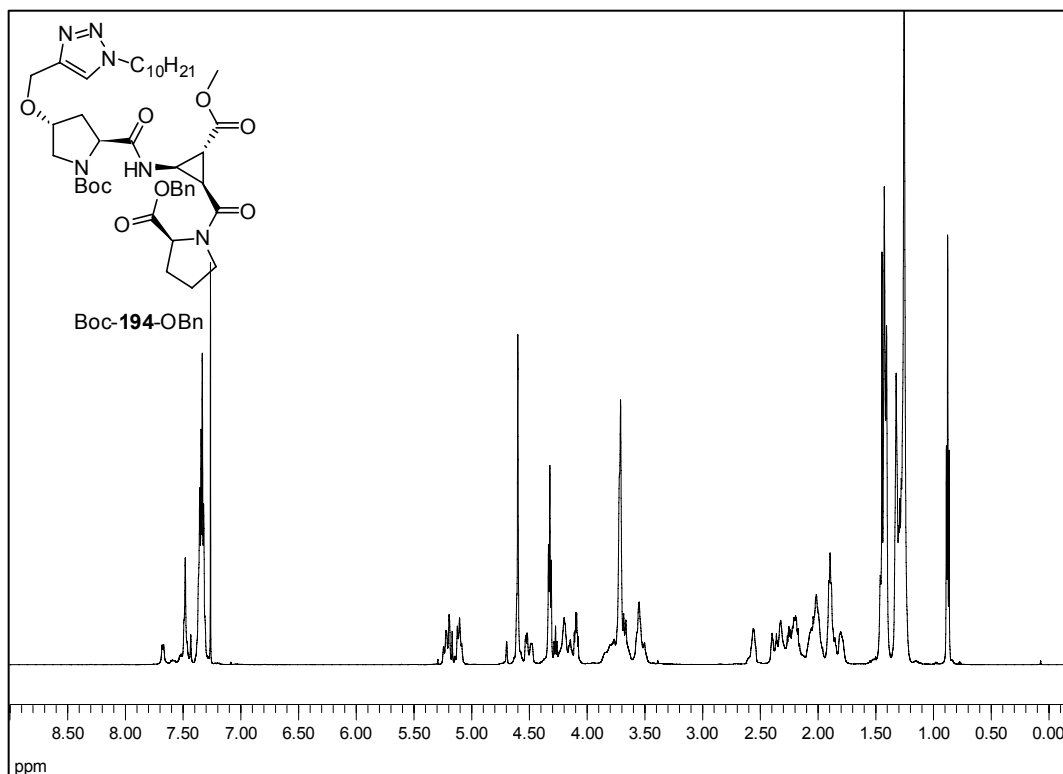
**(1*S*,2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (189-deBoc):**



**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl) cyclopropanecarbonsäure (190):**

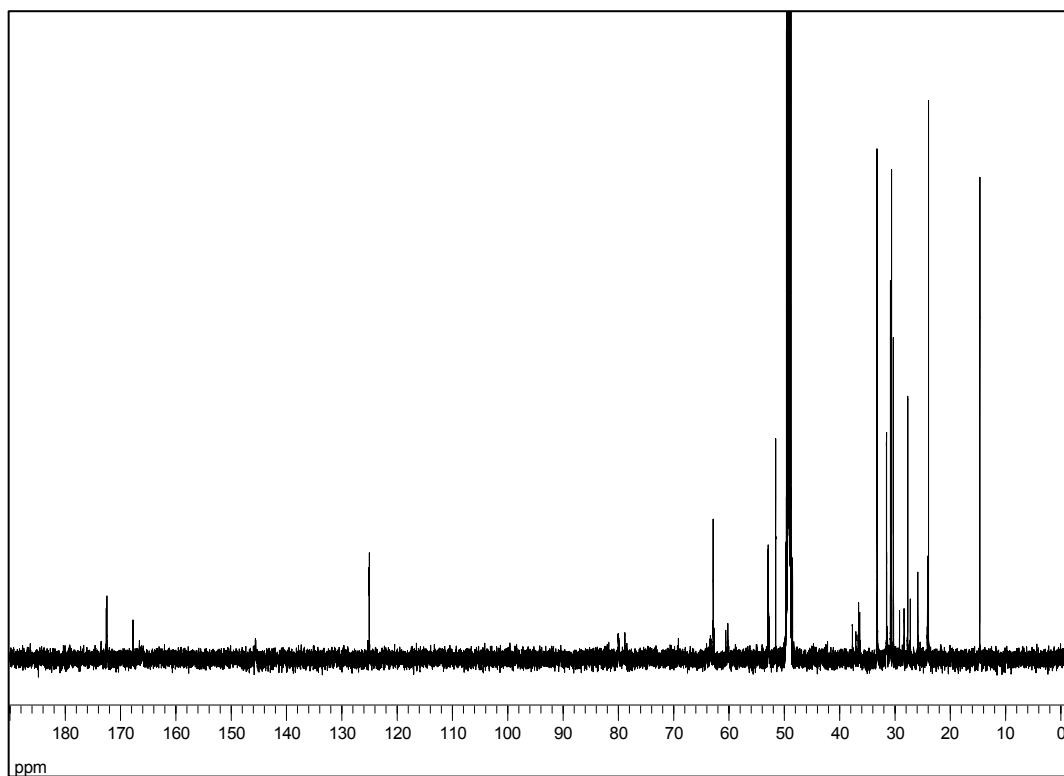
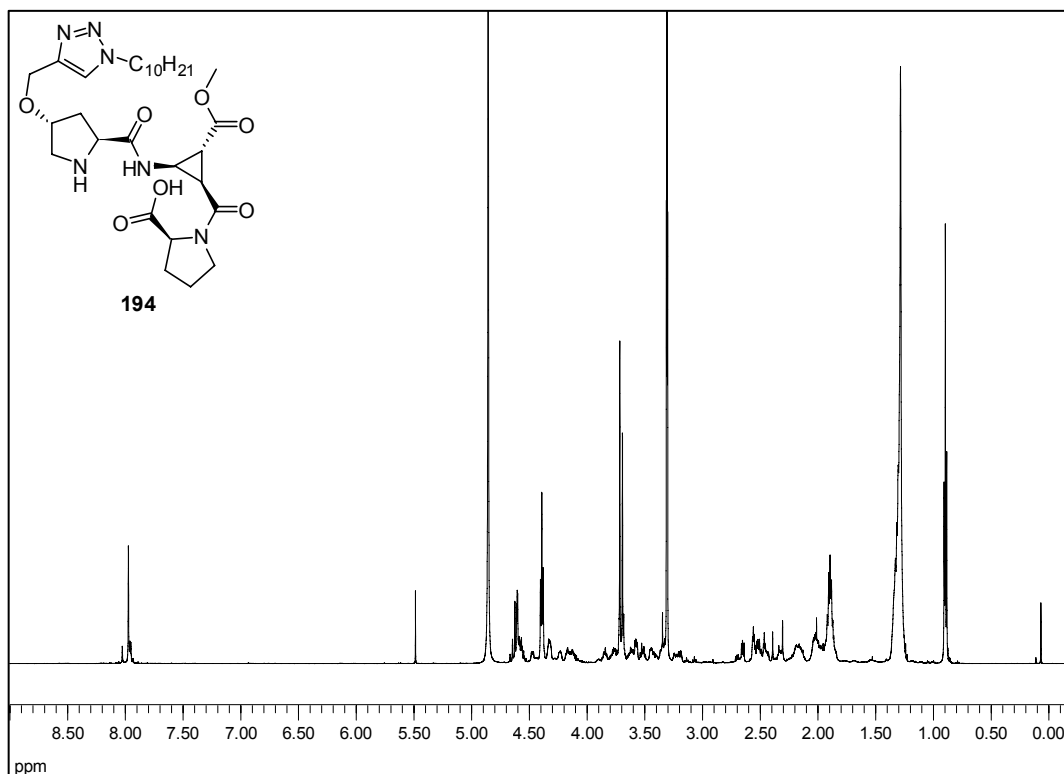


**(2*S*,4*R*)-*tert*-butyl 2-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((*S*)-2-(benzyloxycarbonyl)-Pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropyl-carbamoyl)-4-((1-decyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-194-OBn):**

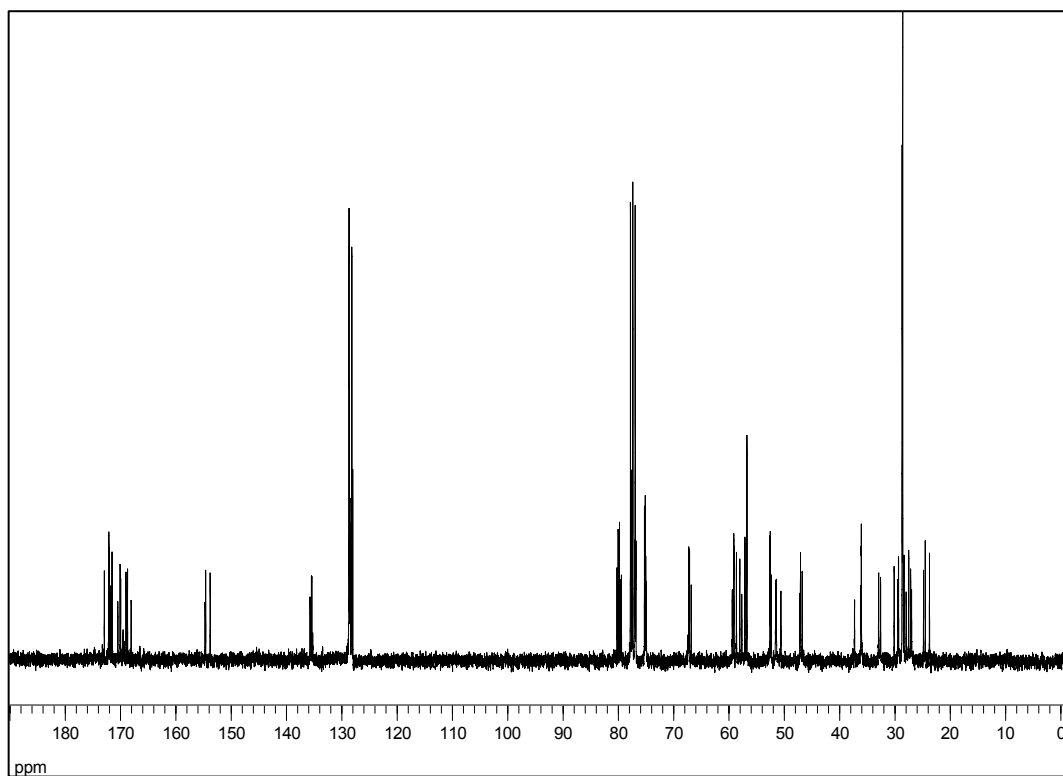
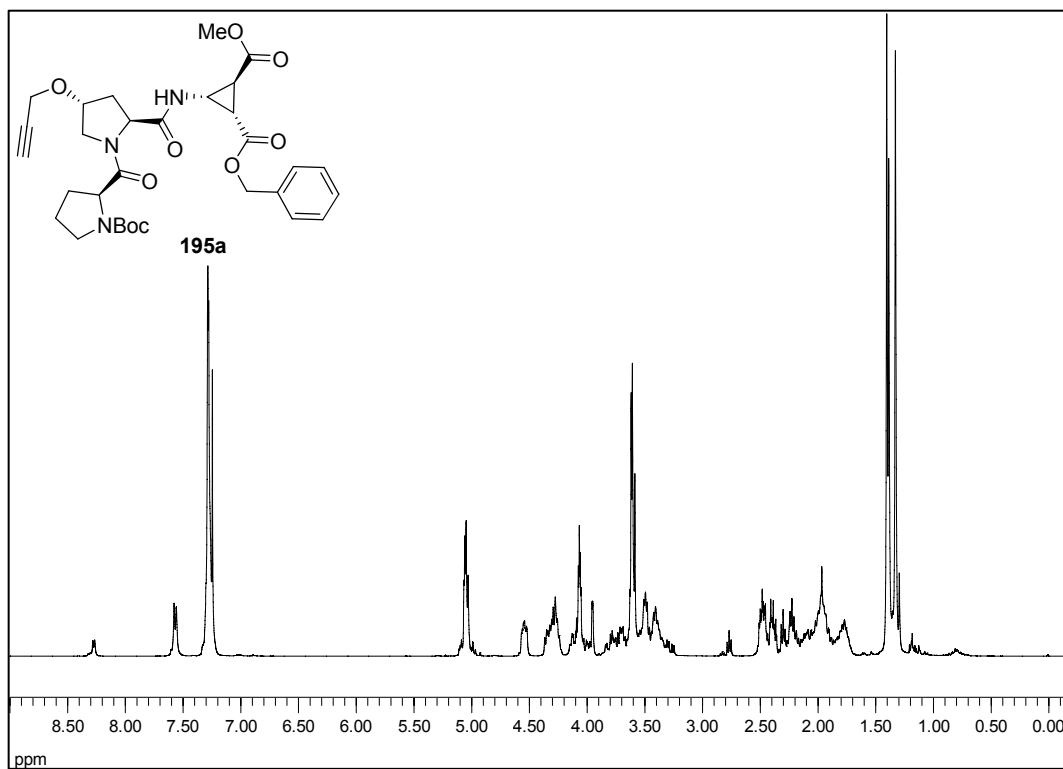




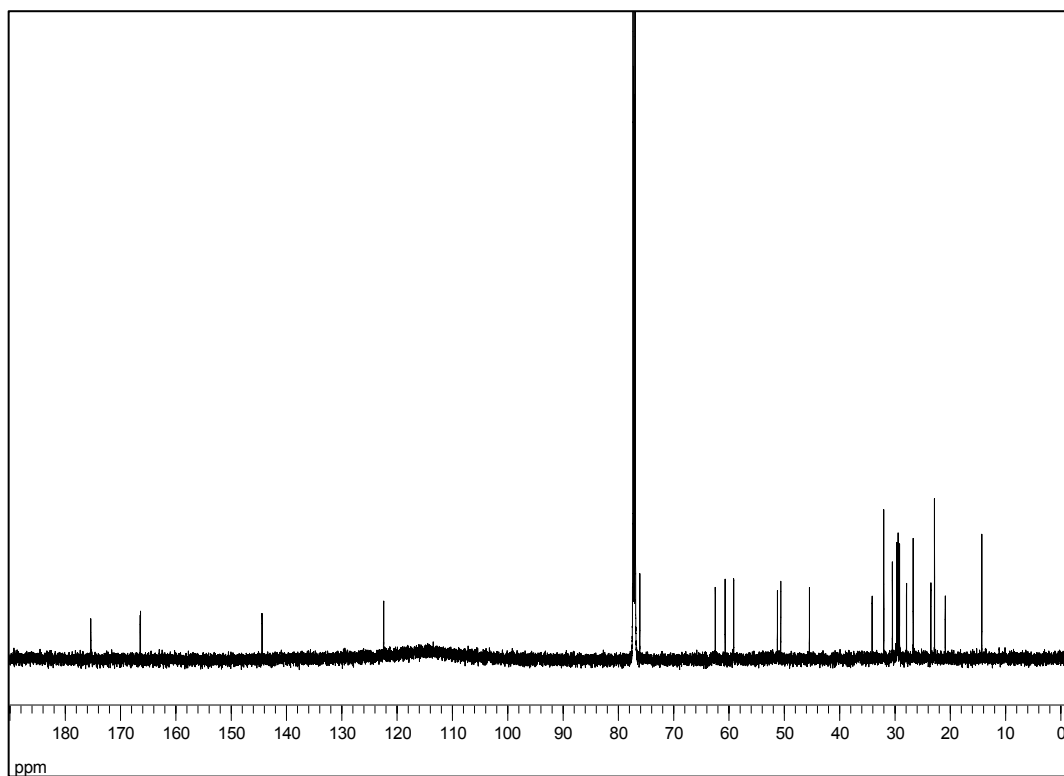
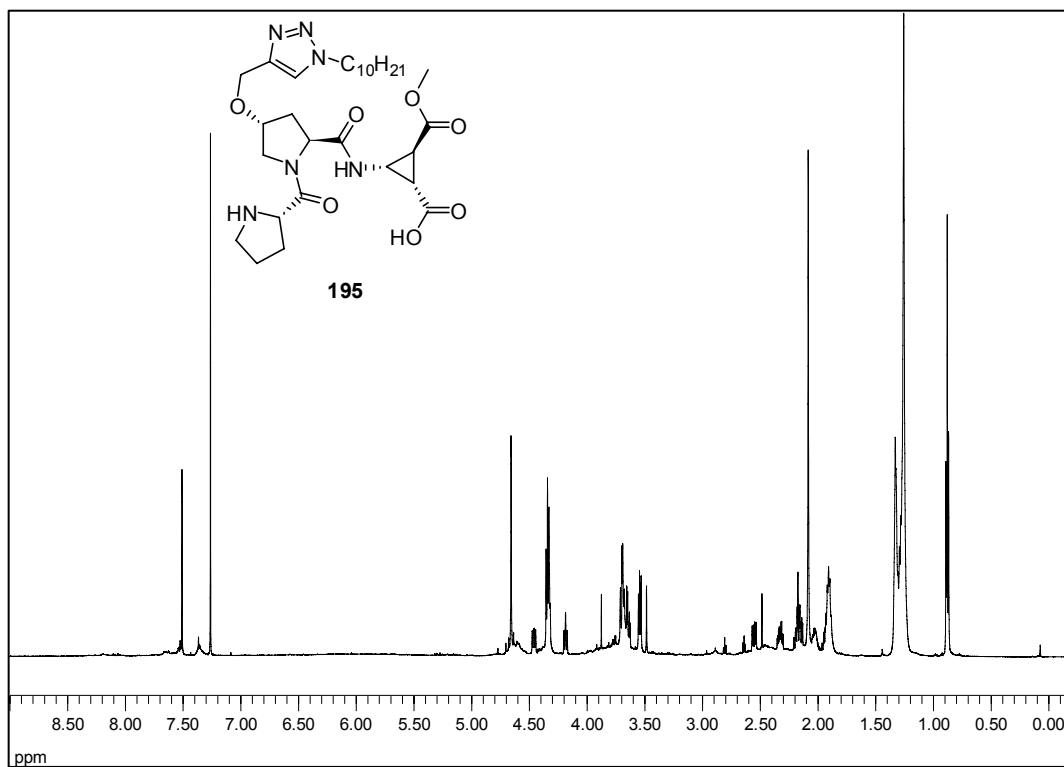
**(S)-1-((1R,2R,3R)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropan-carbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (194):**



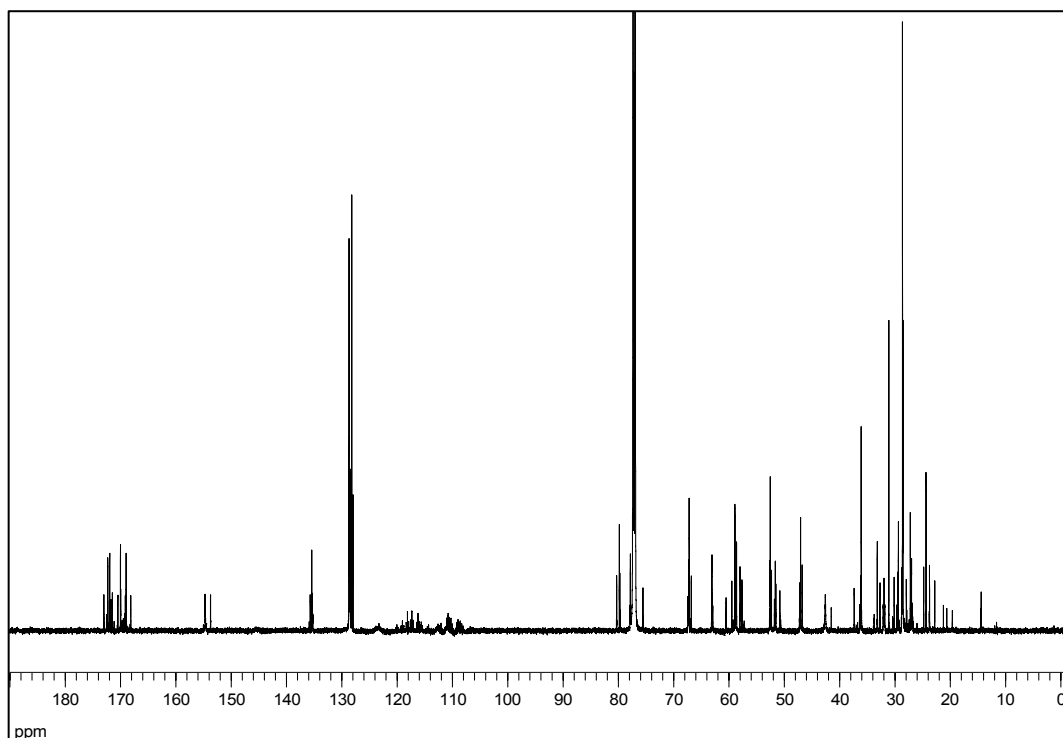
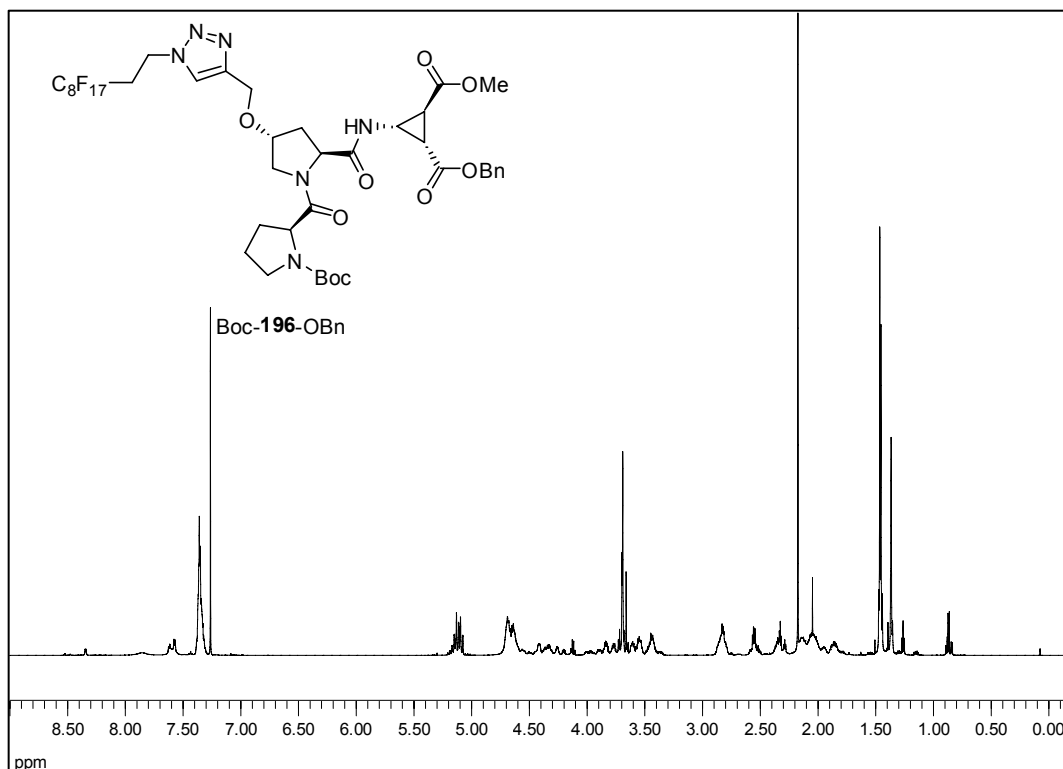
**(1S)-1-benzyl-2-methyl-3-((2S,4R)-1-((S)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-4-(prop-2-ynyloxy)pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (195a):**



**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-decyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-((S)-Pyrrolidin-2-carbonyl)pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)-cyclopropan-carbonsäure (195):**

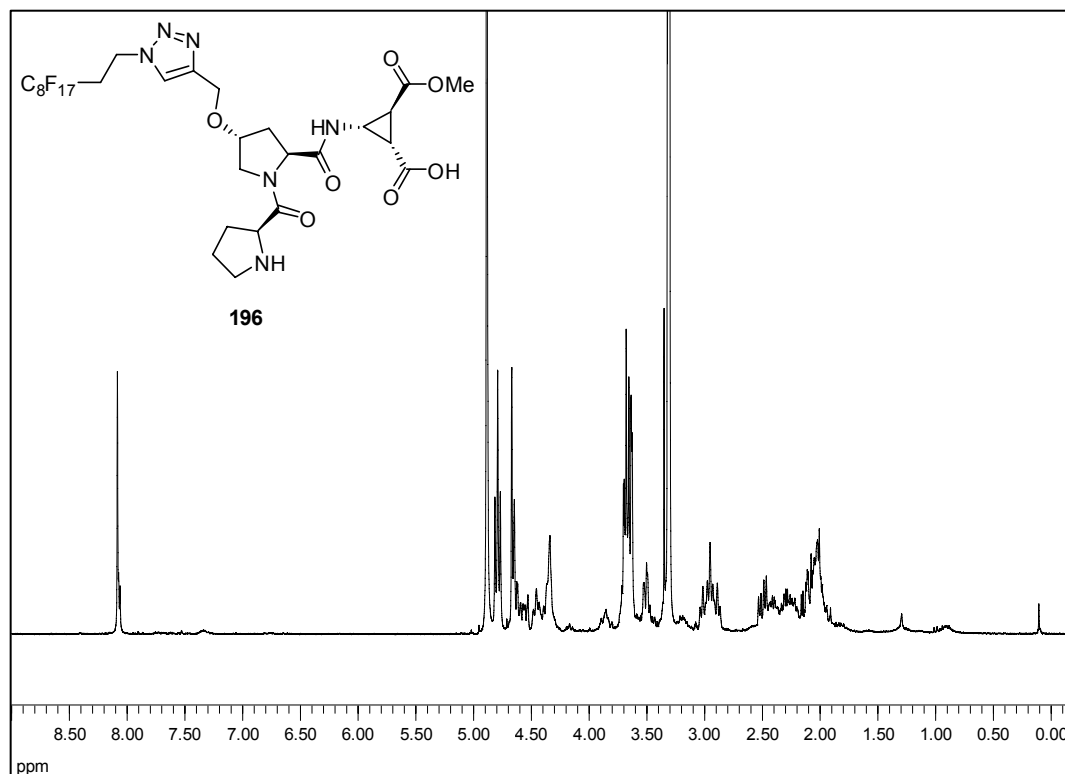


**(2*S*,3*R*)-1-benzyl 2-methyl 3-((2*S*,4*R*)-1-((*S*)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluoro-decyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)cyclopropan-1,2-dicarboxylat (Boc-196-OBn):**

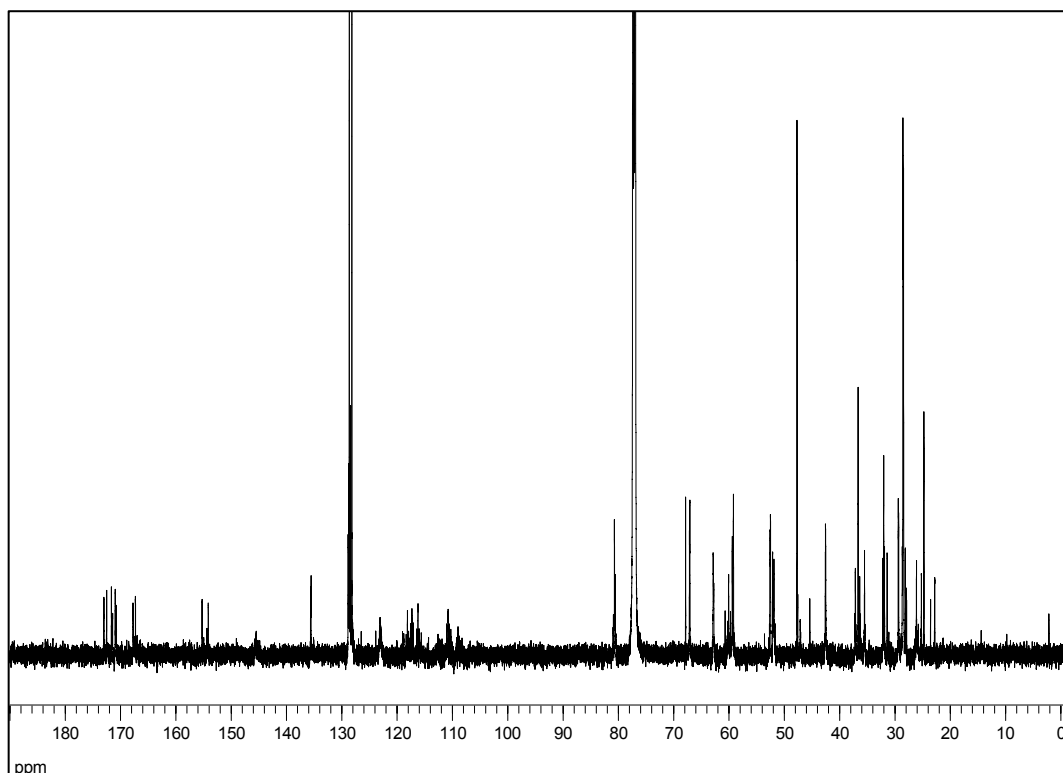
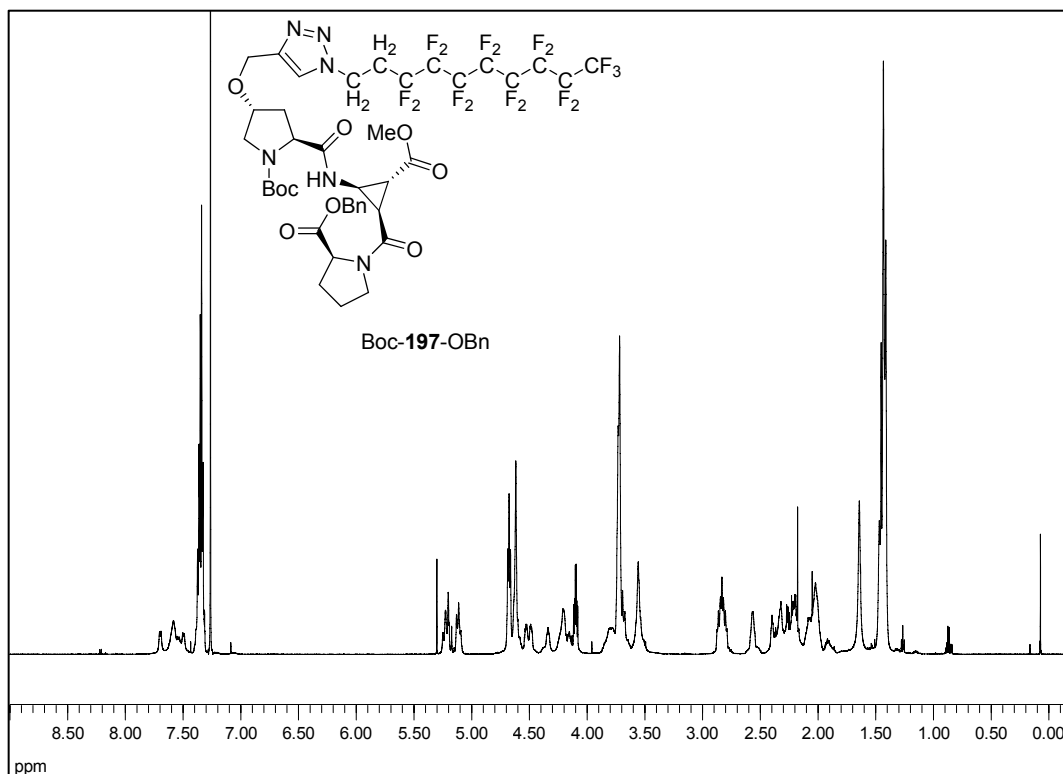


**(1S,2S,3S)-2-((2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-1-((S)-Pyrrolidin-2-carbonyl)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropanecarboxylic acid (196):**

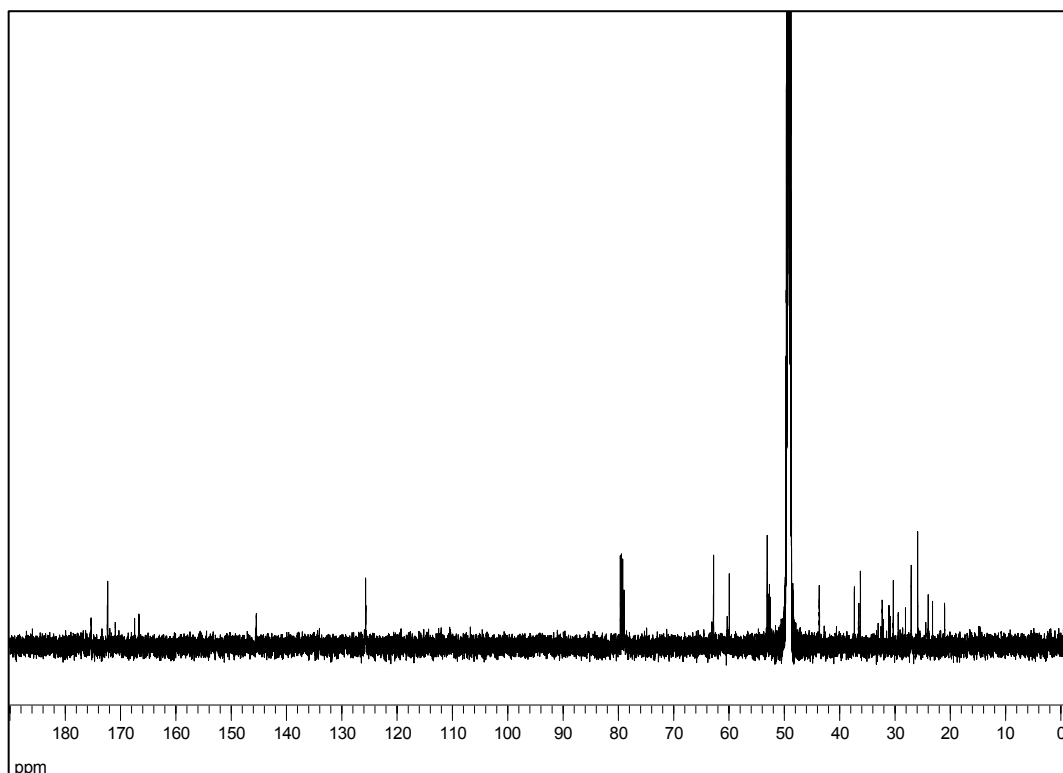
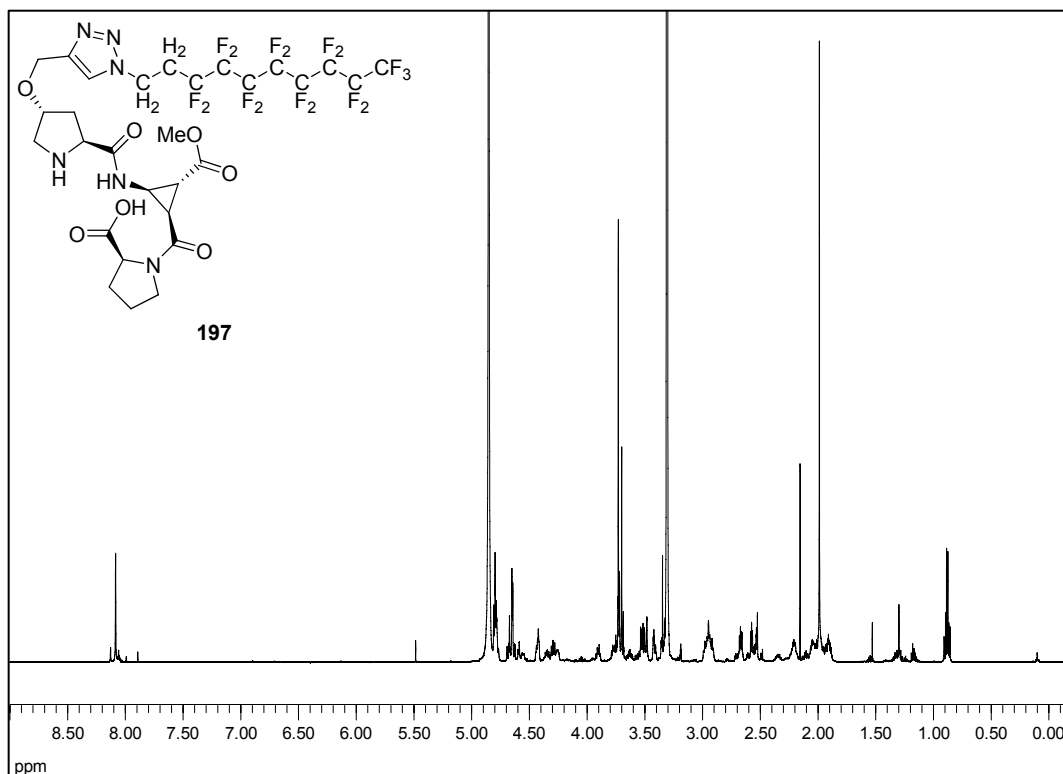
(MeOD)



**(2*S*,4*R*)-tert-butyl 2-((1*R*,2*R*,3*R*)-2-((*S*)-2-(benzyloxycarbonyl)-Pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbamoyl)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-pyrrolidin-1-carboxylat (Boc-197-OBn):**



**(S)-1-((1R,2R,3R)-2-((2S,4R)-4-((1-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,10,10,10-heptafluorodecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methoxy)-Pyrrolidin-2-carboxamido)-3-(methoxycarbonyl)cyclopropylcarbonyl)-pyrrolidin-2-carbonsäure (197):**  
(MeOD)







---

**Publikationen:**

D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. „Short  $\alpha/\beta$ -Peptides as Catalysts for Intra- and Intermolecular Aldol Reactions“ *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3262.

**Posterpräsentationen:**

Zwicknagl, H.; D'Elia, V.; Reiser, O. „ $\beta$ -ACCs as useful building blocks in Di- or Tripeptide Organocatalysts“, Berichtskolloquium SPP 1179 Organokatalyse, Mülheim, 2006.

D'Elia, V.; Zwicknagl, H.; Reiser, O. „ $\beta$ -ACCs as useful building blocks in Di- or Tripeptide Organocatalysts“, Kolloquium SPP 1179 Organokatalyse, Berlin, 2007.



---

# Curriculum Vitae

## Hans Zwicknagl

geboren am 30. Januar 1980 in Oberviechtach

### Promotion:

10/2005 bis 05/2009    Dissertation am Lehrstuhl Prof. Dr. Oliver Reiser,  
Universität Regensburg, Institut für Organische Chemie,  
DFG Schwerpunktprogramm 1179

05/2007 bis 07/2007    Auslandsaufenthalt an der Università degli Studi dell'Insubria,  
Como (Italien) im Rahmen des Marie-Curie-Programms der  
Europäischen Union  
„Investigations on the catalytic activity of piperazinone carboxylic acid  
(PCA) and its derivatives as a proline mimic in organocatalytic reactions”

### Studium:

01/2005 bis 09/2005    Diplomarbeit am Lehrstuhl Prof. Dr. Oliver Reiser,  
Universität Regensburg, Institut für Organische Chemie  
„Untersuchungen zur organokatalytischen Aktivität von Di- und  
Tripeptiden mit  $\beta$ -Aminocyclopropan-carbonsäuren“

10/2000 bis 09/2005    Studium der Diplom-Chemie an der Universität Regensburg

11/2004 bis 04/2005    Auslandssemester an der University of Aberdeen, UK

### Schulbildung:

09/1990 bis 06/1999    Joseph-von-Fraunhofer Gymnasium, Cham



---

*Keine Schuld ist dringender, als die, Dank zu sagen.*

*Marcus Tullius Cicero*

### **Danksagung:**

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser, möchte ich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, das Überlassen des interessanten (wenn auch manchmal frustrierenden) Themas und die Ratschläge und Anregungen im Laufe der Arbeit danken.

Prof. Dr. Umberto Piarulli danke ich für die freundliche Integration in seine Arbeitsgruppe und die stete Betreuung und Hilfe während meiner Zeit in Como – grazie mille.

Sehr herzlich möchte ich mich bei Dr. Peter Kreitmeier für die Lösung sämtlicher Probleme, sowohl technischer, als auch chemischer Natur, bedanken - Sorry wegen der Ölpumpe.

Dank an Dr. Kirsten Zeitler und Dr. Sabine Amslinger für die vielen Gespräche über Chemie und auch nicht über Chemie.

Andrea Roithmeier, Klaus Döring, Georg Adolin und Robert Tomahogh möchte ich für die Hilfe bei der Chemikaliensuche und die angenehmen Kaffeepausen danken.

Unseren Sekretärinnen Young Rotermund und Hedwig Ohli gilt mein Dank für den Papierkrieg.

Besonderer Dank gilt auch der NMR-Abteilung, Herrn Kastner, Frau Stühler, Frau Schramm und Herrn Dr. Burgemeister für die Messungen und ihre Hilfestellung bei der einen oder anderen Interpretationsschwierigkeit. Danken möchte ich Herrn Kiermaier und Herrn Söllner für die Messung und Interpretation der Massenspektren. Herrn Dr. Vasold danke ich für die schnelle Messung vieler HPLC-Proben.

---

Meinen Freunden aus dem Arbeitskreis:

Valerio D'Elia, meinem langjährigen Laborkollegen, möchte ich für den Austausch von Ideen und Anregungen, die Arbeitsteilung bei den Synthesen und Katalysen und die italienischen Momente im Labor danken.

Unserer Anu danke ich für die Aufrechterhaltung der Ordnung und Sitten und der guten Arbeitsatmosphäre im Labor und für ihr indisches Essen.

Kathrin Ulbrich, die ich nur noch kurz erleben durfte, danke ich für die Weiterleitung und Aufbewahrung meiner Messergebnisse während des Schreibens.

Ich danke Dominic Laventine für die Einführung in die Kunst der Trink- und Teepausen und für die Zeit in der der AK Reiser zum Partylehrstuhl mutierte. Hierzu trugen auch Alexander 'Grillmeister' Schätz, Alexander Tereshchenko, Florian Sahr, Walter Olbrich, Michael Kuhn, Markus Hager, Klaus Harrarrarr, Gudrun Geyer und Andrea Roithmeier bei.

Ludwig Pils, Josef Hermann, Carlos DosSantos und Stefan Ruider danke ich für Ihre Ergebnisse und die Unterstützung bei meinen Synthesen während Ihrer Bachelorarbeiten oder Schwerpunktpraktikas.

Natürlich gilt mein Dank allen momentanen und ehemaligen Mitarbeitern meines und der benachbarten Lehrstühle für die hervorragende freundschaftliche Atmosphäre und die vielen Grillfeiern, die ganz entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinen Freunden Jens Bolle, Eva Schmitt, Renate Gleixner, Philipp Wachter, Markus Zistler, Tobias Fischer und Stefan Stadlbauer möchte ich für die schöne Zeit während des Studiums und auch danach danken.

Allen Laborkollegen in Como, besonders aber Karine und Vincente, Ana Sophia, Marco und Damiano möchte ich für die gute Aufnahme und auch für die montane Freizeitgestaltung in 'Bella Italia' danken.

---

Dank an Markus, Alex, Jens, Klaus, Flo und Michi für das Korrekturlesen.

Ich danke auch allen, die ich vergessen habe zu erwähnen. Dange Dange.

Ein ganz herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mich während der ganzen Zeit unterstützt haben und die jetzt sicher froh sind, dass ich endlich fertig bin.

Zu guter Letzt danke ich meiner Freundin Ines für die gute Mischung aus Ablenkung von der Arbeit und in-den-Allerwertesten treten, um wieder ein paar Seiten zu schreiben.

*"If you want to know how two chemicals interact, do you ask them?*

*No, they're going to lie through their lying little chemical teeth.*

*Throw them in a beaker and apply heat."*

*Dr. Gregory House*