

**Moderne Varianten der Mannich-Reaktion zur Aminoalkylierung
von Aldehyden, Nitroalkanen und cyclischen Dienen**

Von der Fakultät für Naturwissenschaften
Department Chemie
der Universität Paderborn

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
- Dr. rer. nat. -

genehmigte Dissertation

von

Stefan Piper

aus Konstanz

Paderborn 2002

Meiner Familie
in Dankbarkeit gewidmet

Referent: Prof. Dr. N. Risch

Koreferent: Prof. Dr. K. Krohn

eingereicht am: 4. Dezember 2002

mündliche Prüfung am: 31. Januar 2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1999 bis Dezember 2002 im Fach Organische Chemie des Departments Chemie der Fakultät für Naturwissenschaften der Universität Paderborn unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. N. Risch angefertigt.

Herrn Prof. Dr. N. Risch danke ich für die Überlassung des interessanten und vielseitigen Themas sowie für den großen Freiraum, der mir für die Umsetzung eigener Ideen gelassen wurde. Seine ständige Diskussionsbereitschaft und die zahlreichen Anregungen haben viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Prof. Dr. K. Krohn danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Weiterhin gilt mein Dank:

- Herrn Prof. Dr. H. Marsmann für die Messung von NMR-Spektren.
- Herrn E. Jonk für die Aufnahme der MS-Spektren.
- Frau Dr. B. Merla, Frau Dr. J. Delbos-Krampe, Herrn A. Winter, Frau A. Lefarth-Risse, Herrn Dr. D. Sielemann für ein angenehmes Klima am Arbeitsplatz sowie den anderen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aller Arbeitskreise der Organischen Chemie für das kollegiale und freundliche Arbeitsklima.
- meinen Eltern für ihre großzügige Unterstützung in jeder Hinsicht
- meiner Frau Irina Piper und meinen Töchtern Larissa und Jennifer für die moralische Unterstützung und das Verständnis, besonders in den letzten Wochen.

*Was wir wissen, ist ein Tropfen;
was wir nicht wissen, ein Ozean*

Isaac Newton

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	iv
1	Einleitung	1
2	Moderne Varianten der Mannich-Reaktion	3
3	Zielsetzung	6
4	Synthese vorgeformter Mannich-Reagenzien	8
4.1	Darstellung vorgeformter Iminiumsalze	8
4.2	Methoden zur Darstellung von -substituierten -Amino-carbonsäure- ester-Derivaten	10
4.2.1	Vorgeformte carbonsäureestersubstituierte ternäre Iminiumsalze	10
4.2.2	<i>In situ</i> generierte Iminiumsalze aus symmetrischen Aminen des Glyoxylsäureethylesters.....	11
4.2.3	<i>In situ</i> generierte Glycin-Kation Äquivalente aus Dialkylamino- benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern	12
5	Darstellung von β-Formyl-α-aminosäureestern und ihren Derivaten.....	16
5.1	Aminoalkylierung von Aldehyden mit Dialkylamino-benzotriazol-1-yl- essigsäureethylestern	16
5.1.1	Synthese von -Formyl- -aminosäureestern.....	17
5.1.2	Variation der Aldehyde	20
5.1.3	Verifikation der Reaktionsbedingungen	24
5.1.4	Weitere Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester.....	25
5.1.5	<i>in situ</i> Reduktion der erzeugten -Formyl- -aminosäureester.....	29
5.2	Aminoalkylierung der Aldehyde mit Bis-dialkylamino-essigsäureethylestern..	32
5.2.1	Synthese der -Formyl- -aminosäureester Hydrochloride	32
5.2.2	Freisetzung der Mannich-Basen aus den Hydrochloriden	37
5.2.3	Reduktion der -Formyl- -aminosäureester Hydrochloride zu den -Amino-, -dialkyl- -butyrolactonen.....	38
5.2.4	Reduktion der -Formyl- -aminosäureester Hydrochloride zu den Aminodiolen	39
5.3	Aminoalkylierung mit vorgeformten Iminiumsalzen.....	41
5.4	Die NaI/Me ₃ SiCl/NEt ₃ -vermittelte Mannich-Reaktion	44
5.5	Charakterisierung der Produkte mittels NMR-Spektroskopie	46
5.5.1	Die -Formyl- -aminosäureester und deren Hydrochloride	46
5.5.2	Aufklärung der relativen Konfiguration der 2-Phenyl-propanal-Derivate ...	47
5.6	Möglichkeiten und Grenzen	49

6	Diastereoselektive Synthese von α-Amino-nitroalkanen	51
6.1	Synthese von 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkanen mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen.....	52
6.1.1	Darstellung von 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitroalkanen	52
6.1.2	Variation der Iminiumsalze	55
6.1.3	Modifikation der Reaktionsbedingungen.....	56
6.2	Betrachtungen zur Diastereoselektivität.....	58
6.2.1	Einstellung des Gleichgewichtes.....	58
6.2.2	Zuordnung der relativen Konfiguration	60
6.3	Umsetzung von Nitroalkanen mit in situ generierten ternären Iminiumsalzen	61
6.4	Möglichkeiten und Grenzen	62
7	Synthese von γ-(Dialkylamino-aryl-methyl)-γ-lactonen und γ-Arylidenbutenoliden	63
7.1	Die vinyloge Mannich-Reaktion	63
7.2	Umsetzung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen.....	64
7.2.1	Synthese der γ -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lactone	64
7.2.2	Synthese von γ -Arylidenbutenoliden.....	67
7.3	Umsetzung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan mit in situ generierten ternären Iminiumsalzen.....	69
7.4	Möglichkeiten und Grenzen	70
8	Iminiumsalze mit Phosphonsäureester-Rest	71
9	Zusammenfassung und Ausblick	74
10	Experimenteller Teil	81
10.1	Allgemeines.....	81
10.2	Darstellung der Aminale.....	83
10.2.1	Darstellung von N,N,N',N'-Tetramethyl-methandiamin	83
10.2.2	Darstellung der Bis-dialkylamino-phenyl-methane	83
10.2.3	Darstellung der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester.....	86
10.2.4	Synthese der Dialkylamino-benzotriazol-essigsäureethylester.....	88
10.2.5	Darstellung von Benzotriazol-1-yl-dibenzylamino-phenylmethan	93
10.2.6	Darstellung von (Dimethylamino-methoxy-methyl)-phosphonsäure diethylester.....	93
10.3	Darstellung von 1-(2-Methyl-propenyl)-piperidin.....	94
10.4	Darstellung von Nitroalkanen.....	94
10.5	Darstellung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan.....	95

10.6	Darstellung der Iminiumsalze.....	96
10.6.1	Synthese der Methylen- und Aryliden-iminium-chloride	96
10.6.2	Synthese von Phosphonsäurediethylester-dimethyl-ammonium-chlorid ...	99
10.7	Synthese der α -Formyl- β -aminosäureestern.....	99
10.8	<i>in situ</i> Reduktion der erzeugten α -Formyl- β -aminosäureester	115
10.9	Synthese der α -Amino- β -oxocarbonsäureester Hydrochloride	119
10.10	Freisetzung der Mannich-Basen aus den Hydrochloriden	125
10.11	Reduktion mit NaBH_4 zum Lacton	129
10.12	Reduktion mit LAH zu den Aminodiolen	133
10.13	Synthese der α -Aminoaldehyde	136
10.14	Die $\text{NaI}/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NEt}_3$ -vermittelte Mannich-Reaktion	138
10.15	Synthese der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane	138
10.16	Synthese der α -(Dialkylamino-aryl-methyl)- β -lactone	145
10.17	Synthese der α -Arylidenbutenolide	148
10.18	Synthese der phosphono-aminomethylierten Produkte	153
11	Literaturverzeichnis	155

Abkürzungsverzeichnis

	chemische Verschiebung
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ar	Aryl
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechneter Wert
Boc	<i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl
br	breites Signal
Bt	Benzotriazolyl
Bu	Butyl
d	Dublett
de	Diastereomerenüberschuß
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
gef.	gefundenener Wert
h	Stunde(n)
IR	Infrarotspektrum
<i>J</i>	Kopplungskonstante
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Lit.	Literaturwert(e)
m	Multipllett
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
t	Tripllett
THF	Tetrahydrofuran

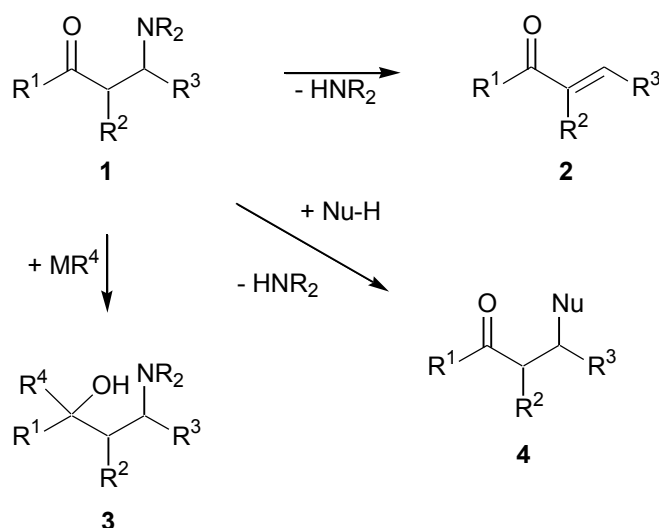
Bei der Abbildung chiraler Moleküle wird der Übersichtlichkeit halber in der Regel jeweils nur ein Enantiomer dargestellt.

1 Einleitung

Zu den bedeutendsten präparativen C-C-Verknüpfungsreaktionen in der organischen Chemie gehört die Mannich-Reaktion^[a] oder allgemeiner die β -Aminoalkylierung von CH-aciden Verbindungen^[1-8]. Bereits im 19. Jahrhundert wurden von mehreren Autoren solche Reaktionen beschrieben. Die umfassende Bedeutung dieses Reaktionstyps erkannte jedoch erst der Apotheker und Chemiker *Carl Mannich*. Im Jahre 1912 hatte er neuartige, schwerlösliche Kondensationsprodukte beim Mischen von Antipyrin und Hexamethylentetramin in saurer Lösung beobachtet und begann mit der systematischen Erforschung dieser Verbindungen^[9-11].

Die Mannich-Reaktion spielte schon früh bei der biomimetischen Alkaloidsynthese eine wichtige Rolle^[12,13] und intramolekulare Varianten^[8] haben seither als Schlüsselschritt in Dominoreaktionssequenzen einen hohen Wert. Eine Vielzahl von β -Aminocarbonylverbindungen (Mannich-Basen) wurden synthetisiert und zeigten neben anästhetischer auch cytostatische und antimikrobielle Wirkung^[3,10,11,14-16].

Mannich-Basen **1** sind vielseitige Synthesebausteine, die leicht in wertvolle Derivate übergeführt werden können (**Schema 1.1**). Durch Eliminierung des Amins HNR_2 erhält man Michael-Acceptoren **2**, 1,3-Aminoalkohole **3** lassen sich durch Reduktion ($\text{R}^4 = \text{H}$) oder Addition metallorganischer Verbindungen darstellen und Substitution von $-\text{NR}_2$ durch Nucleophile führt zu funktionalisierten Carbonylverbindungen **4**^[1-8].



Schema 1.1 Mannich-Basen als Synthesebausteine

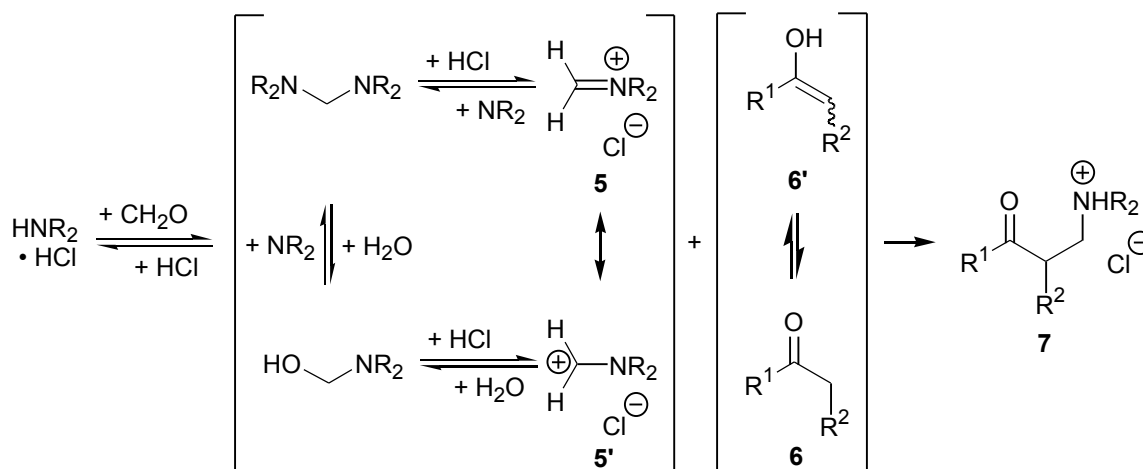
^[a] Carl Mannich, 1877 (Breslau) – 1947; Universitäten Göttingen, Frankfurt, Berlin

Die α -Aminocarbonylverbindungen und deren Derivate ermöglichen viele attraktive Anwendungen. Mit Abstand am wichtigsten ist nach wie vor die Herstellung einer Vielzahl von Wirkstoffen für die Medizin. Zu diesen Medikamenten zählen Analgetika, Lokalanästhetika, Antibiotika, Antiparkinsonika, Antitussiva, Neuroleptika und auch Cytostatika^[4,17-23]. Zusätzlich finden sich Anwendungsbereiche im Pflanzenschutz, in der Lack- und Polymerchemie als Farbstoffe, Reaktionsbeschleuniger, Härter und Vernetzer oder bei der Darstellung zahlreicher Wirk- und Naturstoffe^[4-6,8,24,25].

Darüber hinaus wurden neben den Carbonylverbindungen auch aromatische Verbindungen^[1-6], Acetylene^[1-6], Nitrile^[4-6], Alkylenolether^[26] oder Nitroalkane^[3-6,27,28] als α -Amino-carbonyl-Verbindungen in der Mannich-Reaktion eingesetzt.

2 Moderne Varianten der Mannich-Reaktion

Die Kondensation einer CH-aciden Verbindung mit einem Amin und einem Aldehyd wird als Mannich-Reaktion bezeichnet. Aufgrund seiner höheren Reaktivität im Vergleich zu anderen Aldehyden wird hauptsächlich Formaldehyd bei dieser klassischen Mannich-Reaktion verwendet. Formal ersetzt eine Aminomethylengruppe (-CH₂NR₂) das Proton der CH-aciden Verbindung und man spricht von einer Aminomethylierungsreaktion. Bei der klassischen Reaktionsführung wird für die Darstellung der Mannich-Basen **1** (**Schema 1.1**) eine enolisierbare Carbonylverbindung **6**, Formaldehyd und das Hydrochlorid eines primären oder sekundärenamins in Wasser oder einem Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Unter diesen Reaktionsbedingungen bildet sich das Iminiumsalz **5** über Gleichgewichtsreaktionen in sehr geringen Mengen. Mit der ebenfalls nur in geringer Gleichgewichtskonzentration vorliegenden Enolform der Carbonylverbindung **6'** reagiert dieses Methyleneiminiumsalz **5** zum Hydrochlorid der Mannich-Base **7** (**Schema 2.1**)^[5].



Schema 2.1 Vereinfachter Mechanismus der Mannich-Reaktion

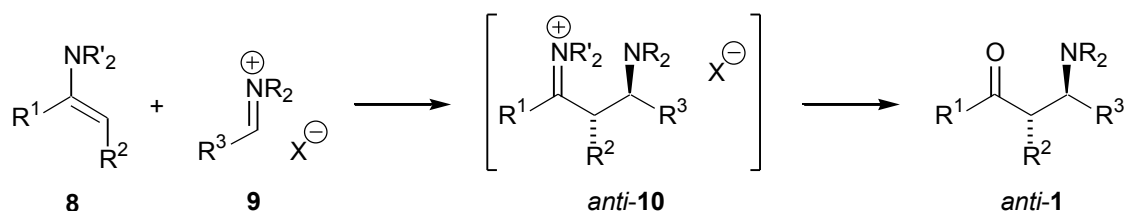
Die Möglichkeiten der klassischen Mannich-Reaktion sind stark eingeschränkt, da Formaldehyd in der Regel nicht durch andere Aldehyde ersetzt werden kann. Infolge der drastischen Reaktionsbedingungen (hohe Temperaturen, lange Reaktionszeiten, Verwendung protischer Lösemittel) kommt es zudem häufig zur Bildung unerwünschter Nebenprodukte, die sich nur schlecht abtrennen lassen und zu beträchtlichen Ausbeuteverlusten führen. Ein weiterer Nachteil ist die geringe und kaum kontrollierbare Regio- und Stereoselektivität^[4,5,29].

Eine leistungsstarke Alternative zur klassischen Mannich-Reaktion stellt der Einsatz vorgeformter Methyleniminiumsalze dar^[25,30,31], weil wesentlich mildere Reaktionsbedingungen, höhere Ausbeuten^[32] und bessere Regioselektivitäten^[33-37] ermöglicht werden. Durch den Einsatz von Enolaten^[38-41], Enolethern^[26,42-48] oder Enaminen^[49-51] als tautomere Enolform der Carbonylverbindungen kann die Effektivität der Aminoalkylierungsreaktion weiter gesteigert werden. Einige dieser Verbindungen lassen sich hochregioselektiv darstellen und ermöglichen aufgrund ihrer hohen Reaktivität eine Reaktionsführung bei wesentlich tieferen Temperaturen.

Die enantioselektive Darstellung von Mannich-Basen gelang *Esser* und *Risch*^[51] erstmals mit Hilfe chiral modifizierter Enamine^[a]. Dieses Verfahren zeigt zwar keine sehr hohe Enantioselektivität, aber die Methodik bietet bislang eine der wenigen Möglichkeiten, enantiomerenangereicherte α -Aminoketone und deren Derivate ohne Racematspaltung darzustellen^[5,6,53-58]. Bei neueren Synthesen mit besseren Enantioselektivitäten ist die Anwendungsbreite auf spezielle Fälle begrenzt^[59-64].

Mit Hilfe ternärer Iminiumsalze **9** ($R^3 = H$) ausgehend von anderen Aldehyden als Formaldehyd^[47,65-70], wurde zudem eine große Vielfalt an Mannich-Basen **1** unter zumeist milden Reaktionsbedingungen und in hohen Ausbeuten zugänglich.

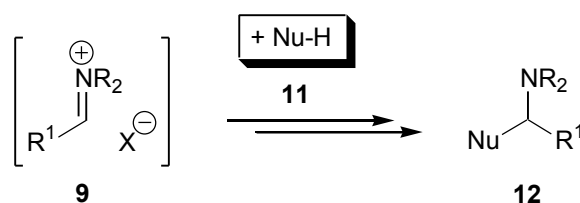
Die Aminoalkylierung von Enaminen und Iminen mit den ternären Iminiumsalzen **9** ermöglicht schließlich die hochdiastereoselektive Darstellung der Mannich-Basen **1**^[70-76]. Das Iminiumsalz **9** addiert an ein Enamin **8** und zuerst entsteht ein quartäres Iminiumsalz **10**, das während der Aufarbeitung zur Mannich-Base **1** hydrolysiert wird. Nach dem von *Arend* postulierten konzertierten, nicht-synchronen [2s+2s]-Cycloadditions-Cycloreversionsmechanismus bilden sich dabei unabhängig von den Edukten die *anti*-konfigurierten Mannich-Basen *anti*-**1** (**Schema 2.2**)^[73,77].



Schema 2.2 Aminoalkylierung von Enaminen **8** mit vorgeformten Iminiumsalzen **9**

^[a] mit (S)-2-(Methoxymethyl)-pyrrolidin (SMP)^[52] als chiraalem Auxiliar

Die konsequente Weiterentwicklung der Mannich-Reaktion bezieht viele neue Substrate ein und führt so zu den modernen Varianten der Mannich-Reaktion^[77]. Auf der Seite der Nucleophile **11** wurden in unserem Arbeitskreis eine Vielzahl elektronenreicher Aromaten erfolgreich zu den Produkten **12** (**Schema 2.3**, Nu = Ar) aminoalkyliert^[78-80]. Der einfache Zugang zu den diastereomerenreinen quartären Iminiumsalzen **10** ermöglicht durch den Einsatz verschiedener Reduktionsmittel auch die gezielte diastereoselektive Synthese von 1,3-Diaminen^[81-83].



Schema 2.3 Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen mit ternären Iminiumsalzen

Iminiumsalze **9** lassen sich auch direkt aus den Aminen oder deren Hydrochloriden und Aldehyden *in situ* erhalten und ohne Isolierung oder Reinigung mit Enaminen oder Iminen umsetzen^[74,77]. Mit dieser NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelten Mannich-Reaktion läßt sich der experimentelle Aufwand deutlich vermindern.

Die Weiterentwicklung der alkyl- und arylsubstituierten ternären Iminiumsalze **9** (R¹ = Alkyl oder Aryl) zu carbonsäureestersubstituierten Iminiumsalzen **9** (R¹ = CO₂Et), die *in situ* generiert werden können^[79-81], ermöglicht die Synthese von α -Amino-ketocarbonsäureester **1** (R³ = CO₂Et) und deren Derivaten^[81,84-86]. Diese *in situ* generierten Iminiumsalze sind deutlich reaktiver als Benzylideniminiumsalze und daher auch für die direkte Aminoalkylierung von Ketonen geeignet.

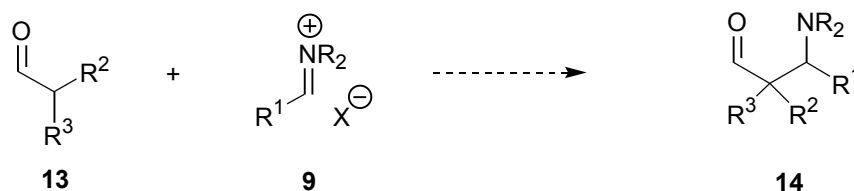
Cyclische Iminiumsalze eröffnen den Weg zu natürlichen und unnatürlichen Alkaloiden^[85]. Darüber hinaus können durch den Einsatz von Iminiumsalzen gezielt ganze Reaktionssequenzen, sogenannte Kaskaden- oder Dominoreaktionen, initiiert werden^[87-95].

3 Zielsetzung

Moderne Varianten der Mannich-Reaktion ermöglichen erstmals die Aminoalkylierung einer Vielzahl strukturell höchst unterschiedlicher Nucleophile. Enamine, Imine, Alkylvinylether und elektronenreiche Aromaten sind von uns bereits mit arylsubstituierten ternären Iminiumsalzen **9** ($R^1 = \text{Ar}$) und auch carboxsäureestersubstituierten Iminiumsalzen **9** ($R^1 = \text{CO}_2\text{Et}$) erfolgreich umgesetzt worden^[71,74-78,80,85]. Mit den wesentlich reaktiveren Iminiumsalzen ausgehend vom Glyoxylester konnten sogar Ketone ohne weitere Aktivierung direkt aminoalkyliert werden^[81,84-86].

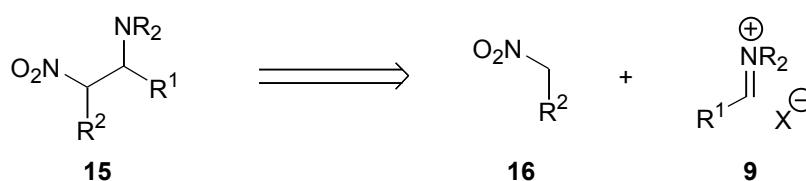
Von besonderem Interesse ist jetzt die Aminoalkylierung von solchen Nucleophilen, die unter den klassischen Bedingungen der Mannich-Reaktion bisher nicht oder nur mit eingeschränkten Möglichkeiten eingesetzt wurden. Unser Leitmotiv bei diesen Synthesen ist die effiziente Darstellung von wertvollen Schlüsselbausteinen für die Synthese von Wirk- und Naturstoffen. Dabei soll von preiswerten Edukten ohne die Verwendung teurer und aufwendig herzustellender Reagenzien ausgegangen werden.

Aldehyde und speziell α -verzweigte Aldehyde wurden bisher kaum unter Berücksichtigung moderner Varianten der Mannich-Reaktion aminoalkyliert. Im Mittelpunkt unseres Interesses stehen die α -Formyl- β -aminosäureester **14**, die ausgehend von α -verzweigten Aldehyden gewonnen und in der Literatur nur vereinzelt beschrieben worden sind (**Schema 3.1**). Da die Aminoalkylierung tetrasubstituierter Enamine aus sterischen Gründen nicht möglich ist^[73], streben wir die direkte Alkylierung des Aldehyds an. Die Zielmoleküle **14** sind wertvolle Synthesebausteine für die präparative organische Chemie.



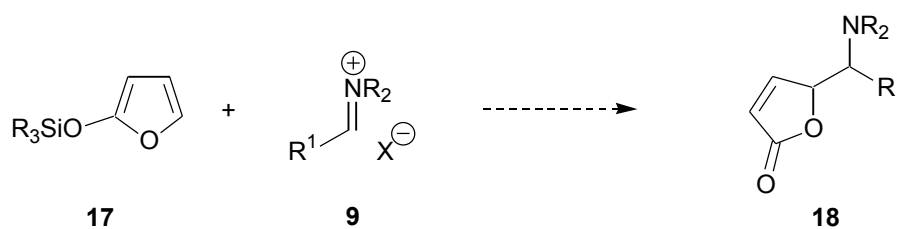
Schema 3.1 Aminoalkylierung von Aldehyden **13** mit ternären Iminiumsalzen **9**

In die Untersuchungen sollen aber auch Nucleophile einbezogen werden, die von den CH-aciden Carbonylverbindungen und deren Derivaten hin zu einer universellen Anwendung der Aminoalkylierung führen. Die Reduktion der Nitrofunktion von α -Amino-nitroalkanen **15** zum Amin führt zu 1,2-Diaminen, die derzeit auf unterschiedlichen Gebieten von großem Interesse sind^[96]. Es ist sicherlich vielversprechend, solche α -Amino-nitroalkane **15** durch die Aminoalkylierung von Nitroalkanen **16** mit ternären Iminiums Salzen **9** zu synthetisieren (**Schema 3.2**).



Schema 3.2 Synthese von α -Amino-nitroalkanen **15**

Cyclische Dienole wie 2-(Trialkylsiloxy)-furan **17** haben eine große Bedeutung bei Aldol-artigen^[97] und Mannich-artigen^[98] vinylogen Reaktionen. Solche cyclischen Dienole wurden mit verschiedenen Elektrophilen regioselektiv alkyliert. Der Einsatz von ternären Iminiums Salzen **9** zur Aminoalkylierung von 2-(Trialkylsiloxy)-furan **17** ist vorgesehen, weil mit den α -Aminobutenoliden **18** die modernen Varianten der Mannich-Reaktion um eine vinyloge Version bereichert werden (**Schema 3.3**). Die α -Aminobutenolide **18** können als Zwischenstufe für die Synthese weiterer Produkte dienen.



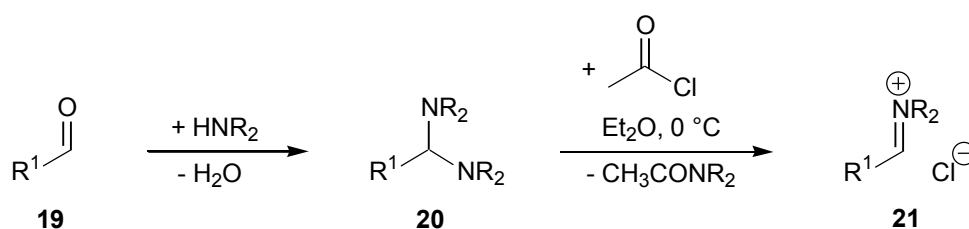
Schema 3.3 Aminoalkylierung von 2-(Trialkylsiloxy)-furan **17**

4 Synthese vorgeformter Mannich-Reagenzien

Im folgenden Kapitel wird auf die Darstellung der Edukte eingegangen, die im Rahmen dieser Arbeit zu modernen Varianten der Mannich-Reaktion verwendet werden.

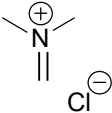
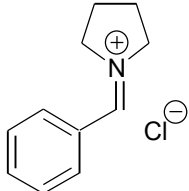
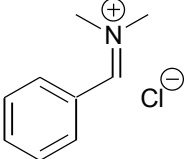
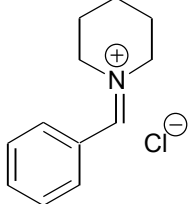
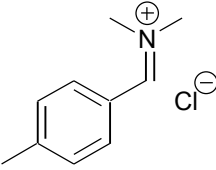
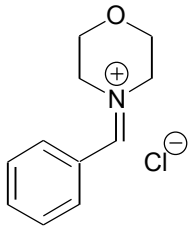
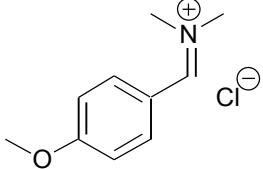
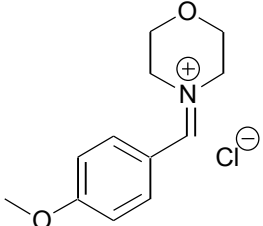
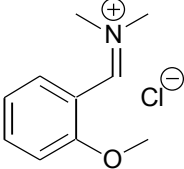
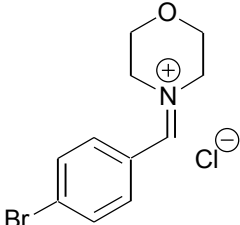
4.1 Darstellung vorgeformter Iminiumsalze

Zur Synthese der Iminiumsalze **21**, die seit 40 Jahren in der Literatur bekannt sind^[66,67], werden zuerst die Bis-dialkylamino-phenyl-methane **20** ($R^1 = \text{Ar}$)^[99,100] bzw. ($R^1 = \text{H}$)^[37] dargestellt (**Schema 4.1**). In der Regel werden die Aminale **20**, die schon seit der Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt sind, aus einem aromatischen Aldehyd **19** und einem sekundären Amin synthetisiert. Die Spaltung der Aminale **20a-20j** zu den Iminiumsalzen **21a-21j** (**Tabelle 4.1**) gelingt am besten nach einer modifizierten Arbeitsvorschrift von *Böhme et al.* (**Kapitel 10.6.1**, AAV 5)^[66,70,71] mit Acetylchlorid. Das gewünschte Produkt **21** fällt dabei aus und kann leicht isoliert werden, während das als Nebenprodukt entstehende Acetamid in Lösung bleibt (**Schema 4.1**). Die Iminiumsalze sind zwar hygroskopisch, lassen sich aber nach den Erfahrungen in unserem Arbeitskreis problemlos darstellen, an der Raumluft umfüllen und wiegen und unter Feuchtigkeitsausschluss mehrere Monate lagern.



Schema 4.1 Darstellung der ternären Iminiumsalze **21** ($R^1 = \text{Ar}$) und des Methyleniminiumsalzes **21a** ($R^1 = \text{H}$)

Tabelle 4.1 Synthese der Iminiumsalze **21a-21j**

Nr.	Iminiumsalz	Ausb. [%] ^[a]	Nr.	Iminiumsalz	Ausb. [%] ^[a]
21a		95 ^[b]	21f		57 ^[d]
21b		70 ^[c]	21g		78 ^[d]
21c		63 ^[c]	21h		68 ^[d]
21d		58 ^[c]	21i		67 ^[d]
21e		56 ^[c]	21j		80 ^[d]

^[a] Isolierte Ausbeute über zwei Stufen.

^[b] Nach Kapitel 10.2.1 und AAV 5 (Kapitel 10.6.1) dargestellt.

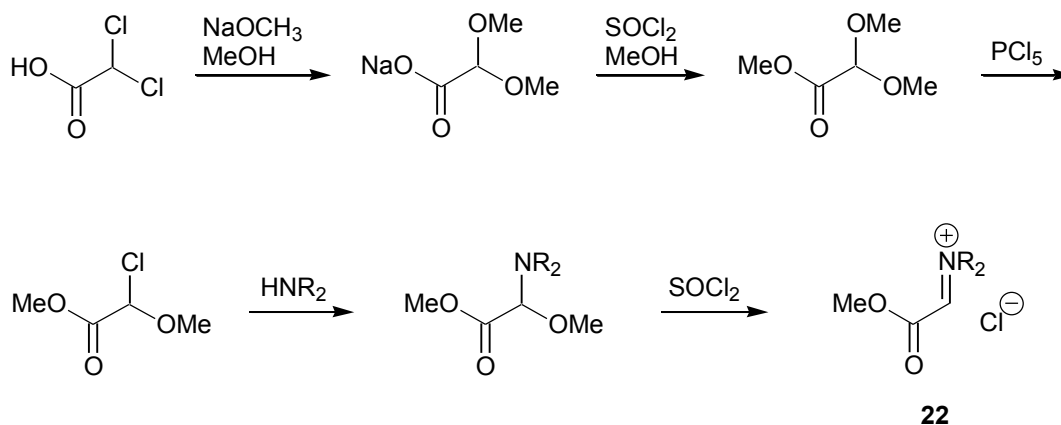
^[c] Nach AAV 1 (Kapitel 10.2.2) und AAV 5 (Kapitel 10.6.1) dargestellt.

^[d] Nach AAV 2 (Kapitel 10.2.2) und AAV 5 (Kapitel 10.6.1) dargestellt.

4.2 Methoden zur Darstellung von α -substituierten α -Amino-carbonsäureester-Derivaten

4.2.1 Vorgeformte carboxylestersubstituierte ternäre Iminiumsalze

Die Darstellung von carboxylestersubstituierten ternären Iminiumsalzen **22** beschreibt *Groß* in seinen Arbeiten^[101-104] und berichtet von der Umsetzung mit Ketonen, Aldehyden, Phenolen und Indolen. Die von ihm veröffentlichte Methode zur Synthese der Iminiumsalze **22** durch Spaltung von N,N-Acetalen bzw. N,O-Acetalen aus Dichloressigsäure mit Acetylchlorid oder Sulfurylchlorid (**Schema 4.2**) ermöglicht es aber nicht, die Aminkomponente HNR_2 in größerem Umfang zu variieren und die Iminiumsalze **22** leicht zugänglich zu machen.



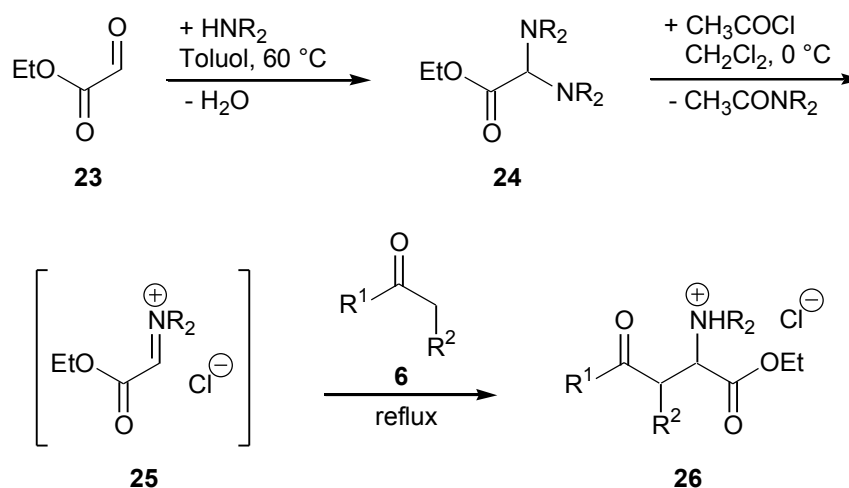
Schema 4.2 Darstellung der ternären estersubstituierten Iminiumsalze nach *Groß*

Untersuchungen in unserem Arbeitskreis^[79,81,84] haben gezeigt, daß die Synthese der Aminale **24** analog zu klassischen Darstellungsmethoden (**Kapitel 10.2.3**, AAV 3)^[66] aus dem mittlerweile kommerziell erhältlichen Glyoxylsäureethylester (**23**) wesentlich einfacher möglich ist (**Schema 4.3**). Die Isolierung der ternären Iminiumsalze **25** ist aufgrund ihrer extrem hygroskopischen Eigenschaften jedoch nur in wenigen Ausnahmefällen möglich.

4.2.2 *In situ* generierte Iminiumsalze aus symmetrischen Aminen des Glyoxylsäureethylesters

Bei der Darstellung von α -Amino- β -ketocarbonsäureester Hydrochloriden **26** hat sich in unserem Arbeitskreis die *in situ* Generierung der carboxylat-substituierten ternären Iminiumsalze **25** aus den symmetrischen Aminen des Glyoxylsäureethylesters (**23**) als Methode der Wahl erwiesen (**Schema 4.3**)^[81,84]. Bei der Auswahl des sekundärenamins für die Darstellung der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **24** gibt es keine Begrenzung und die Spaltung erfolgt klassisch mit Acetylchlorid. Das durch die Spaltung von **24** als Nebenprodukt anfallende Amid stört die nachfolgende Aminoalkylierung nicht und kann leicht von dem als Feststoff anfallenden Hydrochlorid des α -Amino- β -ketocarbonsäureesters **26** abgetrennt werden.

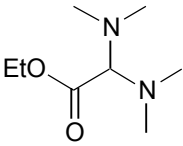
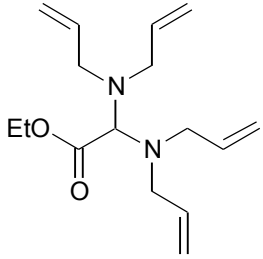
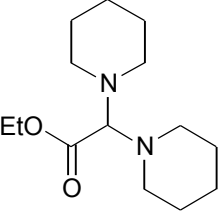
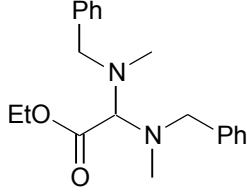
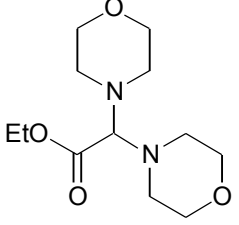
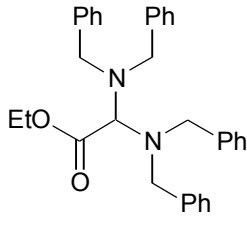
Die Diastereoselektivität, die bei dieser Reaktion erreicht wird, ist in einigen Fällen ähnlich hoch wie bei der Aminoalkylierung von Enaminen und Iminen mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **21** (**Schema 2.2**). Aber auch eine niedrigere Diastereoselektivität kann durchaus zufriedenstellend sein, da so auch die Darstellung der *syn*-konfigurierten Produkte möglich wird. Andererseits kann auf die Synthese der Enamine oder Imine verzichtet werden.



Schema 4.3 Aminoalkylierung von Ketonen mit *in situ* generierten estersubstituierten Iminiumsalzen

In **Tabelle 4.2** sind die Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **24a-24f** aufgeführt, die *in situ* zu den Iminiumsalzen **25a-25f** gespalten und für die Aminoalkylierung α -keto- β -ketonverbindungen eingesetzt werden.

Tabelle 4.2 Synthese der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **24a-24f**

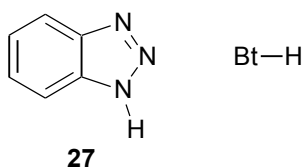
Nr.	Aminal	Ausb. [%]	Nr.	Aminal	Ausb. [%]
24a		62 ^[a]	24d		84 ^[b]
24b		90 ^[b]	24e		93 ^[b]
24c		80 ^[b]	24f		80 ^[b]

^[a] Nach **Kapitel 10.2.3** isoliertes Produkt.

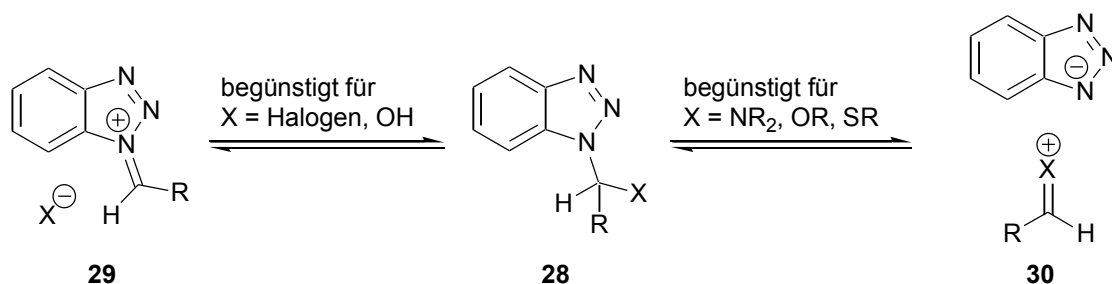
^[b] Nach AAV 3 (**Kapitel 10.2.3**) isoliertes Produkt.

4.2.3 *In situ* generierte Glycin-Kation Äquivalente aus Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern

Mit den Eigenschaften und dem Synthesepotential von 1-*H*-Benzotriazol (**27**) hat sich *Katritzky* in den vergangenen Jahren intensiv beschäftigt^[105,106]. Als vielseitig einsetzbares Syntheseauxiliar auch bei Aminoalkylierungsreaktionen hat sich **27** im Laufe dieser Arbeiten^[107-109] und ebenfalls bei Untersuchungen in unserem Arbeitskreis erwiesen^[79,80,85,86].



Die meisten Benzotriazolverbindungen weisen in Lösung eine Tendenz zur Bildung von Strukturisomeren auf. In Verbindungen **28** des Benzotriazols kann der Benzotriazolyl-Rest bei bestimmten funktionellen Gruppen im Molekül als Elektronendonator dienen und zu den ionischen Formen **29** führen (**Schema 4.4**)^[106]. Bei anderen funktionellen Gruppen kann der Benzotriazolyl-Rest als sehr gute Abgangsgruppe dienen und **28** steht im Gleichgewicht mit der salzartigen Verbindung **30**.



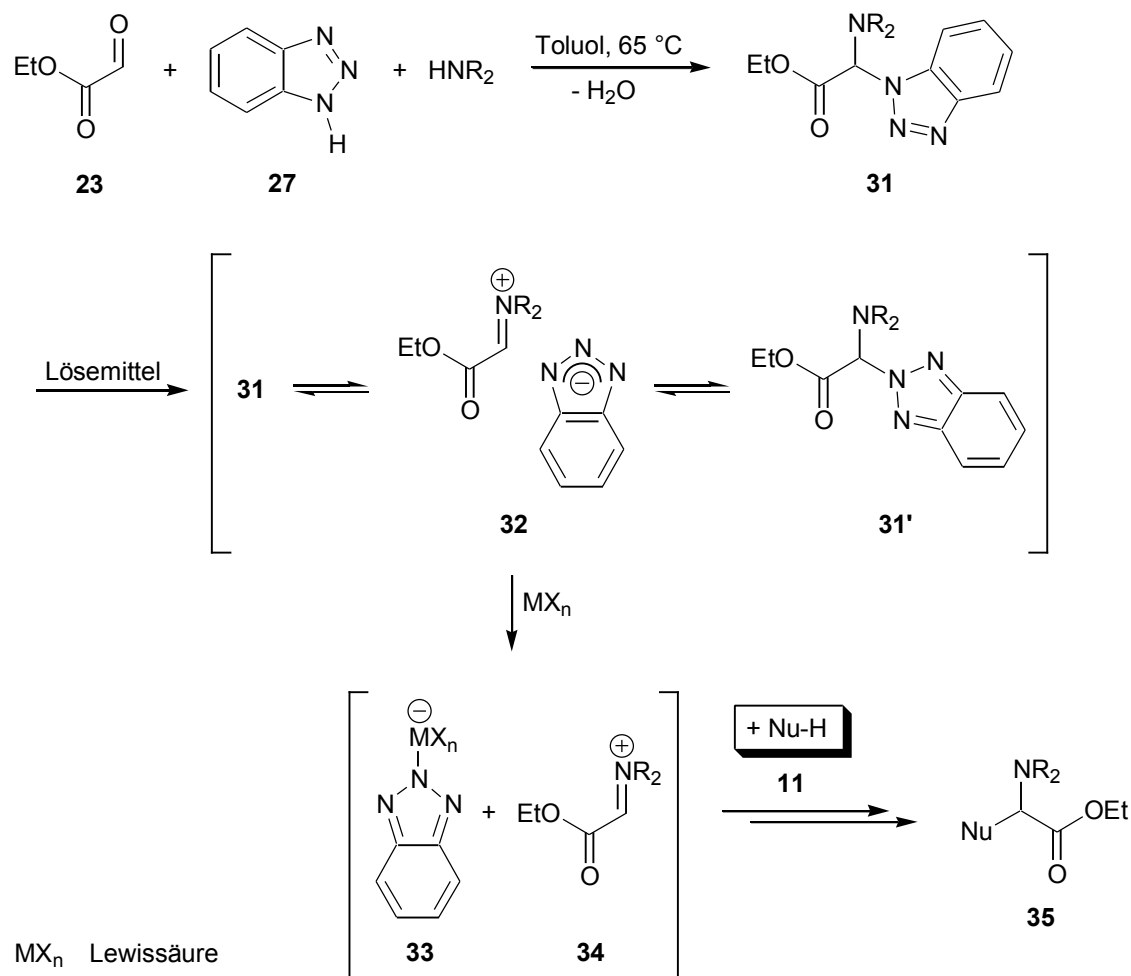
Schema 4.4 Bevorzugte Reaktionen unterschiedlich substituierter Benzotriazole

Benzotriazolaminale **28** können also genutzt werden, um Iminiumsalze **30** *in situ* zu generieren und für Aminoalkylierungen einzusetzen (**Schema 4.4**, $X = NR_2$).

Die ionische Form **32** der Aminale steht in Lösung im Gleichgewicht mit den kovalenten Benzotriazol-1-yl-Verbindungen **31** (Bt-(1)-Isomere) und Benzotriazol-2-yl-Verbindungen **31'** (Bt-(2)-Isomere) (**Schema 4.5**)^[109-115]. Das Gleichgewicht liegt dabei weit auf der Seite der Bt-(1)-Isomere und die Konzentration der Iminiumionen **34** liegt unterhalb der NMR-Nachweisgrenze^[79]. Durch die äquimolare Zugabe eines Lewisäurekatalysators (MX_n) zu einer Lösung der Benzotriazolaminale **31** wird durch den elektrophilen Angriff auf das Aminal die Bildung der Glycin-Kation Äquivalente **34** katalysiert.

Die dabei entstehenden Benzotriazolatanionen werden zudem als Benzotriazol-2-yl-lewisäurekomplexe **33** dem Gleichgewicht entzogen. Die Art des Katalysators und des Lösemittels entscheidet über die Konzentration der Iminiumionen **34** und darüber, wie stark exotherm die Reaktion erfolgt.

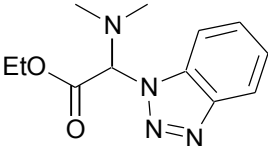
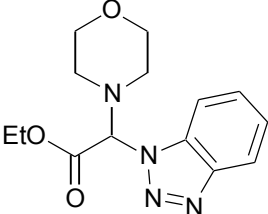
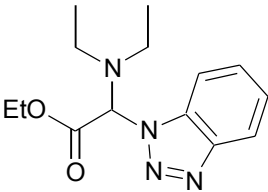
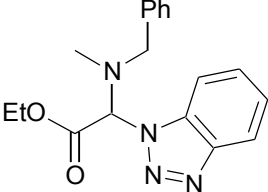
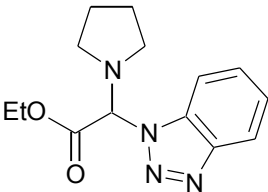
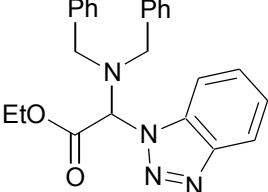
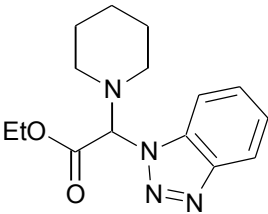
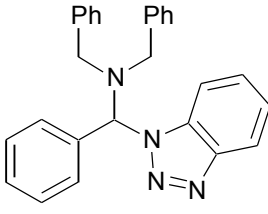
Auf diesem Weg konnte in unserem Arbeitskreis eine Vielzahl CH-acider Nucleophile erfolgreich aminoalkyliert werden^[79,80,85,86]. Bei der direkten Aminoalkylierung von Ketonen werden zwar keine hohen Diastereoselektivitäten erreicht, aber durch die gleichzeitige Synthese der *anti*- und *syn*-konfigurierten Produkte ist die Darstellung der vier säulenchromatographisch trennbaren Diastereomeren der N-terminalen Aminosäurekomponente der Nikkomycine möglich^[85,86].



Schema 4.5 Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen mit *in situ* generierten ester-substituierten Iminiumsalzen

Die Darstellung der Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **31** erfolgt analog der Synthese der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **24** (**Kapitel 4.2.2**) aus Glyoxylsäureethylester (**23**), 1-*H*-Benzotriazol (**27**) und einem frei wählbaren sekundären Amin (**Schema 4.5**). Dabei lassen sich für die *in situ* Generierung aryl-substituierter Iminiumsalze auch solche Amine einsetzen, die bei der Darstellung vorgeformter Iminiumsalze **21** nicht verwendet werden können (**Tabelle 4.3, 31h**)^[73,74,79].

Tabelle 4.3 Synthese der Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **31a-31h** für die *in situ* Generierung von Iminiumsalzen

Nr.	Aminal	Ausb. [%]	Nr.	Aminal	Ausb. [%]
31a		81 ^[a]	31e		92 ^[b]
31b		87 ^[a]	31f		96 ^[b]
31c		82 ^[b]	31g		90 ^[b]
31d		89 ^[b]	31h		85 ^[c]

^[a] Nach **Kapitel 10.2.4** isoliertes Produkt.

^[b] Nach AAV 4 (**Kapitel 10.2.4**) isoliertes Produkt.

^[c] Nach **Kapitel 10.2.5** isoliertes Produkt.

5 Darstellung von β -Formyl- α -aminosäureestern und ihren Derivaten

Neben Ketonen wurden auch aliphatische Aldehyde in der klassischen Mannich-Reaktion eingesetzt. Obwohl die Gefahr von Nebenreaktionen hier noch größer ist, gelingt die Mannich-Reaktion in vielen Fällen. Auch β -verzweigte Aldehyde wurden erfolgreich eingesetzt^[3-5], wobei die gehemmte Enolisierbarkeit β -verzweigter Carbonylverbindungen durch die generell leichtere Enolisierbarkeit bei den Aldehyden kompensiert wird^[116-118].

Vorgeformte Methyleniminiumsalze werden alternativ für die Aminoalkylierung von β -verzweigten Aldehyden unter milden Bedingungen eingesetzt^[32]. Bei unverzweigten Aldehyden isoliert man trotz milder Reaktionsbedingungen oft nur β -Methylenaldehyde, da die primär gebildeten α -Aminoaldehyde instabil sind^[119,120].

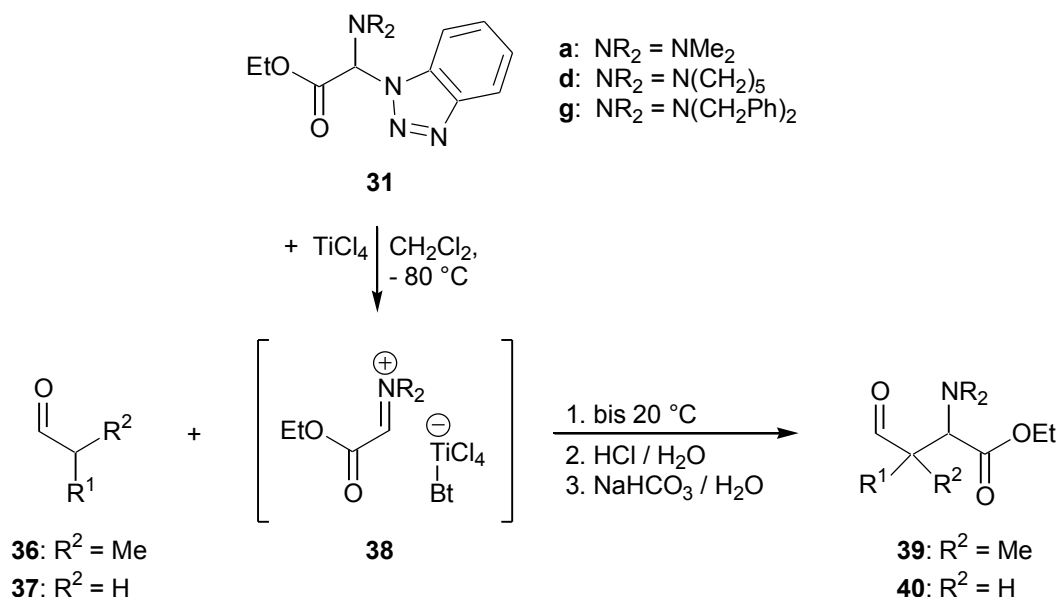
Wenn die Enamine von Aldehyden mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen umgesetzt werden, lassen sich darüber hinaus erfolgreich die aminoalkylierten α -Aminoaldehyde darstellen^[71,77,104].

5.1 Aminoalkylierung von Aldehyden mit Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylestern

Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **31** sind in unserem Arbeitskreis^[79,80,85,86] erfolgreich zur Aminoalkylierung α -CH-acider Verbindungen eingesetzt worden. Die *in situ* generierten Iminiumionen **34** sind deutlich reaktiver als Benzylideniminiumsalze **21** und daher auch für die direkte Aminoalkylierung von Ketonen geeignet (**Schema 4.5**). Aldehyde sollten also auch mit den Benzotriazolaminalen **31** zur Reaktion gebracht werden können.

5.1.1 Synthese von β -Formyl- α -aminosäureestern

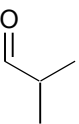
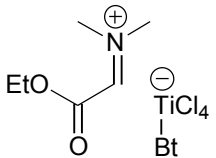
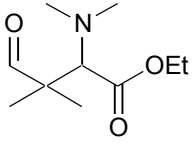
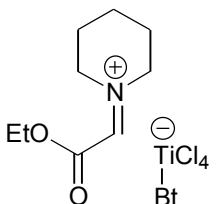
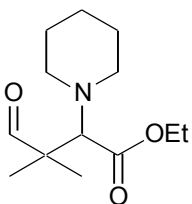
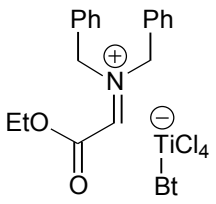
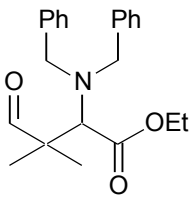
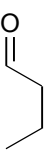
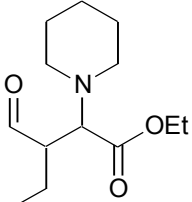
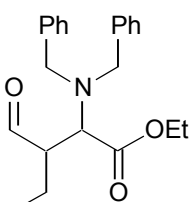
In ersten Versuchen sind 2-Methyl-propanal (**36a**) und Butanal (**37a**) mit *in situ* generierten estersubstituierten Iminiumsalzen **38** ausgehend von den Benzotriazolaminalen **31a**, **31d** und **31g** umgesetzt worden (**Schema 5.1**).



Schema 5.1 Darstellung der β -Formyl- α -aminosäureester **39** und **40**

Die Amine **31** werden unter Feuchtigkeitsausschluss mit Titantetrachlorid in Dichlormethan bei $-80 \text{ } ^\circ\text{C}$ gespalten. Höhere Temperaturen bei der Darstellung der Iminiumsalze **38** führen wegen der stark exothermen Reaktion zu heftigen Siedeverzügen und zu einer Zersetzung des Glycin-Kation Äquivalentes. Auch bei $-80 \text{ } ^\circ\text{C}$ beobachtet man eine deutliche Braunfärbung des Reaktionsansatzes, was auf eine spontane Bildung der Iminiumsalze **38** schließen läßt. Nach 30 min wird der Aldehyd zugegeben und die Reaktionsmischung weitere 15 h gerührt, wobei die Temperatur bis $20 \text{ } ^\circ\text{C}$ steigen darf. Anschließend wird, analog zur Aufarbeitung bei anderen Aminoalkylierungen, mit halbkonzentrierter Salzsäurelösung hydrolysiert und nicht-basische Bestandteile werden mit Diethylether entfernt. Die wäßrige Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert und das Produkt **39** oder **40** mit Dichlormethan extrahiert (**Tabelle 5.1**).

Tabelle 5.1 Umsetzung der Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester **31a**, **31d** und **31g** mit 2-Methyl-propanal (**36a**) und Butanal (**37a**)

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- γ -aminosäureester	Ausb. [%]
1	 36a	 38a	 39a	78 ^[a]
2	36a	 38d	 39b	86 ^[a]
3	36a	 38g	 39c	88 ^[b]
4	 37a	38d	 40a	— ^[c]
5	37a	38g	 40b	— ^[d]

^[a] Das Produkt war mit Benzotriazol verunreinigt. Nach AAV 6 (**Kapitel 10.7**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Produkt ist aus der Salzsäurelösung extrahiert worden (Ether-Phase).

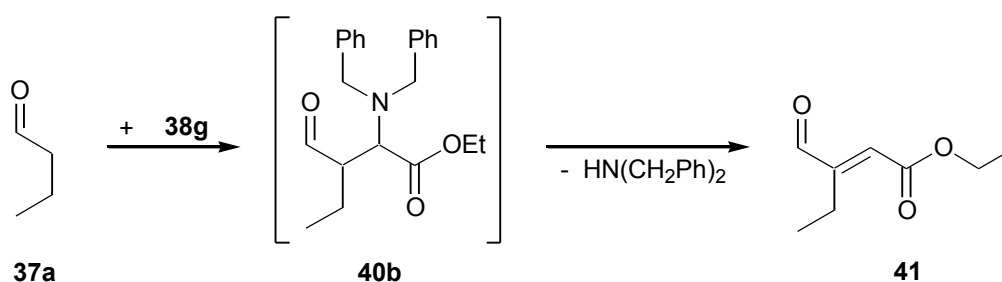
^[c] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das Produkt nicht nachgewiesen werden.

^[d] Das Eliminierungsprodukt **41** ist in 72 % Ausb. aus der Salzsäurelösung extrahiert worden.

Die Vorversuche zeigen, daß die Aminoalkylierung des α -methyl-substituierten Aldehyds **36** mit den *in situ* generierten estersubstituierten Iminiumsalzen **38** zu den Produkten **39** in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich ist (**Tabelle 5.1**). Die 2-Dialkylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester **39a** und **39b** waren nach der beschriebenen Aufarbeitung noch mit Benzotriazol **27** verunreinigt. Bei folgenden Reaktionen hat sich herausgestellt, daß die Extraktion von Benzotriazol zusammen mit dem Produkt vollständig verhindert werden kann, wenn die wäßrige Phase mit 2 N NaOH-Lösung auf pH = 11 - 12 eingestellt wird (**Tabelle 5.1**, Nr. 1 und 2). Die Extraktion des Produktes mit Dichlormethan hat sich wegen der schlechten Phasentrennung als problematisch erwiesen. Durch die Verwendung von Diethylether auch bei der Produktextraktion läßt sich dieses Problem jedoch vermeiden^[121].

Bei der dritten Umsetzung des 2-Methyl-propanals (**36a**) befindet sich der 2-Dibenzylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester (**39c**) nicht wie erwartet in der Dichlormethan-Phase, sondern wird schon aus der Salzsäurelösung extrahiert und kann so einheitlich gewonnen werden (**Tabelle 5.1**, Nr. 3).

Bei der Umsetzung von **37a** mit **38d** wird nur ein komplexes Produktgemisch isoliert (**Tabelle 5.1**, Nr. 4). Auch das Produkt **40b** kann nicht isoliert werden (**Tabelle 5.1**, Nr. 5). Bei dieser Umsetzung wird das deaminierte Produkt **41** in 72 % Ausbeute als Isomerengemisch (*E* : *Z* = 85 : 15) aus der Salzsäurelösung extrahiert (**Schema 5.2**). Aus der alkalischen wäßrigen Lösung wird das eliminierte Dibenzylamin isoliert.

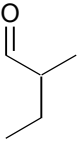
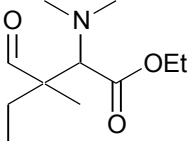
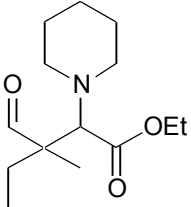
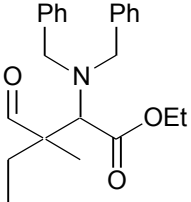
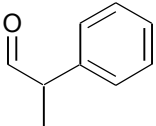
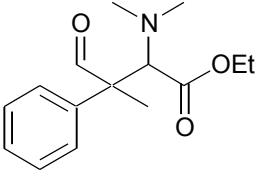


Schema 5.2 Folgereaktion bei der Aminoalkylierung von Butanal (**37a**)

5.1.2 Variation der Aldehyde

Nach den positiven Erfahrungen der ersten Versuche werden weitere β -verzweigte Aldehyde **36** und **42** mit den Iminiumsalzen **38a**, **38d** und **38g** umgesetzt.

Tabelle 5.2 Aminoalkylierung von Aldehyden mit den *in situ* generierten Iminiumsalzen **38a**, **38d** und **38g**

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- β -aminosäureester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomerenverhältnis ^[b]
1	 36b	38a	 39d	56	84 : 16
2	36b	38d	 39e	57	69 : 31
3	36b	38g	 39f	— ^[c]	
4	 36c	38a	 39g	— ^[d]	

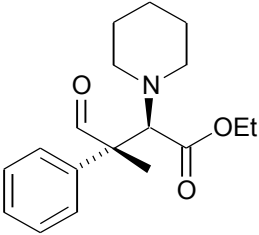
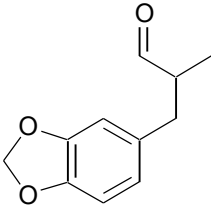
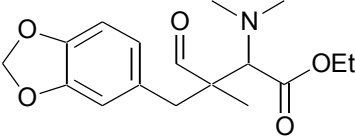
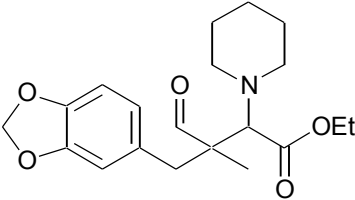
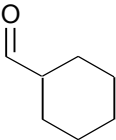
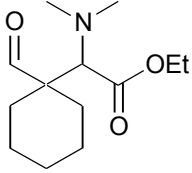
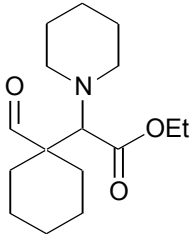
^[a] Nach AAV 6 (**Kapitel 10.7**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das Produkt nicht nachgewiesen werden.

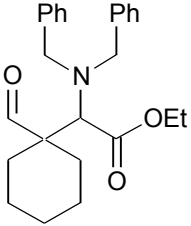
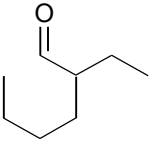
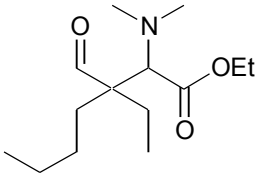
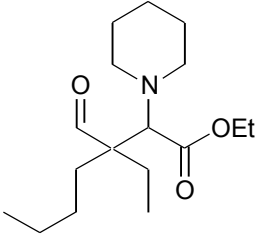
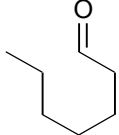
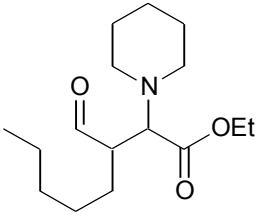
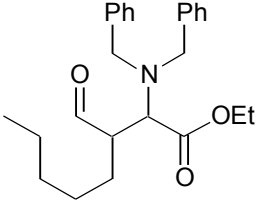
^[d] **39g** kann im ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum des Rohproduktes in Spuren nachgewiesen werden.

Tabelle 5.2 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminium-salz	α -Formyl- α -aminosäure- ester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
5	36c	38d		49	anti : syn ^[e] 99 : 1 ^[f]
			anti-39h		
6		38a		— ^[c]	
	36d		39i		
7	36d	38d		— ^[c]	
	36d		39j		
8		38a		61	
	42a		43a		
9	42a	38d		71	
			43b		

^[e] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.^[f] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das andere Diastereomer nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 5.2 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminium- salz	-Formyl- ester	-aminosäure- ester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
10	42a	38d		43c	— ^[c]	
11	 42b	38a		43d	58	52 : 48
12	42b	38d		43e	46	51 : 49
13	 37b	38d		40c	— ^[c]	
14	37b	38g		40d	— ^[g]	

^[g] Das Eliminierungsprodukt ist aus der Salzsäurelösung extrahiert worden.

Die Benzotriazolaminale **31a** und **31d** eignen sich gut zur Aminoalkylierung α -verzweigter Aldehyde und man erhält die α -Formyl- α -aminosäure-ester **39** und **43** analysenrein und in guten Ausbeuten (**Tabelle 5.2**, Nr. 1, 2, 5, 8, 9, 11 und 12).

Die Umsetzung des racemischen 2-Phenyl-propanals (**36c**) mit **38d** führt hoch diastereoselektiv zum *anti*-konfigurierten^[a] 3-Formyl-3-phenyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (*anti*-**39h**, **Tabelle 5.2**, Nr. 5, > 98 % de). Dies ist besonders bemerkenswert, da die α -verzweigten Aldehyde **36b** und **42b**, die bei der Reaktion zu Diastereomeren umgesetzt werden, nicht diese hohe Selektivität zeigen. Bei der Aminoalkylierung von **36b** beobachtet man eine zufriedenstellende Diastereoselektivität. Im Gegensatz dazu verlaufen die Reaktionen von **42b** unselektiv (**Tabelle 5.2**, Nr. 1, 2 und 11, 12). Da sich bei der Reaktion prinzipiell alle Diastereomere bilden können, beruht die Selektivität auf der thermodynamischen Bevorzugung eines Diastereomerenpaares. Bei der Bildung von **39d** und **39e** bewirken die Ethyl- und die Methylgruppe die bevorzugte Bildung eines Diastereomerenpaares (68 % de, bzw. 38 % de). Durch den sterischen Anspruch der Phenylgruppe und stereoelektronische Effekte fällt **39h** praktisch diastereomerenrein an (> 98 % de). Die Ethyl- bzw. Butylgruppe im 2-Ethyl-hexanal (**42b**) sorgen hingegen für keine Differenzierung und damit auch zu keinem Diastereomerenüberschuß.

Die Bildung von **39g** konnte im Rohprodukt zwar nachgewiesen werden, aber auch die Veränderung der Reaktionsbedingungen hat im Gegensatz zu **39h** nicht zu dem Produkt geführt (**Tabelle 5.2**, Nr. 4 und 5). Erst der Einsatz von Bis-dimethylamino-essigsäureethylester (**24a**) ermöglicht dessen Isolierung (**Kapitel 5.2.1**). Auch die Umsetzung von **36d** führte, trotz Variation der Bedingungen, nicht zu den Produkten (**Tabelle 5.2**, Nr. 6 und 7). Insbesondere ist die Reaktion mit mehreren Äquivalenten an Titan-tetrachlorid durchgeführt worden. Denn auch bei der Aminoalkylierung von Aromaten muß für jedes Sauerstoffatom in Seitenketten des Aromaten ein weiteres Lewisäureäquivalent zugegeben werden^[79,80]. Die Produkte **39i** und **39j** können aber ebenfalls durch den Einsatz der symmetrischen Aminerale **24** synthetisiert werden (**Kapitel 5.2.1**).

Unter den gewählten Bedingungen konnte die Bildung der Produkte **39f** und **43c** nicht nachgewiesen werden (**Tabelle 5.2**, Nr. 3 und 10), wengleich die Bildung von **39b** in sehr guter Ausbeute verlaufen ist (**Tabelle 5.1**, Nr. 3). Die Gründe hierfür müssen noch eingehender untersucht werden.

^[a] Die Aufklärung der relativen Konfiguration der Produkte von **36c** wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

Es zeigt sich auch hier, daß die unverzweigten Aldehyde **37** nicht zu den aminoalkylierten Produkten umgesetzt werden können. Die Reaktion von **37b** mit **38g** führt ebenfalls zum deaminierten Produkt.

Die höchste Ausbeute bei der Aminoalkylierung mit Benzotriazol-1-yl-piperidin-1-yl-essigsäureethylester (**31d**) wird mit 2-Methyl-propanal (**36a**) erzielt (**Tabelle 5.1**, Nr. 2). Wenn die Reste am α -Kohlenstoffatom komplexer werden, beobachtet man von **42a** über **36b** und **36c** zu **42b** geringere Ausbeuten (**Tabelle 5.2**, Nr. 9, 2, 5 und 12). Die Aminoalkylierung mit Benzotriazol-1-yl-dimethylamino-essigsäureethylester (**31a**) zeigt ein ähnliches Bild.

5.1.3 Verifikation der Reaktionsbedingungen

Da die Ausbeuten bei den Umsetzungen des 2-Methyl-propanals (**36a**) höher sind als die der anderen Aldehyde, werden im Folgenden die Reaktionsbedingungen variiert. Dabei soll sowohl der Einfluß von Temperatur und Reaktionsdauer als auch der verwendeten Lewissäure untersucht werden. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 5.3** zusammen mit den schon erwähnten Umsetzungen (Nr. 1 und 2) aufgeführt.

Aluminiumtrichlorid hat sich bei der Aminoalkylierung von phenolischen α -Aryl- β -aminosäuren mit Iminiumsalzen aus Benzotriazolaminen in THF bewährt^[79-80]. Da die Reaktion des Aluminiumtrichlorids mit Benzotriazol-1-yl-dialkylamino-essigsäureethylester **31** deutlich weniger exotherm verläuft als die des Titan-tetrachlorides, kann die Spaltung bei 0 °C durchgeführt werden. Dies ist im Hinblick auf die Darstellung größerer Produktmengen sicherlich interessant. Die gewählten Lösemittel sind alle schon erfolgreich bei Aminoalkylierungsreaktionen eingesetzt worden. Die Reaktion in Dichlormethan liefert die größte Ausbeute bei der Spaltung mit Aluminiumtrichlorid, die allerdings deutlich unter der schon erzielten liegt (**Tabelle 5.3**, Nr. 3 im Vergleich zu Nr. 1). Dieses Ergebnis zeigt den Einfluß des Gegenions zum Iminiumion, denn das Iminium-2-tetrachlortitanium-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester ist deutlich reaktiver als das Iminium-2-trichloraluminium-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester^[79,80].

Die Verlängerung der Reaktionszeit von 15 auf 48 Stunden führt nicht zu einer Steigerung der Ausbeute (**Tabelle 5.3**, Nr. 6 im Vergleich zu Nr. 2). Wird die Reaktionsmischung nach Erwärmen auf 20 °C unter Rückfluß erhitzt, kann ebenfalls keine Ausbeutesteigerung beobachtet werden (**Tabelle 5.3**, Nr. 7 bis 9). Bei der Umsetzung von **42b** zeigt die Variation der Reaktionsbedingungen keinen Einfluß auf die Diastereoselektivität von **43d**.

Tabelle 5.3 Variation der Reaktionsbedingungen bei Aminoalkylierung von **42a** und **42b** mit Benzotriazol-1-yl-dimethylamino-essigsäureethylester (**31a**)

Nr.	Aldehyd	Lewisäure	Lösemittel	T [°C]	Zeit [h]	Produkt	Ausb. [%] ^[a]
1	42a	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	- 80 → 20 ^[b]	15	43a	61
2	42b	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	- 80 → 20 ^[b]	15	43d	58
3	42a	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0 → 20 ^[c]	15	43a	45
4	42a	AlCl ₃	MeCN	0 → 20 ^[c]	15	43a	32
5	42a	AlCl ₃	THF	0 → 20 ^[c]	15	43a	18
6	42b	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	- 80 → 20 ^[b]	48	43d	56
7	42b	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	- 80 → 40 ^[d]	3 + 1	43d	40
8	42b	TiCl ₄	CH ₂ Cl ₂	- 80 → 40 ^[d]	3 + 3	43d	42
9	42b	AlCl ₃	CH ₂ Cl ₂	0 → 40 ^[e]	3 + 3	43d	48

^[a] Isoliertes Produkt.

^[b] Die Durchführung erfolgt nach AAV 6 (**Kapitel 10.7**).

^[c] Zur Spaltung wird 1 h bei 0 °C gerührt, nach Zugabe von **42a** erfolgt die langsame Erwärmung.

^[d] Die Reaktion erfolgt analog zu ^[b], nach 3 h wird für 1 h bzw. 3 h unter Rückfluß erhitzt.

^[e] Die Reaktion erfolgt analog zu ^[c], nach 3 h wird für 3 h unter Rückfluß erhitzt.

Zusammenfassend kann an dieser Stelle gesagt werden, daß die ursprünglich gewählten Reaktionsbedingungen gut für die Aminoalkylierung der β -verzweigten Aldehyde **36a**, **36b** und **42** geeignet sind.

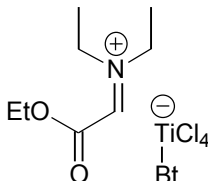
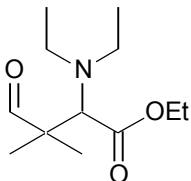
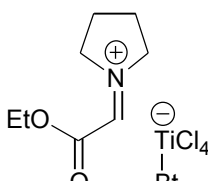
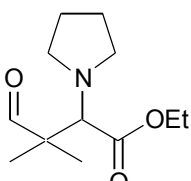
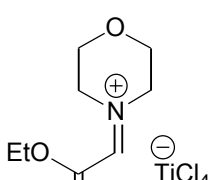
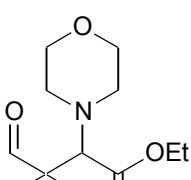
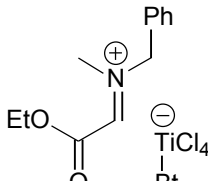
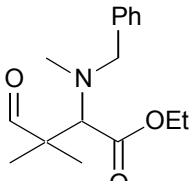
5.1.4 Weitere Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylester

Um die Variationsmöglichkeiten der Reaktion auszuloten, werden weitere Benzotriazolaminale zur Synthese der α -Formyl- β -aminosäureester eingesetzt (**Tabelle 5.4**). Die Aminoalkylierung von **36b** ist schon bei den in **Tabelle 5.2** gezeigten Beispielen diastereoselektiv verlaufen. Die hier gezeigten Umsetzungen mit **38c** und **38e** führen sogar mit guter Diastereoselektivität zu den Produkten **39p** (92 % de) bzw. **39q** (86 % de), allerdings mit geringeren Ausbeuten (**Tabelle 5.4**, Nr. 6 und 7).

Bei der Verwendung der Benzotriazol-aminale **31b** und **31c** fällt auf, daß bei den Aldehyden **42a** und **42b**, die in β -Position zwei Methylengruppen aufweisen, die Ausbeuten größer sind als bei den β -Methylsubstituierten Aldehyden **36a** und **36b**

(Tabelle 5.4, Nr. 1, 2, 5, 6, 10, 11 und 13). Im Gegensatz dazu liefert die Aminoalkylierung von **36a** und **36b** mit dem Methylbenzylamin-substituierten Benzotriazolamin **31f** die deutlich höheren Ausbeuten (Tabelle 5.4, Nr. 4, 8, 12 und 15). Interessant ist auch, daß die Reaktionen mit Benzotriazol-1-yl-morpholin-1-yl-essigsäure-ethylester (**31e**) niedrigere Ausbeuten liefern als die des Piperidin-Derivates (Tabelle 5.4, Nr. 3, 7 und 14).

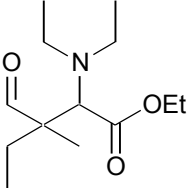
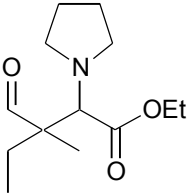
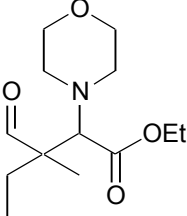
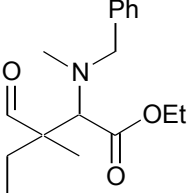
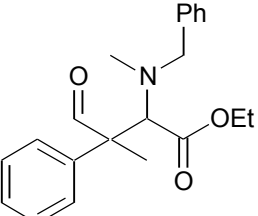
Tabelle 5.4 Aminoalkylierung mit verschiedenen Benzotriazolaminalen

Nr.	Aldehyd	Iminium-salz	α -Formyl- β -amino-säureester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren-verhältnis ^[b]
1	36a			33	
		38b	39k		
2	36a			19	
		38c	39l		
3	36a			56	
		38e	39m		
4	36a			88	
		38f	39n		

^[a] Nach AAV 6 (Kapitel 10.7) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

Tabelle 5.4 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminium-salz	α -Formyl- β -amino- säureester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
5	36b	38b	 39o	33	70 : 30
6	36b	38c	 39p	18	96 : 4
7	36b	38e	 39q	31	93 : 7
8	36b	38f	 39r	65	62 : 38
9	36c	38f	 39s	— ^[c]	

^[c] Das gewünschte Produkt kann nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Tabelle 5.4 Fortsetzung

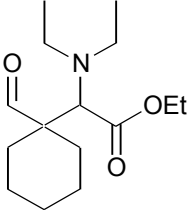
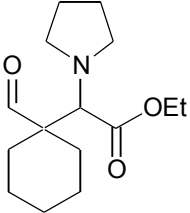
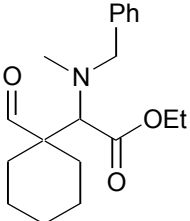
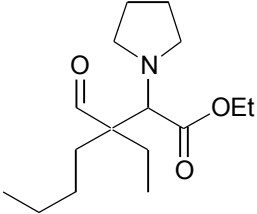
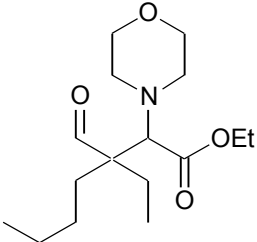
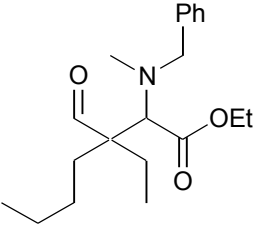
Nr.	Aldehyd	Iminium-salz	-Formyl- säureester	-amino-	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
10	42a	38b			52	
			43f			
11	42a	38c			30	
			43g			
12	42a	38f			33	
			43h			
13	42b	38c			47	52 : 48
			43i			
14	42b	38e			24	54 : 46
			43j			

Tabelle 5.4 Fortsetzung

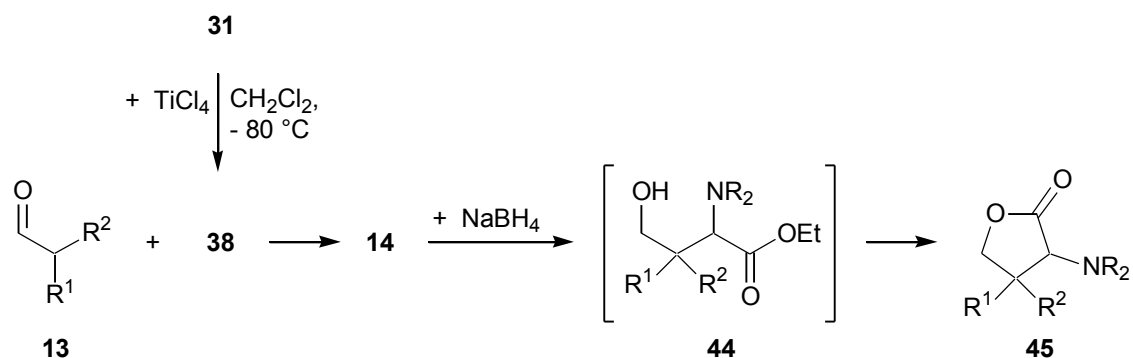
Nr.	Aldehyd	Iminium- salz	β -Formyl- säureester	α -amino-	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
15	42b	38f			20	68 : 32
43k						

Die Untersuchungen zeigen demnach, daß die verschiedenen Aminkomponenten einen starken Einfluß auf die Aminoalkylierungsreaktion haben. Durch eine weitere Variation der Reaktionsbedingungen in den Fällen, wo die Ausbeuten nicht ganz befriedigend sind, lassen sich, wenn die Produkte von Interesse sind, wahrscheinlich weitere Fortschritte erzielen. Die Bedingungen für die Darstellung von **43j** wurden analog zu den Optimierungsversuchen zur Synthese von **43d** (**Tabelle 5.3**) variiert. Die Ausbeute kann in diesem Fall aber durch höhere Temperatur oder längere Reaktionszeit nicht gesteigert werden.

Darüber hinaus zeigt sich, daß der sterische Anspruch und die elektronischen Eigenschaften der Substituenten in den Aldehyden die Reaktion beeinflussen. Im Fall von **42b** sorgt dieser Einfluß für insgesamt niedrigere Ausbeuten, **36c** ist nur mit **31d** erfolgreich umgesetzt worden und bei **36d** wird die Reaktion sogar gänzlich verhindert.

5.1.5 *in situ* Reduktion der erzeugten β -Formyl- α -aminosäureester

Im Folgenden sollen die nach der vorgestellten Methode synthetisierten β -Formyl- α -aminosäureester *in situ* zu den entsprechenden Alkoholen **44** reduziert werden. Bei der Umsetzung der unverzweigten Aldehyde **37** mit den Iminiumsalzen **38** kann möglicherweise eine Weiterreaktion der Produkte verhindert werden. Es hat sich gezeigt, daß die primär gebildeten Alkohole **44** in Gegenwart des basischen Reduktionsmittels weiterreagieren und die Lactonisierung zu den α -Amino-, -dialkyl- γ -butyrolactonen **45** führt (**Schema 5.3**).



Schema 5.3 Bildung der Lactone **45** aus den α -Formyl- α -aminosäureestern

Die Reaktion wird analog AAV 6 (**Kapitel 10.7**) angesetzt und anschließend mit einer Lösung aus Natriumborhydrid in Ethanol reduziert. Die Resultate dieser Reduktion sind in **Tabelle 5.5** zusammengefasst. Im Vergleich zu den bei der Aminoalkylierung erzielten Ausbeuten sind die der aminoalkylierten und reduzierten Produkte kaum niedriger (**Tabelle 5.5**, Nr. 1 bis 5). Die während der Reaktion stattfindende Verseifung des Esters ermöglicht die Darstellung von α -Hydroxy- α -aminosäuren.

Mit **37a** als Ausgangsmaterial sind die entsprechenden Alkohole bzw. Lactone nicht isoliert worden (**Tabelle 5.5**, Nr. 6 und 7). Bei diesen Umsetzungen findet keine Alkylierung statt und der Imin-Kohlenstoff der Iminiumsalze wird hydriert. Daher werden die reduzierten Iminiumsalze **46** gebildet.

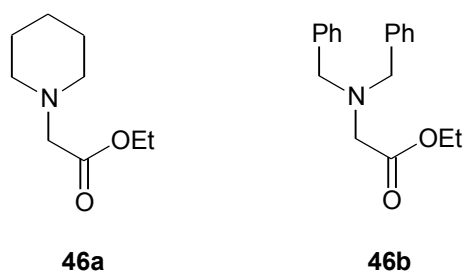
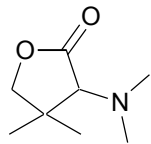
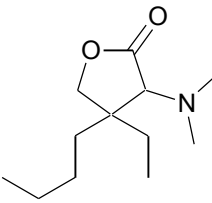
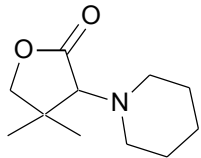
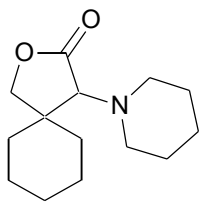
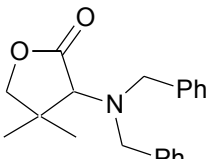


Abbildung 5.1 Reduzierte Iminiumsalze **38d** und **38g**

Tabelle 5.5 Reduktion der α -Formyl- α -aminosäureester mit Natriumborhydrid

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Amino-, -dialkyl- -butyrolacton	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
1	36a	38a	 45a	59	
2	42b	38a	 45b	47	52 : 48
3	36a	38d	 45c	82	
4	42a	38d	 45d	67	
5	36a	38g	 45e	73	
6	37a	38d	— ^[c]	— ^[d]	
7	37a	38g	— ^[c]	— ^[d]	

^[a] Nach AAV 7 (**Kapitel 10.8**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus dem ¹H-NMR-Spektrum bestimmt worden.

^[c] Weder der Alkohol noch das Lacton sind gebildet worden.

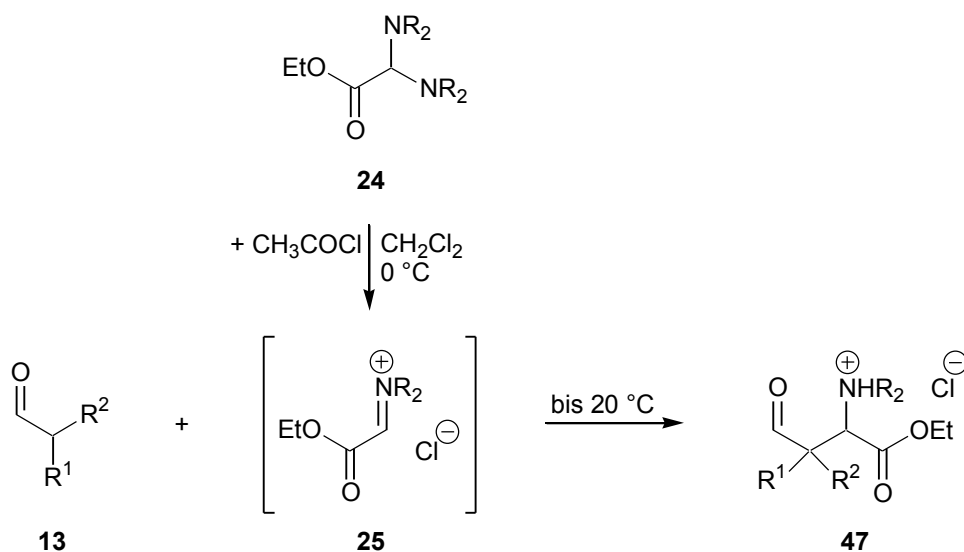
^[d] Isoliert werden die reduzierten Iminiumsalze **46**.

5.2 Aminoalkylierung der Aldehyde mit Bis-dialkylamino-essigsäureethylestern

Bis-dialkylamino-essigsäureethylester **24** sind erfolgreich mit Ketonen zu β -Amino- α -ketocarbonsäureestern und deren Derivaten umgesetzt worden^[81,84]. Mit den *in situ* generierten carboxylat-substituierten ternären Iminiumsalzen **25** werden die Hydrochloride **26** isoliert, die leicht in die freien Mannich-Basen übergeführt werden können (**Schema 4.3**). Nach den positiven Erfahrungen mit den Benzotriazolaminalen **31** sollen auch die Aldehyde mit den symmetrischen Aminalen **24** zur Reaktion gebracht werden.

5.2.1 Synthese der β -Formyl- α -aminosäureester Hydrochloride

Die Reaktion der Aminale **24** mit Aldehyden wird analog zu den Umsetzungen mit Ketonen durchgeführt^[84]. Wie schon bei der Aminoalkylierung mit **38** werden auch die Iminiumsalze **25** bei 20 °C mit den Aldehyden umgesetzt (**Schema 5.4**).



Schema 5.4 Darstellung der β -Formyl- α -aminosäureester Hydrochloride **47** ausgehend von Bis-dialkylamino-essigsäureethylestern **24**

Den beiden aromatisch substituierten sterisch anspruchsvolleren Aldehyden **36c** und **36d** gilt dabei ein besonderes Augenmerk, weil diese unter Verwendung der Benzotriazolaminale **31** nicht aminoalkyliert werden konnten. Auch unverzweigte Aldehyde sollen unter diesen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden (**Tabelle 5.6**).

Tabelle 5.6 Aminoalkylierung verschiedener Aldehyde mit den Iminiumsalzen **25**

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- β -aminosäureester Hydrochlorid	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomerenverhältnis ^[b]
1	36a			59 ^[c]	
		25a	47a		
2	36c	25a		77	anti : syn ^[d] 62 : 38
			anti-47b		
3	36d	25a		85	53 : 47
			47c		
4	42a	25a		72	
			47d		
5	36a			75	
		25b	47e		

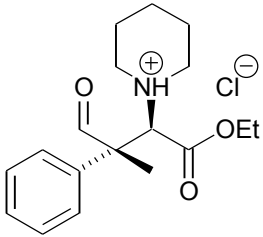
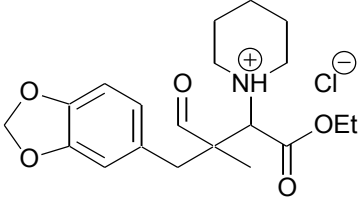
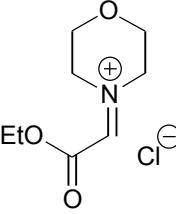
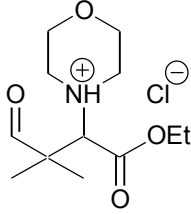
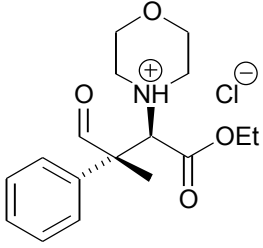
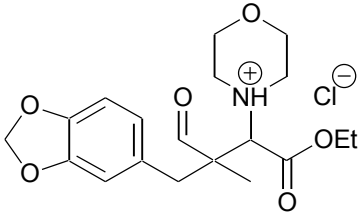
^[a] Nach AAV 8 (**Kapitel 10.9**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] Das Produkt ist sehr hydrolyseempfindlich.

^[d] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

Tabelle 5.6 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- β -aminoester Hydrochlorid	Ausb [%] ^[a]	Diastereomen- verhältnis ^[b]
6	36c	25b	 anti-47f	80	anti : syn ^[d] 99 : 1 ^[e]
7	36d	25b	 47g	87	56 : 44
8	36a	 25c	 47h	86	
9	36c	25c	 anti-47i	67	anti : syn ^[d] 99 : 1 ^[e]
10	36d	25c	 47j	55	52 : 48

^[e] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das andere Diastereomer nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 5.6 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- α -aminosäureester Hydrochlorid	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
11	36a			— ^[f]	
		25d	47k		
12	36a			— ^[g]	
		25e	47l		
13	36a			— ^[g]	
		25f	47m		
14	37a	25b		— ^[g]	
			47n		
15		25b		— ^[g]	
	37c		47o		

^[f] Der Reaktionsansatz ist wässrig aufgearbeitet worden. Produkt und Acetamid werden isoliert.^[g] Das Hydrochlorid wurde nicht isoliert. Für die Bildung des Produktes gibt es keine Hinweise.

Die Hydrochloride **47** können in guten bis sehr guten Ausbeuten und analysenrein gewonnen werden (**Tabelle 5.6**). Besonders bemerkenswert ist der Durchbruch bei der Umsetzung der Aldehyde **36c** und **36d**, die bislang nur in einem Fall erfolgreich aminoalkyliert werden konnten (**Tabelle 5.6**, Nr. 2, 3, 6, 7, 9 und 10).

Wie schon bei der Umsetzung von **36c** mit **38d** (**Tabelle 5.2**, Nr. 5) werden hier die *anti*-konfigurierten^[a] Hydrochloride der α -Formyl- β -aminosäureester **38f** und **38i** auch hochdiastereoselektiv gebildet (**Tabelle 5.6**, Nr. 6 und 9, > 98 % de). Die Verbindungen der Aldehyde **36c** und **36d** zeichnen sich durch Hydrolyseunempfindlichkeit aus und können problemlos gelagert werden. Das Hydrochlorid des 2-Dimethylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureesters (**47a**) ist dagegen sehr hydrolyseempfindlich (**Tabelle 5.6**, Nr. 1). Dies ist sicher auch der Grund für die nicht ganz so gute Ausbeute.

Die Ausbeuten lassen einen gegenläufigen Effekt beobachten. Bei der Verwendung von **25a** und **25b** liefert die Umsetzung mit **36c** und **36d** die höheren Ausbeuten (**Tabelle 5.6**, Nr. 2, 3, 6 und 7). Mit dem Bis-morpholin-4-yl-essigsäureethylester (**25c**) wird dagegen bei der Reaktion mit 2-Methyl-propanal (**36a**) die höhere Ausbeute erreicht (**Tabelle 5.6**, Nr. 8).

Das Diallylamino-Derivat von **36a** kann nicht als Hydrochlorid **47k** isoliert werden, aber die wäßrige Aufarbeitung analog zu den Reaktionsansätzen mit Benzotriazolaminal ermöglicht die Isolierung von 2-Diallylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester (**39t**). Das bei der Spaltung des Aminals gebildete Diallylaminacetamid wird dabei zusammen mit dem Produkt isoliert (**Tabelle 5.6**, Nr. 11).

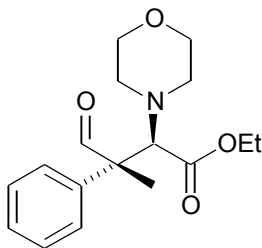
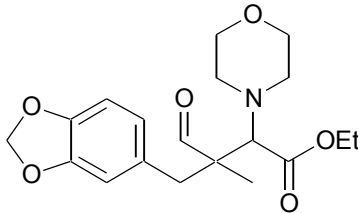
Aminoalkylierungen mit **25e** und **25f** sind nach dieser Methode nicht möglich (**Tabelle 5.6**, Nr. 12 und 13). Auch andere β -verzweigte Aldehyde reagieren mit diesen Iminiumsalzen nicht. Die unverzweigten Aldehyde **37a** und **37c** können mit **25b** ebenfalls nicht aminoalkyliert werden. Isoliert werden in diesen Fällen die Hydrochloride der entsprechenden Amine.

^[a] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

5.2.2 Freisetzung der Mannich-Basen aus den Hydrochloriden

Die α -Formyl- β -aminosäureester **39** und **43** können leicht und in überwiegend sehr guten Ausbeuten aus den Hydrochloriden **47** mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung freigesetzt werden.

Tabelle 5.7 Aus den Hydrochloriden freigesetzte α -Formyl- β -aminosäureester

Nr.	α -Formyl- β -aminosäure-ester Hydrochlorid	α -Formyl- β -amino-säureester	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren-verhältnis ^[b]
1	47b	39g	92	anti : syn ^[c] 67 : 33
2	47c	39i	90	53 : 47
3	47d	43a	99	
4	47e	39b	51	
5	47f	39h	76	anti : syn ^[c] 99 : 1 ^[d]
6	47g	39j	99	51 : 49
7	47h	39m	52	
8	47i		99	anti : syn ^[c] 99 : 1 ^[d]
		anti-39u		
9	47j		85	54 : 46
		39v		

^[a] Nach AAV 9 (**Kapitel 10.10**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

^[d] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das andere Diastereomer nicht nachgewiesen werden.

Die diastereomerenreinen^[a] Hydrochloride der β -Formyl- α -aminosäureester *anti*-**47f** und *anti*-**47i** können dabei zu den diastereomerenreinen Produkten **39** umgesetzt werden (**Tabelle 5.7**, Nr. 5 und 8). Die anderen Diastereomerenverhältnisse der freien β -Formyl- α -aminosäureester **39** und **43** entsprechen ebenfalls denen der Hydrochloride **47**. Die Hydrochloride der β -Formyl- α -aminosäureester, die ausgehend von 2-Methyl-propanal (**36a**) gewonnen werden, zeigen bei der Freisetzung nur zufriedenstellende Ausbeuten (**Tabelle 5.7**, Nr. 4 und 7). Dementsprechend liegt hier auch die Gesamtausbeute über zwei Stufen (38 % bzw. 45 %) niedriger als bei der Aminoalkylierung mit dem Benzotriazolaminal (86 % bzw. 56 %). Bei den beiden anderen vergleichbaren Umsetzungen zu **43a** und *anti*-**39h** sind die Ausbeuten unter Verwendung der symmetrischen Aminerale ungefähr 10 % höher.

5.2.3 Reduktion der β -Formyl- α -aminosäureester Hydrochloride zu den α -Amino- β,β -dialkyl- γ -butyrolactonen **45**

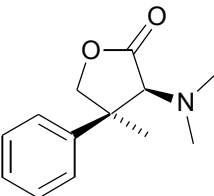
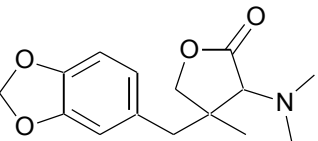
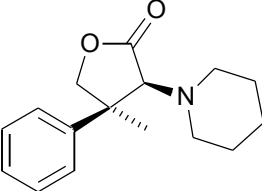
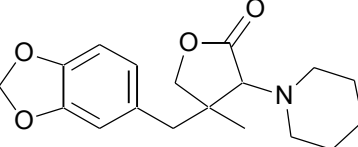
Für die Darstellung der β -Hydroxy- α -aminosäuren **45** werden jetzt die Hydrochloride **47** eingesetzt, da sich diese problemlos auch über einen längeren Zeitraum aufbewahren lassen. Die Lactone **45** lassen sich in exzellenten Ausbeuten aus den Hydrochloriden **47** isolieren (**Tabelle 5.8**). Bei der Reduktion dient ein Äquivalent des Reduktionsmittels zur Deprotonierung des Hydrochlorids. Wenn größere Substanzmengen verwendet werden sollen, kann die Deprotonierung auch vor der eigentlichen Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeführt werden.

Da bei der Reduktion der β -Formyl- α -aminosäureester kein weiteres stereogenes Zentrum ausgebildet wird, kann die Reaktion mit Natriumborhydrid durchgeführt werden. Bei der Reduktion von **47f** beobachtet man allerdings eine teilweise Epimerisierung während der Reaktion. 4-Methyl-4-phenyl-3-piperidin-1-yl-2-oxa-cyclopentanon (**45h**) wird nicht wie das entsprechende Hydrochlorid **47f** diastereomerenrein gewonnen, sondern nur noch mit 70 % de (**Tabelle 5.8**, Nr. 3). Künftig wollen wir versuchen, die Epimerisierung mit L-Selektrid oder Zinkborhydrid zu verhindern^[84].

Die Konformation im Lacton ist relativ starr im Vergleich zu den Hydrochloriden und den freien β -Formyl- α -aminosäureestern. Dieser Umstand und die sterischen und stereoelektronischen Effekte der Phenylgruppe in **45f** und **45h** ermöglichen an dieser Stelle Rückschlüsse auf die relative Konfiguration der Produkte. Die entsprechenden Überlegungen werden in **Kapitel 5.5.2** näher beschrieben.

^[a] Überlegungen zur relativen Konfiguration werden in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

Tabelle 5.8 Reduktion der Hydrochloride mit Natriumborhydrid

Nr.	β -Formyl- α -aminosäure-ester Hydrochlorid	α -Amino-, -dialkyl- -butyrolacton	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
1	47b	 syn-45f	99	syn : anti ^[c] 61 : 39
2	47c	 45g	99	57 : 43
3	47f	 syn-45h	89	syn : anti ^[c] 85 : 15
4	47g	 45i	92	55 : 45

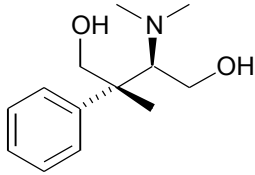
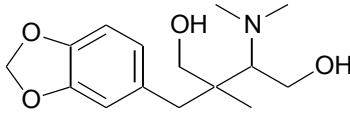
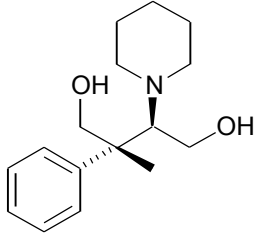
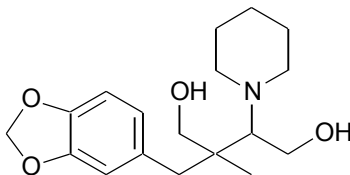
^[a] Nach AAV 10 (**Kapitel 10.11**) isoliertes Produkt.^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.^[c] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

5.2.4 Reduktion der β -Formyl- α -aminosäureester Hydrochloride zu den Aminodiolen 48

Mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid wird in einem Schritt sowohl die Aldehydfunktion als auch die Esterfunktion zur Alkoholfunktion reduziert. Die Reaktion verläuft in guten bis sehr guten Ausbeuten und im Unterschied zur Reduktion mit Natriumborhydrid tritt hierbei keine Epimerisierung ein. 2-Methyl-2-phenyl-3-piperidin-1-yl-

butan-1,4-diol (*anti*-**48c**) wird hochdiastereoselektiv gebildet (**Tabelle 5.9**, Nr. 3, > 98 % de). Die anderen Diastereomerenverhältnisse der gebildeten Aminodiole **48** entsprechen denen der Hydrochloride **47**.

Tabelle 5.9 Reduktion der Hydrochloride mit Lithiumaluminiumhydrid

Nr.	α -Formyl- ester Hydrochlorid	Aminodiol	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomeren- verhältnis ^[b]
1	47b	 anti- 48a	72	anti : syn ^[c] 60 : 40
2	47c	 48b	82	55 : 45
3	47f	 anti- 48c	99	anti : syn ^[c] 99 : 1 ^[d]
4	47g	 48d	72	59 : 41

^[a] Nach AAV 11 (**Kapitel 10.12**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

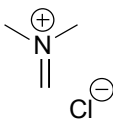
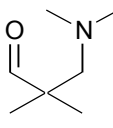
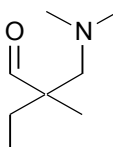
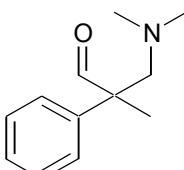
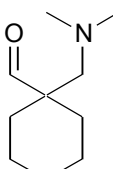
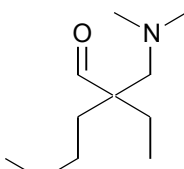
^[c] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 5.5.2** beschrieben.

^[d] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das andere Diastereomer nicht nachgewiesen werden.

5.3 Aminoalkylierung mit vorgeformten Iminiumsalzen

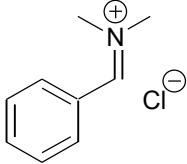
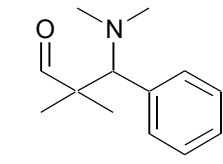
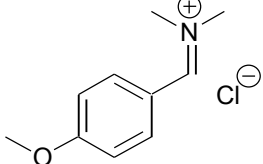
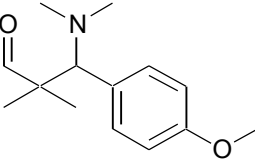
Die β -verzweigten Aldehyde können erfolgreich mit den carboxsäureestersubstituierten ternären Iminiumsalzen **25** und **38** aminoalkyliert werden. Es wird jetzt untersucht, ob sich die Aldehyde **36** bzw. **42** auch mit vorgeformten Iminiumsalzen **21** zu den β -Aminoaldehyden **49** umsetzen lassen.

Tabelle 5.10 Reaktion der Aldehyde **36** und **42** mit den Iminiumsalzen **21**

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	β -Aminoaldehyd	Ausb. [%] ^[a]
1	36a	 21a	 49a	80
2	36b	21a	 49b	90
3	36c	21a	 49c	65
4	42a	21a	 49d	83
5	42b	21a	 49e	93

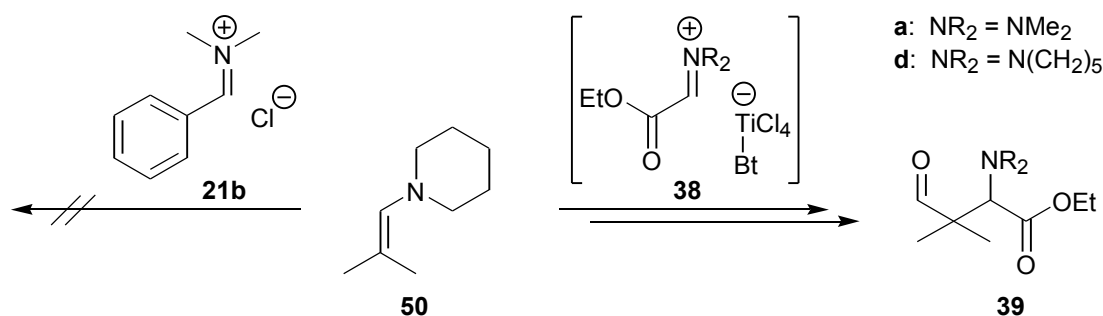
^[a] Nach AAV 12 (Kapitel 10.13) isoliertes Produkt.

Tabelle 5.10 Fortsetzung

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Aminoaldehyd	Ausb. [%] ^[a]
6	36a			— ^[b]
		21b	49f	
7	36a			— ^[b]
		21d	49g	

^[b] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das Produkt nicht nachgewiesen werden.

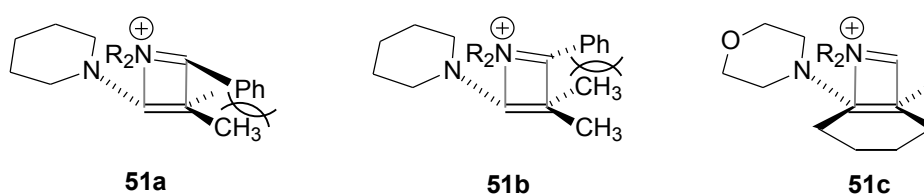
Die Aminomethylierung der Aldehyde **36** bzw. **42** mit dem Methyleniminiumsalz **21a** zu den α -Aminoaldehyden **49a** bis **49e** ist problemlos möglich (Tabelle 5.10, Nr. 1 bis 5). Die Produkte sind auch schon nach der klassischen Reaktionsführung hergestellt worden^[1-6]. Die Aminoalkylierung von **36a** zu den α -Aminoaldehyden **49f** und **49g** ist trotz Variation der Reaktionsbedingungen nicht möglich gewesen. Dies liegt sicherlich an der geringeren Reaktivität der Benzylideniminiumsalze im Vergleich zu den carboxsäureestersubstituierten Iminiumsalzen.

Schema 5.5 Aminoalkylierung des Enamins **50**

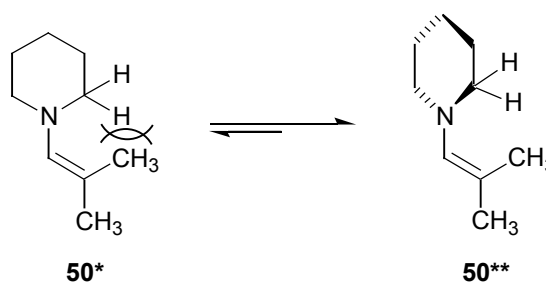
Die Enamine von unverzweigten Aldehyden **37** wurden von uns schon mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **21** erfolgreich aminoalkyliert^[71,77]. 1-(2-Methylprop-1-enyl)-piperidin (**50**) kann mit Iminiumsalz **38** zum α -Formyl- β -aminoaldehyd **39** aminoalkyliert werden. Die Ausbeuten sind dabei deutlich niedriger als bei der direk-

ten Aminoalkylierung des Aldehyds **36a**. Mit dem vorgeformten Iminiumsalz **21a** findet jedoch keine Reaktion statt (**Schema 5.5**).

Wenn der für die Aminoalkylierung von Enaminen mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen postulierte $[2s+2s]$ -Cycloadditionsmechanismus zugrunde gelegt wird, erkennt man, daß die Übergangszustände **51a** und **51b** auf Grund ekliptischer Wechselwirkungen sterisch sehr ungünstig sind^[77]. Dies erklärt, warum **50** nicht mit **21b** aminoalkyliert werden kann. Auch entsprechende tetrasubstituierte Enamine von Ketonen konnten nicht mit Iminiumsalzen **21** umgesetzt werden^[73].



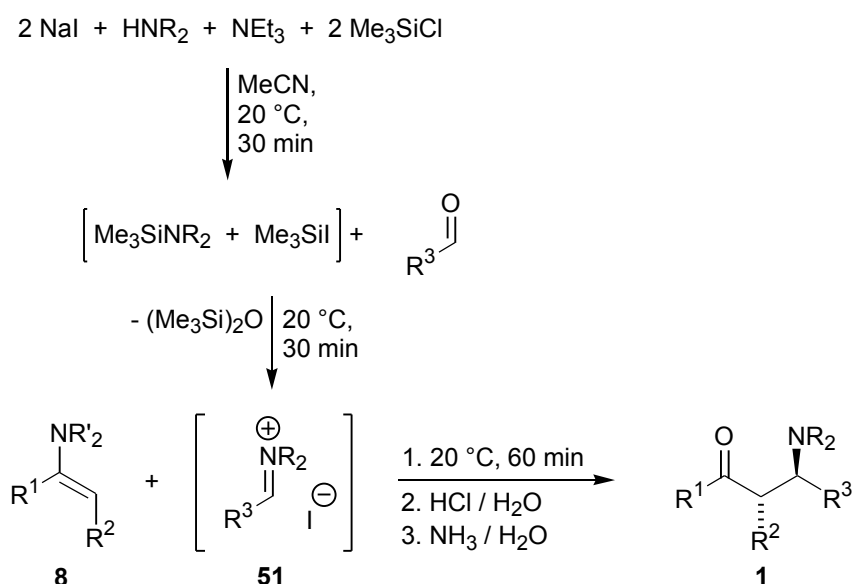
Solche tetrasubstituierten Enamine reagierten aber auch nicht mit dem Methyleneiminiumsalz **21a**, bei dem die Reaktion nicht durch ekliptische Wechselwirkungen im Übergangszustand **51c** behindert wird^[73]. Enamine sind jedoch nur dann gute Nucleophile^[122,123], wenn das freie Elektronenpaar des Stickstoffes mit dem π -Orbital der C-C-Doppelbindung überlappen kann. Dies wäre bei nicht oder nur wenig verdrillten Konformationen wie **50*** der Fall.



Enamine wie auch **50** liegen dagegen wegen einer starken sterischen Wechselwirkung zwischen der 2-Methylgruppe und dem Piperidinring vermutlich nahezu ausschließlich in verdrillten Konformationen **50**** vor^[122]. Wegen der geringeren Nucleophilie sind die Ausbeuten bei der Aminoalkylierung von **50** mit **38** niedriger als bei der direkten Aminoalkylierung des Aldehyds **36a**. Die Nucleophilie des Aldehyds **36a** ist also größer als die des Enamins **50**. Dies deutet darauf hin, daß die Aminoalkylierung des Enamins **50** nicht über einen $[2s+2s]$ -Cycloadditionsmechanismus sondern eher nach einem S_N2-artigen Mechanismus abläuft, der auch für die Aminoalkylierung der α -verzweigten Aldehyde angenommen werden kann.

5.4 Die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion

Aus sekundären Aminen oder deren Hydrochloriden lassen sich, NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelt, mit nicht enolisierbaren Aldehyden in fast quantitativer Ausbeute die tertiären Iminiumsalze **52** erhalten (**Schema 5.6**)^[74]. Diese silyloge Mannich-Reaktion ermöglicht die Aminoalkylierung von Enaminen, Iminen oder anderen Nucleophilen ohne Isolierung oder Reinigung der *in situ* generierten Iminiumsalze **52**. Wie bei den Benzotriazolaminalen können hier auch solche Amine eingesetzt werden, mit denen die Darstellung vorgeformter Iminiumsalze **21** nicht möglich ist^[73,74,79]. So können die Aminale nicht synthetisiert werden^[73,79], die beispielsweise zu den Iminiumsalzen **52c** und **52d** führen würden.



Schema 5.6 Sequentielle Eintopfreaktion zur Aminoalkylierung von Enaminen mit *in situ* gebildeten Iminiumsalzen **52**

Bei der Synthese der α -Aminoketone **1** ($\text{R}^3 = \text{Ar}$) mit Enaminen **8** hat sich die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion als hocheffiziente Methode zur Aminoalkylierung erwiesen (**Schema 5.6**). Mit milden Reaktionsbedingungen, kurzen Reaktionszeiten, hohen Ausbeuten und einer sehr guten Regio- und Diastereoselektivität verbindet diese sequentielle Eintopfreaktion die Einfachheit der klassischen Mannich-Reaktion mit den Vorteilen der modernen Iminiumsalzchemie. Mit Glyoxylsäureethylester (**23**) als Aldehyd-Komponente kann die silyloge Mannich-Reaktion auch für die Synthese von α -Amino- β -oxocarbonsäureethylestern **1** ($\text{R}^3 = \text{CO}_2\text{Et}$) eingesetzt werden^[85,86]. Dabei lassen sich sowohl Enamine als auch Ketone aminoalkylieren.

Die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion ist sicherlich gut für die Aminoalkylierung der α -verzweigten Aldehyde geeignet (**Tabelle 5.11**, Nr. 1 und 2). Die Versuche zeigen aber auch, daß die erzielten Ausbeuten unter denen liegen, die mit den Benzotriazolaminalen **31** erreicht worden sind. Auch unter diesen Reaktionsbedingungen konnten die α -Aminoaldehyde **49h** und **49i** (R³ = Ar) nicht isoliert werden (**Tabelle 5.11**, Nr. 3 und 4).

Tabelle 5.11 Die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion zur Aminoalkylierung von **36a**

Nr.	Aldehyd	Iminiumsalz	α -Formyl- β -amino-säureester	Ausb. [%] ^[a]
1	36a		39b	57
2	36a		39n	61
3	36a			— ^[b]
4	36a			— ^[b]

^[a] Nach AAV 13 (**Kapitel 10.14**) isoliertes Produkt.

^[b] Das eingesetzte Amin ist isoliert worden.

5.5 Charakterisierung der Produkte mittels NMR-Spektroskopie

5.5.1 Die β -Formyl- α -aminosäureester und deren Hydrochloride

Die eindeutige Identifizierung der Produkte ist problemlos durch die Auswertung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren möglich. Das zentrale Methin-Proton der α -Formyl- β -aminosäureester **39** und **43** liefert ein charakteristisches Singulett zwischen 3.19 ppm (**39j**) und 3.68 ppm (**39c**), bzw. um 4.00 ppm bei den Derivaten des 2-Phenyl-propinals **36c**. Das entsprechende Signal der Hydrochloride **47** erscheint grundsätzlich um ca. 1 ppm zu tieferem Feld verschoben. Damit lässt sich dieses Signal gut von dem der Methylen-Protonen aus der Estergruppe unterscheiden (zwischen 4.0 und 4.3 ppm). In den ^{13}C -NMR-Spektren liegt das charakteristische Signal der Methin-Kohlenstoffe zwischen 69.36 ppm (**39k**) und 74.18 ppm (**39b**). Die Hochfeldverschiebung des Methin-Kohlenstoff-Signales der Hydrochloride fällt mit 1 bis 3 ppm vergleichsweise gering aus.

Bei den Hydrochloriden ist die Verschiebung des Formyl-Kohlenstoff-Signales mit 3 bis 5 ppm zu höherem Feld deutlicher. Das Signal der Formyl-Kohlenstoffe der freien α -Formyl- β -aminosäureester liegt zwischen 202.18 ppm (**39h**) und 207.68 ppm (**43b**) und damit relativ weit tieffeldverschoben. In den ^1H -NMR-Spektren befindet sich das charakteristische Signal der Aldehyd-Protonen in dem Bereich, der für alkyl-substituierte Aldehyde zu erwarten ist (zwischen 9.4 und 9.9 ppm), und unterscheidet sich nicht deutlich von denen der Hydrochloride.

Aufgrund der stereogenen Zentren im Molekül sind CH_2 -Protonen diastereotop. Die Methylenprotonen der Estergruppe zeigen daher Kopplungen mit sich selbst und mit den Protonen der endständigen Methylgruppe. Anstelle eines Quartetts wird dann ein Dublett von einem Quartett beobachtet. Die Kopplungskonstante liegt bei den verschiedenen α -Formyl- β -aminosäureester zwischen 1.0 und 2.5 Hz. Wegen der niedrigen Kopplungskonstante ist in den 200 MHz-Spektren die Auflösung der Signale nicht immer ausreichend, um das Kopplungsmuster zu charakterisieren. Besonders bei den Hydrochloriden ist die Auflösung durchweg zu gering. In den ^{13}C -NMR-Spektren liegt das charakteristische Signal des Methylen-Kohlenstoffes der Estergruppe zwischen 60.3 und 61 ppm. Bei den Hydrochloriden sind die entsprechenden Signale grundsätzlich um ca. 3 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Bei den Hydrochloriden aus den Umsetzungen mit dem Bis-dimethylamino-essigsäureethylester (**24a**) kann eine Besonderheit in den ^{13}C -NMR-Spektren beobachtet werden. Das Signal für die Dimethylamin-Kohlenstoffatome von 2-Dimethylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester Hydrochlorid (**47a**) kann noch eindeutig iden-

tifiziert werden und ist im Vergleich zu dem des freien α -Formyl- β -aminosäureesters um ca. 9 ppm zu hohem Feld verschoben. Im Gegensatz dazu ist das Dimethylamin-Kohlenstoff-Signal der anderen Aldehyde soweit verbreitert, daß es nicht mehr im ^{13}C -NMR-Spektrum identifiziert werden kann. Die Zuordnung der Methyl-Protonen zum entsprechenden Signal in den ^1H -NMR-Spektren ist dagegen problemlos möglich. Die Resonanzlinien von ^{13}C -Atomen, die direkt mit einem Quadrupolkern wie Stickstoff verbunden sind, können deutlich verbreitert sein. Dieser Effekt beruht auf einer gerade ausgemittelten Spin,Spin-Kopplungskonstanten und wird durch den Mechanismus der Spin-Spin-Relaxation des ^{13}C -Kernes infolge skalarer Kopplung hervorgerufen^[124]. Auch bei an Bor gebundenen ^{13}C -Atomen kann beobachtet werden, daß ^{13}C -Signale im Rauschen untergehen.

Bei den β -Butyrolactonen **45** kann in den meisten Fällen ein AB-Signal für die diastereotopen Protonen der Methylengruppe im Lactonring identifiziert werden.

Auch für die Methylgruppen in den Produkten ausgehend von 2-Methylpropanal (**36a**) bewirkt das asymmetrische Zentrum die Nichtäquivalenz der beiden Gruppen. Dies kann häufig in den ^1H -NMR-Spektren und auch in den ^{13}C -NMR-Spektren beobachtet werden.

5.5.2 Aufklärung der relativen Konfiguration der 2-Phenylpropanal-Derivate

Die ^1H -NMR-Spektren der β -Amino-, β -dialkyl- β -butyrolactone **45f** und **45h** ermöglichen auf Grund der Phenylgruppe die Zuordnung der relativen Konfiguration der Diastereomeren.

Die Konformation ist im Lacton im Vergleich zum Hydrochlorid und den freien β -Formyl- β -aminosäureestern relativ starr. Durch die eingeschränkte Drehbarkeit zwischen C3 und C4 erhält man ein Modell des Moleküls, an dem die Wechselwirkung zwischen den funktionellen Gruppen abgeschätzt werden kann. Bei den freien β -Formyl- β -aminosäureestern und deren Hydrochloriden ist dies auf Grund der großen Anzahl denkbarer Konformere nicht möglich. In **Abbildung 5.2** ist je ein *syn*- und ein *anti*-konfiguriertes Diastereomer von **45f** abgebildet.

Bei dem *syn*-konfigurierten Diastereomer steht das Methin-Proton *trans* zur Phenylgruppe auf der entgegengesetzten Seite des Lactonringes. Die Dimethylaminogruppe liegt dabei fast in einer Ebene mit der Carbonylfunktion des β -Butyrolactones. Dies ist bei dem *anti*-konfigurierten Diastereomer nicht der Fall. Hier befindet sich nun das Methin-Proton *cis* zur Phenylgruppe auf der gleichen Seite des Lactonringes.

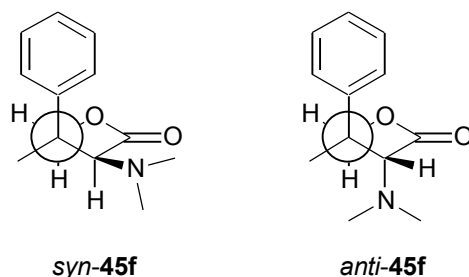


Abbildung 5.2 Je ein *syn*- und *anti*-Diastereomer von **45f**

In der **Tabelle 5.2** sind die chemischen Verschiebungen aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren für das Methin-Proton und die Protonen der Dimethylaminogruppe aufgeführt. Die Protonen der Piperidingruppe von **45h** können nicht den beiden Diastereomeren zugeordnet werden.

Tabelle 5.12 Chemische Verschiebung der Diastereomeren von **45f** und **45h**

	Anteil des Diastereomers	relative Konfiguration	(CHN) [ppm]	(N(CH ₃) ₂) [ppm]
45f	61	<i>syn</i>	3.36 (s)	2.07 (s)
45f'	39	<i>anti</i>	3.59 (s)	2.44 (s)
45h	85	<i>syn</i>	3.31 (s)	
45h'	15	<i>anti</i>	3.53 (s)	

Das *anti*-konfigurierte Diastereomer **45f'** zeigt bei der chemischen Verschiebung für die Methyl-Protonen einen Wert, der mit 2.44 ppm erfahrungsgemäß erwartet wird. Der Wert von 2.07 ppm des *syn*-konfigurierten Diastereomers **45f** bedeutet daher eine Hochfeldverschiebung. Die entsprechenden Methyl-Protonen sind im Molekül stärker abgeschirmt. Diese Abschirmung kommt durch den Einfluß der Phenylgruppe und der Carbonylfunktion, die fast in einer Ebene mit der Dimethylaminogruppe liegt (**Abbildung 5.2**), zustande. In der anderen Konfiguration steht die Dimethylaminogruppe *trans* zur Phenylgruppe, die deshalb keinen Einfluß haben kann.

Parallel dazu kann bei den Werten für die chemische Verschiebung des Methin-Protons eine Entschirmung in Falle der *anti*-konfigurierten Diastereomere **45f'** und **45h'** beobachtet werden. Einzig die Phenylgruppe kommt für diesen Einfluß in Betracht und daher kann dem Diastereomer, bei dem diese *cis* zum Methin-Proton steht

(**Abbildung 5.2**), die *anti*-Konfiguration zugewiesen werden. Dieser starke Einfluß kann nur bei den α -Amino-, β -dialkyl- γ -butyrolactonen **45f** und **45h** ausgehend von 2-Phenyl-propanal (**36c**) beobachtet werden.

Wenn die relative Konfiguration in den Lactonen auf diese Weise bestimmt ist, kann auch bei den Hydrochloriden **47b**, **47f** und **47i** diese Konfiguration den Diastereomeren zugeordnet werden. Damit ist dann auch die relative Konfiguration der freien α -Formyl- β -aminosäureester **39g**, **39h** und **39u** und der Aminodiole **48a** und **48c** bekannt. Wegen der gewählten Darstellung entspricht in diesen Fällen das Diastereomer mit der *anti*-Konfiguration bezüglich der Phenyl- und Aminogruppe dem *syn*-konfigurierten Lacton.

5.6 Möglichkeiten und Grenzen

Wir haben gezeigt, daß sowohl die Benzotriazolaminale **31** als auch die symmetrischen Aminale **24** sehr gut für die Aminoalkylierung von β -verzweigten Aldehyden eingesetzt werden können. Dabei hängt es von dem eingesetzten Aldehyd ab, welche Variante die bessere Ausbeute liefert bzw. die Umsetzung überhaupt ermöglicht. Die Hydrochloride der α -Formyl- β -aminosäureester **47** können dabei in guten bis sehr guten Ausbeuten analysenrein gewonnen werden. Auch 2-Methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propanal (**36d**) kann mit den Iminiumsalzen **25** umgesetzt werden. Das Beispiel des 2-Methyl-propanals (**36a**) hat gezeigt, daß bei sehr hydrolyseempfindlichen Hydrochloriden die direkte Darstellung der α -Formyl- β -aminosäureester **39** analysenrein in guten Ausbeuten und in einem Schritt möglich ist.

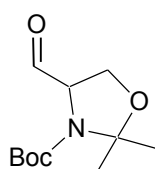
Besonders bemerkenswert ist die hoch diastereoselektive Bildung von **39h** und **39u** und der Hydrochloride **47f** und **47i** aus dem racemischen 2-Phenyl-propanal (**36c**). Die Gründe hierfür sind sicherlich auch in den chemischen und elektronischen Eigenschaften der Phenylgruppe zu suchen. Diese sterischen und stereoelektronischen Effekte wollen wir zukünftig noch eingehender untersuchen. Denkbar sind elektronenziehende bzw. -liefernde Substituenten am Phenylring und andere Alkylreste außer Methyl. Auch der mögliche Einfluß der Aminogruppe des Iminiumsalzes müßte berücksichtigt werden. Die Reduktion des nur diastereomerenangereicherten Dimethylamin-Derivates **47b** zum entsprechenden Lacton hat auch die Zuordnung der relativen Konfiguration ermöglicht (**Kapitel 5.5.2**).

Die α -Formyl- α -aminosäureester **39** und **43** sind nach unserem Wissen bisher in der Literatur mit zwei Ausnahmen nicht beschrieben worden. Nur der Trimethylsilylenol-ether des 2-Methyl-propanals **36a** wurde mit 2-Benzoylamino-2-brom-essig-säure-ethylester^[125] und 1-(1-Chlor-1-ethoxycarbonylmethyl)-2-pyrrolidon^[126,127] zu vergleichbaren Verbindungen umgesetzt. Dabei war der Trimethylsilylenol-ether jeweils als ein Beispiel unter mehreren Nucleophilen gewählt.

Auch bei den α -Amino-, α -dialkyl- α -butyrolactonen **45** finden sich in der Literatur nur einige wenige Beispiele, die jedoch anders dargestellt wurden und lediglich im Produkt mit den Derivaten des 2-Methyl-propanals **36a** vergleichbar sind^[128-133].

Unverzweigte Aldehyde **37** wurden von uns schon als Enamine mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **21** erfolgreich aminoalkyliert^[71,77]. Das Piperidin-Enamin von **36a** kann mit Iminiumsalz **38** zu den α -Formyl- α -aminosäureestern **39** aminoalkyliert werden. Die Ausbeuten sind dabei niedriger als bei der direkten Aminoalkylierung des Aldehyds **36a**. 1-(2-Methyl-propenyl)-piperidin (**50**) reagiert jedoch nicht mit dem vorgeformten Iminiumsalz **21a**.

Ein weiterer interessanter Aspekt bei der Aminoalkylierung der α -verzweigten Aldehyde ist sicherlich der Einsatz enantiomerenreiner Aldehyde. Erste Versuche mit dem Garner-Aldehyd **53** haben jedoch nicht zu den entsprechenden Produkten geführt. Es findet keine Reaktion statt und der Aldehyd **53** und die Hydrolyseprodukte des Iminiumsalzes **38** werden isoliert.

**53**

Möglicherweise bilden sich Aldehyd-Lewisäure-Komplexe, die die Reaktion mit dem Iminiumsalz verhindern. Die Reaktion von 2-Methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propanal (**36d**) mit den Benzotriazolaminalen **31** ist ebenfalls nicht möglich gewesen (**Tabelle 5.2**). Aber auch mit den Iminiumsalzen **25** aus den symmetrischen Aminen **24** kann **53** nicht zur Reaktion gebracht werden. Die Hydrochloride der Amine aus den Iminiumsalzen und der Aldehyd **53** werden isoliert, weil ebenfalls keine Reaktion stattfindet. Wie dieses Problem möglicherweise zu lösen ist, sollen zukünftige Untersuchungen zeigen.

6 Diastereoselektive Synthese von α -Amino-nitroalkanen

Viele Naturstoffe mit wertvollen biologischen Eigenschaften weisen eine 1,2-Diaminogruppe auf^[134-142]. Auch synthetische Diaminoderivate wurden in den letzten Jahren als Wirkstoffe in der Medizin eingesetzt^[143-145]. Beispielsweise werden 1,2-Diaminplatinkomplexe in der Chemotherapie als Antitumormittel erprobt, die als Ersatz für Cisplatin^[146] mit niedriger Toxizität und zur Umgehung von Arzneimittelresistenzen angewendet werden können^[147-154].

Bei 1,2-Diaminocyclohexanderivaten und cyclischen oder acyclischen strukturanalogen Verbindungen sind Opioideigenschaften als hochselektive μ -Agonisten beobachtet worden^[155,156]. Wie die pharmazeutische Aufklärung der drei Hauptopioide-rezeptoren μ , κ , und δ ergeben hat^[157,158], sollten hochselektive μ -Opioidagonisten geeignete Analgetika sein, die nicht mißbraucht werden können und nicht die Nebenwirkungen der μ -Agonisten wie Morphin haben^[159,160]. Die Diastereomere einiger 1,2-Diaminocyclohexanderivate zeigen auch eine selektive Wirkung auf die μ - und δ -Rezeptorbindungsstellen^[161-165] oder sind morphinähnliche Analgetika mit einer Affinität für den μ -Opioidrezeptor^[166].

Chirale, enantiomerenreine 1,2-Diamine und deren Derivate werden ebenfalls verstärkt in der stereoselektiven organischen Synthese eingesetzt. Besonders bei der katalytischen asymmetrischen Synthese werden die vicinalen Diamine als chirale Hilfsmittel oder als Metalliganden eingesetzt^[96]. Auch zur Racematspaltung sind symmetrische 1,2-Diamine wertvolle Verbindungen^[167,168]. Beispielsweise lassen sich racemische Aldehyde trennen^[169-171]. Die Bestimmung der Enantiomerenzusammensetzung chiraler Aldehyde ist ebenfalls möglich^[172,173].

Diese Anwendungen führten zur Entwicklung einer Vielzahl von Methoden für die Darstellung vicinaler Diamine^[96]. Die konjugierte Addition eines Stickstoff-Nucleophils an ein Nitroalkan liefert beispielsweise eine Verbindung, die als Vorstufe für 1,2-Diamine dienen kann. Viele Reagenzien ermöglichen es, die Nitrofunktion zum Amin zu reduzieren^[174-178]. Durch die Wahl geeigneter primärer oder sekundärer Amine, die sich zum freien Amin entschützen lassen, erhält man vicinale Diamine^[177-181].

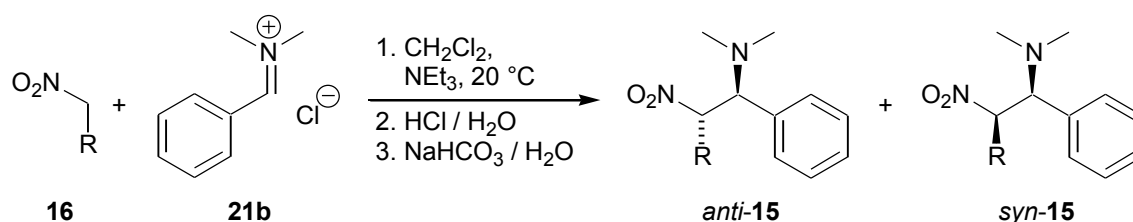
6.1 Synthese von 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkanen mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen

In der Literatur ist über die Mannich-Reaktion mit aliphatischen Nitroverbindungen als CH-acider Komponente seit der ersten Schilderung durch *Henry*^[27,28] häufig berichtet worden^[3,4,99,182,183]. Auch der Einsatz von Aminen zur Aminomethylierung wurde beschrieben^[184-187]. Nach unserem Wissen wird in der neueren Literatur jedoch nur eine Aminoalkylierung unter der klassischen Reaktionsführung formuliert^[188]. Vergleichbare Produkte werden durch die Addition einesamins an ein Nitroalkan^[189-192] oder eines Imins an ein Nitroalkan^[60,63] dargestellt. Auch die Reaktion von α -Amino- α -brom-essigsäureester mit Nitroalkanen führt zu solchen Produkten^[193,194].

Bislang sind jedoch nicht die von uns erfolgreich etablierten modernen Varianten der Mannich-Reaktion^[77] für die Aminoalkylierung von Nitroalkanen eingesetzt worden.

6.1.1 Darstellung von 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitroalkanen

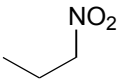
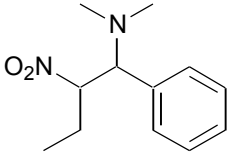

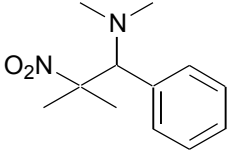
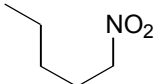
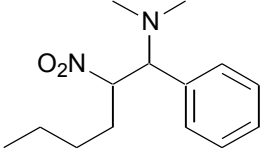
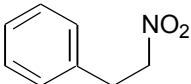
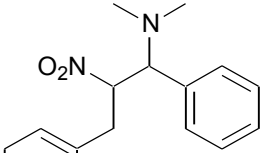
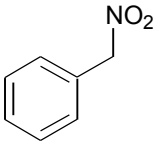
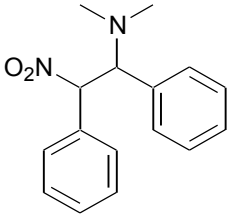
Zu Beginn der Untersuchungen werden die Nitroalkane **16** mit dem vorgeformten ternären Iminiumsalz **21b** umgesetzt. Die Aktivierung von **16** erfolgt dabei durch Deprotonierung mit Triethylamin (**Schema 6.1**). Die beiden arylsubstituierten Nitroverbindungen **16d** und **16e** erhält man durch die Reduktion von α -Nitrostyrol bzw. durch Umsetzung von Benzylbromid mit Silbernitrit (**Kapitel 10.4**). In der **Tabelle 6.1** sind die Resultate der Aminoalkylierungsreaktion zu den 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkanen **15** zusammengefasst. Nach der Aktivierung mit Triethylamin, lassen sich Nitroalkane **16** in guten bis sehr guten Ausbeuten zu den 1-Dimethylamino-1-benzyl-2-nitroalkanen **15** aminoalkylieren (**Tabelle 6.1**, Nr. 1, 3 und 4). Die Reaktion verläuft dabei unter diesen Bedingungen nicht diastereoselektiv (vergl. **Kapitel 6.1.3**) und die Diastereomere werden ungefähr in gleichen Mengen isoliert^[a].



Schema 6.1 Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** mit dem Iminiumsalz **21b**

^[a] Die Aufklärung der relativen Konfiguration der Produkte **15** wird in **Kapitel 6.2.2** beschrieben.

Tabelle 6.1 Synthese von **15** durch Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** mit **21b**

Nr.	Nitroalkan	Iminiumsalz	α -Amino-nitroalkan	Ausb. [%] ^[a]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[b,c]
1	 16a	21b	 15a	97	49 : 51
2	 16b	21b	 15b	— ^[d]	
3	 16c	21b	 15c	88	54 : 46
4	 16d	21b	 15d	81	49 : 51
5	 16e	21b	 15e	— ^[e]	

^[a] Nach AAV 14 (**Kapitel 10.15**) isoliertes Produkt.

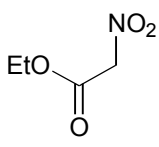
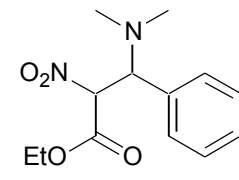
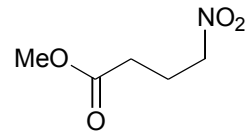
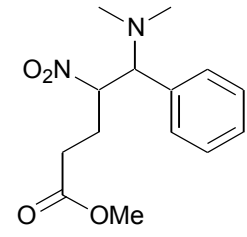
^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 6.2.2** beschrieben.

^[d] Durch ca. 4% **16a** im Edukt entsteht **15a** in Spuren.

^[e] In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren kann das Produkt nicht nachgewiesen werden.

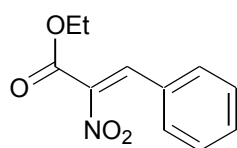
Tabelle 6.1 Fortsetzung

Nr.	Nitroalkan	Iminiumsalz	α -Amino-nitroalkan	Ausb. [%] ^[a]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[b,c]
6	 16f	21b	 15f	— ^[f]	
7	 16g	21b	 15g	— ^[g]	

^[f] Das Eliminierungsprodukt **54** ist in 87 % Ausb. aus der Salzsäurelösung extrahiert worden.

^[g] **15g** kann bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Probleme treten jedoch auf, wenn das α -Kohlenstoffatom nicht methyl- oder alkylsubstituiert ist. So reagiert α -Nitrotoluol (**16e**) mit **21b** nicht und wird bei der Aufarbeitung wieder isoliert (**Tabelle 6.1**, Nr. 5). Im Gegensatz dazu wird Nitroessigsäureethylester (**16f**) zuerst aminoalkyliert, aber in einer Folgereaktion entsteht das deaminierte Produkt **54** (**Tabelle 6.1**, Nr. 6).

**54**

54 wird aus der Salzsäurelösung in 87 % Ausbeute als Gemisch der Isomeren (60 : 40) isoliert (**Kapitel 10.15**). Die Erzeugung des stabilen delokalisierten π -Elektronensystems ist dabei der Grund für die leichte Eliminierbarkeit der Aminogruppe.

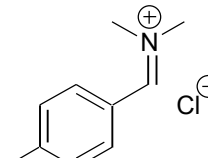
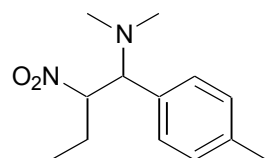
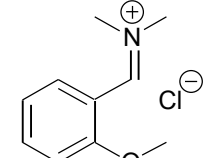
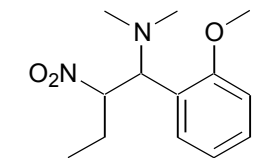
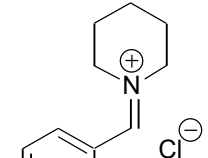
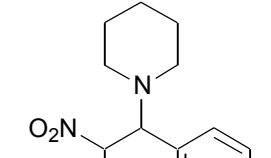
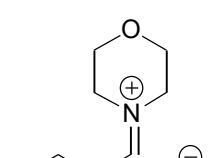
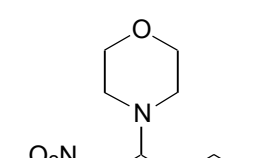
2-Nitropropan (**16b**) kann nicht aminoalkyliert werden. Weil das kommerziell erhältliche Edukt jedoch mit ca. 4 % 1-Nitropropan (**16a**) verunreinigt ist, bildet sich bei der Reaktion eine geringe Menge 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitrobutan (**15a**).

Der äquimolare Einsatz von Triethylamin zur Aktivierung der Nitroverbindungen **16** ist für die Reaktion unbedingt erforderlich. Der Einsatz von 0.1 Äquivalenten führt zu niedrigeren Ausbeuten und ohne Base findet die Aminoalkylierung nicht statt.

6.1.2 Variation der Iminiumsalsze

Die Substitution des Nitroalkans (R in **Schema 6.1**) hat einen großen Einfluß auf den Verlauf der Aminoalkylierung (**Tabelle 6.1**). Im Folgenden wird 1-Nitropropan (**16a**) mit verschiedenen Iminiumsalszen **21** unter den bereits angewendeten Reaktionsbedingungen umgesetzt.

Tabelle 6.2 Aminoalkylierung von **16** mit verschiedenen Iminiumsalszen **21**

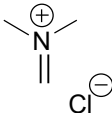
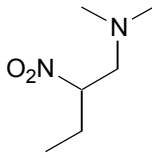
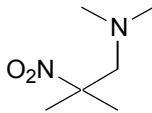
Nr.	Nitroalkan	Iminiumsalsz	α -Amino-nitroalkan	Ausb. [%] ^[a]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[b,c]
1	16a			83	52 : 48
		21c	15h		
2	16a			90	42 : 58
		21e	15i		
3	16a			93	48 : 52
		21g	15j		
4	16a			79	47 : 53
		21h	15k		

^[a] Nach AAV 14 (**Kapitel 10.15**) isoliertes Produkt.

^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] Die Aufklärung der relativen Konfiguration wird in **Kapitel 6.2.2** beschrieben.

Tabelle 6.2 Fortsetzung

Nr.	Nitroalkan	Iminiumsalz	α -Amino-nitroalkan	Ausb. [%] ^[a]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[b,c]
5	16a			78	
		21a	15l		
6	16b	21a		58	
			15m		

In guten bis sehr guten Ausbeuten verläuft auch die Aminoalkylierung von **16** mit den arylsubstituierten Iminiumsalzen **21c** und **21e**. Das Gleiche gilt ebenfalls für die Iminiumsalze **21g** und **21h** mit variiertem Aminogruppe (**Tabelle 6.2**, Nr. 1 bis 4). Das Iminiumsalz **21** hat also keinen Einfluß auf die Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** und auch anders substituierte Iminiumsalze können sicherlich problemlos eingesetzt werden. Die erfolgreiche Aminomethylierung von 2-Nitropropan (**16b**) mit **21a** (**Tabelle 6.2**, Nr.6) zeigt, daß die Aminoalkylierung von **16b** mit **21b** wahrscheinlich aus sterischen Gründen nicht erfolgreich verlaufen ist (**Tabelle 6.1**, Nr. 2).

6.1.3 Modifikation der Reaktionsbedingungen

Die 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** werden unter den verwendeten Bedingungen in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Gleichwohl soll der Einfluß des Lösemittels und der Temperatur auf die Aminoalkylierung der Nitroalkane untersucht werden. Die Wichtigkeit des Triethylamins in äquimolarer Menge ist bereits in **Kapitel 6.1.1** erwähnt worden (**Tabelle 6.3**, Nr. 2 und 3).

Besonders bemerkenswert ist der Durchbruch für die Diastereoselektivität der Aminoalkylierung von Nitroalkanen bei dieser Variation der Reaktionsbedingungen. Wird die Reaktion in Acetonitril unter Rückfluß durchgeführt, bildet sich das *anti*-konfigurierte 1-Phenyl-1-piperidin-1-yl-2-nitrobutan (**15j**) im Überschuß (**Tabelle 6.3**, Nr. 7 und 8, 50 % de)^[a]. Dabei ist zu beachten, daß eine längere Reaktionszeit die Dia-

^[a] Die Aufklärung der relativen Konfiguration der Produkte **15** wird in **Kapitel 6.2.2** beschrieben.

stereoselektivität nicht weiter beeinflußt, aber zu einer niedrigeren Ausbeute führt. Untersuchungen mit höhersiedenden Lösemittel werden in **Kapitel 6.2.1** beschrieben. Die Reaktion bei tiefen Temperaturen hat keinen Einfluß auf die Selektivität, führt aber zu niedrigeren Ausbeuten (**Tabelle 6.3**, Nr. 6). Bei 20 °C hat das Lösemittel keinen Einfluß auf die Diastereoselektivität der Reaktion (**Tabelle 6.3**, Nr. 1, 4 und 5). In THF verläuft die Aminoalkylierung jedoch in schlechterer Ausbeute.

Tabelle 6.3 Variation der Reaktionsbedingungen bei der Aminoalkylierung von **16a** mit dem Iminiumsalz **21g** zu **15j**

Nr.	NEt ₃ (Äqu.) ^[a]	Lösemittel	T [°C]	Zeit [h]	Ausb. [%] ^[b]	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^[c]
1	1.0	CH ₂ Cl ₂	20	15	93	48 : 52
2	0	CH ₂ Cl ₂	20	15	–	
3	0.1	CH ₂ Cl ₂	20	15	25	54 : 46
4	1.0	MeCN	20	15	91	49 : 51
5	1.0	THF	20	15	56	56 : 44
6	1.0	CH ₂ Cl ₂	- 80 → - 30	15	48	52 : 48
7	1.0	MeCN	82	4	86	75 : 25
8	1.0	MeCN	82	15	47	75 : 25

^[a] Äquivalente relativ zu **16a**.

^[b] Isoliertes Produkt.

^[c] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt worden.

Bei Alkylierungen und Acylierungen von Nitronaten bilden sich häufig die Sauerstoff-Derivate und die Nitroaldol- oder Henry-Reaktion verläuft um so schlechter, je mehr Substituenten an den zu verbindenden Kohlenstoffatomen sitzen. Durch α , β -Doppeldeprotonierung der Nitroalkane mit zwei Äquivalenten *n*-Butyllithium kann die Kohlenstoff-Nucleophilie drastisch erhöht werden^[195,198]. Die Henry-Reaktion verläuft im Allgemeinen unselektiv und ein Gemisch der Diastereomeren wird isoliert. Mit dem Einsatz der Dilithium-Derivate der Nitroalkane kann die Reaktion durch unterschiedliche Methoden der Durchführung stereochemisch kontrolliert werden^[196-198]. Eine Besonderheit ergibt sich für das 2-Phenyl-1-nitroethan (**16d**), da hier keine α , β -Doppeldeprotonierung stattfindet, sondern das α , β -Dianion gebildet wird^[199,200]. Für die Aminoalkylierung der Nitroalkane mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **21** ist der Einsatz von *n*-Butyllithium zur Aktivierung jedoch nicht erfolgreich. Die Um-

setzung von **16a** mit **21b** verläuft nur in 47 % Ausbeute, ohne Beeinflussung der Diastereoselektivität. Die Nitroalkane **16b** und **16e**, die mit Triethylamin nicht zur Reaktion gebracht werden können, reagieren auch unter diesen Bedingungen nicht. Die Aminoalkylierung des α , β -Dianions von 2-Phenyl-1-nitroethan (**16d**) führt überwiegend wie bei der Aktivierung mit Triethylamin zu **15d**. Nur als Nebenprodukt wird das entsprechende α -Amino-nitroalkan gebildet.

6.2 Betrachtungen zur Diastereoselektivität

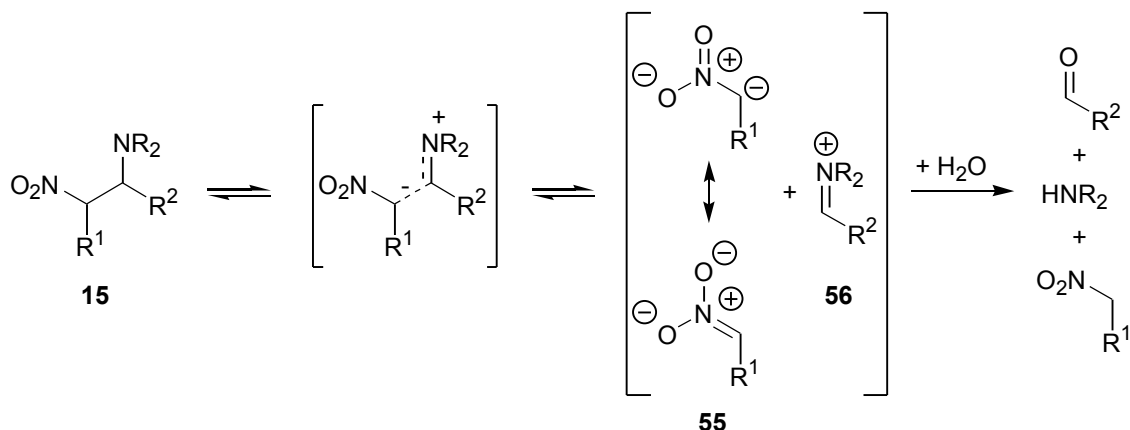
6.2.1 Einstellung des Gleichgewichtes

Bei der Addition von Aminen an 2-Nitro-1-phenylpropen wurde beobachtet, daß das primär gebildete *erythro*-Isomer ohne Isolation in die stabilere *threo*-Konfiguration übergeführt werden kann^[190,201]. Das *syn*-Isomer ist also das kinetisch kontrollierte Produkt, das in die thermodynamisch stabilere *anti*-Konfiguration gebracht wird.

Bei der Aminoalkylierung mit den vorgeformten ternären Iminiumsalzen stellt sich daher die Frage, ob die Reaktion unter Rückfluß direkt die Bildung des *anti*-konfigurierten Produktes begünstigt. Alternativ kann es auch möglich sein, daß sich das Verhältnis der Diastereomeren nach der Aminoalkylierung als Gleichgewicht einstellt.

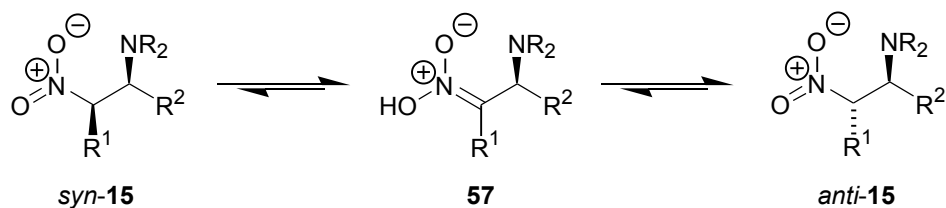
Zur Untersuchung dieses Sachverhaltes werden die zuvor hergestellten und isolierten Produkte **15a** und **15j** in abs. Acetonitril gelöst und vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösemittel entfernt und das Diastereomerenverhältnis erneut aus den ¹H-NMR-Spektren bestimmt. Bei 1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitrobutan (**15a**) liegt das *anti*-konfigurierte Isomer jetzt im Überschuß vor (79 : 21, 58 % de) und **15j** wird auch auf diese Weise mit 50 % de isoliert (75 : 25).

Wenn diese Isomerisierung über einen längeren Zeitraum durchgeführt wird, ändert sich das Diastereomerenverhältnis nicht weiter. Man beobachtet dabei jedoch die teilweise Zersetzung des Produktes. Da keine Aufreinigung stattfindet, ist das 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkan **15** dann mit Benzaldehyd verunreinigt. Erklärt werden kann dies als eine Fragmentierungsreaktion von **15**, die zum Iminiumion **56** und dem Nitronat-Anion **55** führt^[202]. Durch Spuren von Wasser wird das Iminiumion hydrolysiert und das Anion protoniert (**Schema 6.2**). Es findet also die Rückreaktion zur Bildung von **15** statt, bei der das Nitronat-Anion **55** durch Deprotonierung eines Nitroalkans mit Triethylamin generiert wird.



Schema 6.2 Fragmentierung der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15**

Die erzielte Diastereoselektivität ergibt sich nicht aus der direkten Lenkung der Aminoalkylierung. Auch nach der Bildung der aminoalkylierten Nitroalkane kann das thermodynamische Gleichgewicht der Diastereomeren eingestellt werden. Dies wird bei den 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkanen **15** durch die Nitrofunktion, die in verschiedenen mesomeren Grenzstrukturen vorliegen kann, möglich. Entscheidend ist jedoch die tautomere Form **57**, bei der das stereogene Zentrum am Nitro-Kohlenstoff epimerisiert (**Schema 6.3**). Über diese *aci*-Form des aminoalkylierten Nitroalkans kann das kinetisch begünstigte Produkt der Aminoalkylierung in das thermodynamisch stabilere Produkt übergeführt werden.



Schema 6.3 Mechanismus für die Einstellung des Gleichgewichtes zwischen den Diastereoisomeren *anti-15* und *syn-15*

Die isolierten Produkte **15** sind auch in anderen Lösemitteln bei höheren Temperaturen unter Rückfluß erhitzt worden. Es kann aber kein Einfluß auf das Gleichgewicht der Diastereomeren beobachtet werden. Die Bildung der Nebenprodukte durch die Fragmentierungsreaktion findet jedoch schon bei kürzeren Reaktionszeiten statt. Die Diastereoselektivität bei der Bildung der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** kann also entweder direkt bei der Aminoalkylierung oder auch später beeinflusst werden.

6.2.2 Zuordnung der relativen Konfiguration

Die Zuordnung der relativen Konfiguration der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** erfolgt einerseits wegen der literaturbekannten thermodynamischen Stabilität der *anti*-konfigurierten Produkte (**Kapitel 6.2.1**)^[190]. Darüber hinaus zeigen beide Diastereomere für das Dublett des Methin-Kohlenstoffatoms, das die Dialkylamino-Gruppe trägt, eine Kopplungskonstante von $J = 10.6$ Hz.

Daher kann von einer bevorzugten *anti*-Konformation bezüglich der Protonen, sowohl in der *anti*- als auch *syn*-Konfiguration, ausgegangen werden (**Abbildung 6.1**).

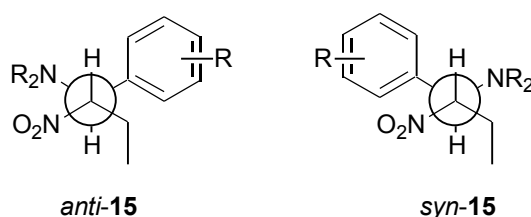


Abbildung 6.1 Bevorzugt vorkommende Konformere von *anti*-**15** und *syn*-**15**

Tabelle 6.4 Chemische Verschiebungen der Diastereomeren von **15**

	Anteil des Diastereomers	(CHN) [ppm]	J [Hz]	(CH ₂ CH ₃) [ppm]	relative Konfiguration
15a	79	4.02 (d)	11.4	0.84 (t)	<i>anti</i>
15a'	21	3.96 (d)	10.6	1.00 (t)	<i>syn</i>
15j	75	4.01 (d)	11.9	0.92 (t)	<i>anti</i>
15j'	25	4.00 (d)	10.6	1.07 (t)	<i>syn</i>
15h	52	3.90 (d)	11.4	0.80 (t)	<i>anti</i>
15h'	48	3.84 (d)	10.9	0.95 (t)	<i>syn</i>
15k	47	3.92 (d)	11.4	0.82 (t)	<i>anti</i>
15k'	53	3.87 (d)	10.6	0.96 (t)	<i>syn</i>

In **Tabelle 6.4** sind bestimmte chemische Verschiebungen beider Diastereomeren von synthetisierten α -Amino-nitroalkanen **15** aufgeführt. Auffällig ist die Hochfeldverschiebung der Methylprotonen der Alkankette bei den Überschußdiastereomeren von **15a** und **15j**. Die Phenylgruppe kann die Methylprotonen abschirmen und die beob-

achtete Verschiebung zu hohem Feld bewirken. Unter der Annahme, daß sowohl in der *anti*- als auch der *syn*-Konfiguration die *anti*-Konformation bevorzugt ist (**Abbildung 6.1**), kann die Phenylgruppe nur bei *anti*-**15** die Methylprotonen beeinflussen.

Auf diese Weise kann den Überschußdiastereomeren von **15a** und **15j** auf zwei unterschiedlichen Wegen die *anti*-Konfiguration zugewiesen werden. Aufgrund der deutlich unterschiedlichen chemischen Verschiebung der Methylprotonen der Diastereomeren und der Differenz der Kopplungskonstanten kann auch den Diastereomeren der anderen α -Amino-nitroalkane **15** die relative Konfiguration zugewiesen werden.

6.3 Umsetzung von Nitroalkanen mit *in situ* generierten ternären Iminiumsalzen

Die silyloge Mannich-Reaktion (**Schema 5.5**) kann ebenfalls zur Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** verwendet werden. 1-Phenyl-1-piperidin-1-yl-2-nitrobutan (**15j**) wird tatsächlich aus Piperidin, Benzaldehyd und 1-Nitropropan (**16a**) in 89 % Ausbeute NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelt gebildet.

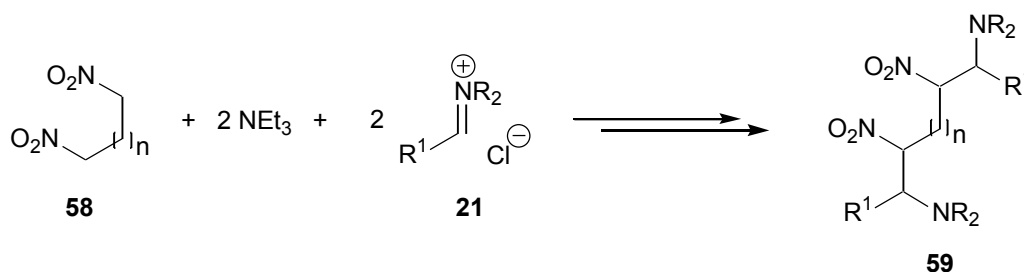
Bei der analogen Reaktion mit Dibenzylamin ist **16a** nicht aminoalkyliert worden und das Amin wird bei der Aufarbeitung wieder zurückgewonnen. 1-Dibenzylamino-1-phenyl-2-nitrobutan (**15n**) konnte auch nicht durch Aminoalkylierung mit dem *in situ* generierten Iminiumsalz aus dem Benzotriazolaminal **31h** synthetisiert werden. Auch hier erhält man bei der Aufarbeitung das Amin, das bei der Zersetzung des Iminiumsalzes entsteht. Die Gründe, warum die Umsetzungen mit Dibenzylamin nicht zum Produkt führen, müssen noch eingehender untersucht werden. Die Dibenzylamino-Gruppe ist interessant, weil durch anschließende Benzylgruppenspaltung das entschützte Amin zugänglich ist^[203-207]. Andere Aminogruppen bei den 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkanen **15** können jedoch auch problemlos in das freie, entschützte Amin übergeführt werden^[208-212].

Die Erwartung, die Nitroalkane **16** mit den *in situ* generierten carboxylat-substituierten Iminiumsalzen **25** oder **38** problemlos umsetzen zu können, hat sich nicht erfüllt. Die Reaktivität der estersubstituierten Iminiumsalze ist im Vergleich zu den arylsubstituierten zwar größer, aber auch bei Variation der Reaktionsbedingungen kann das gewünschte Produkt bislang nicht eindeutig nachgewiesen werden.

6.4 Möglichkeiten und Grenzen

Die Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** mit den vorgeformten Iminiumsalzen **21** ist problemlos in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich. Die Umsetzung weiterer Nitroalkane auch mit anderen Iminiumsalzen ist daher sicherlich ohne Schwierigkeiten möglich. Die relative Konfiguration der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** wird nicht durch die Art des Angriffs des Iminiumsalzes auf das Nitroalkan festgelegt. Vielmehr wird das Gleichgewicht der Diastereomeren über die tautomere *aci*-Form **57** des aminoalkylierten Nitroalkans beeinflusst. Dieses Gleichgewicht kann direkt während der Aminoalkylierungsreaktion zugunsten des thermodynamisch stabileren *anti*-konfigurierten Produktes verschoben werden. Aber auch nachträglich kann bei einem zuvor isolierten 1:1-Isomerengemisch das Gleichgewicht in Richtung des *anti*-Isomers beeinflusst werden. Dabei ist jedoch zu beachten, daß bei höheren Temperaturen die Fragmentierung von **15** zu den Edukten zunehmend in den Vordergrund treten kann.

Bei zukünftigen Untersuchungen sollen die Iminiumsalze und Nitroalkane breiter variiert werden, um die Möglichkeiten weiter auszuloten. Durch die zweifache Aminoalkylierung von Dinitroalkanen **58** könnten darüber hinaus attraktive Verbindungen synthetisiert werden (**Schema 6.4**). Die doppelt aminoalkylierten Produkte **59** ließen sich anschließend in Folgereaktionen zu weiteren Produkten umsetzen. Denkbar sind Dinitroalkane **58** ausgehend von Dihalogenalkanen ($n = 0, 1, 2 \dots$), die analog zur Darstellung von α -Nitrotoluol (**16e**, **Kapitel 10.4**) mit Silbernitrit umgesetzt werden^[213-215]. Aber auch durch Oxidation von Amininen^[216-219] oder Oximen^[220-224] können die Nitroalkane dargestellt werden. Andere Spacer zwischen den NO_2CH_2 -Gruppen scheinen ebenfalls möglich.

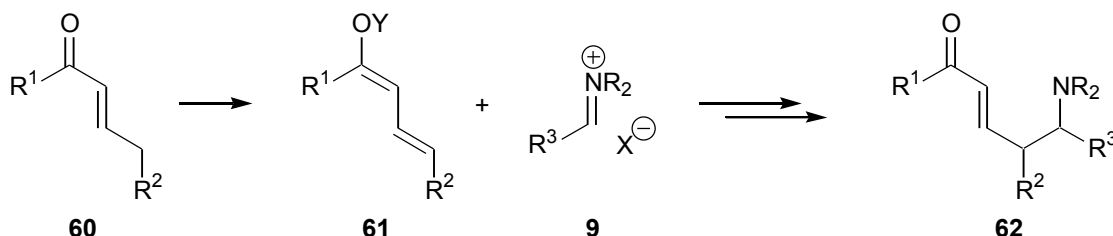


Schema 6.4 Aminoalkylierung von Dinitroalkanen **58** mit Iminiumsalzen **21**

7 Synthese von γ -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lactonen und γ -Arylidenbutenoliden

7.1 Die vinyloge Mannich-Reaktion

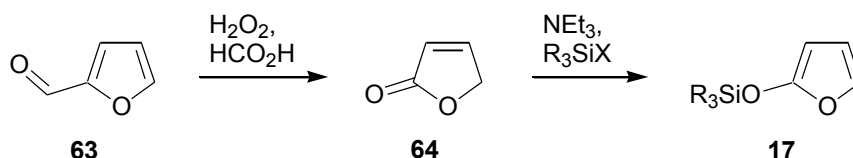
Wenn bei der Mannich-Reaktion γ -ungesättigte Carbonylverbindungen **60** eingesetzt werden, könnten γ -Aminoketone **62** synthetisiert werden (**Schema 7.1**). Analog zu den Enolaten, Enaminen oder Iminen als tautomere Enolform einer Carbonylverbindung werden auch γ -ungesättigte Carbonylverbindungen **60** vor der Aminoalkylierung in das entsprechende Dienol **61** übergeführt. Die γ -Aminocarbonyl-Struktureinheit in **62** erscheint nicht nur in einigen Naturstoffen, sondern ist auch als Synthesebaustein sehr interessant^[225-230].



Schema 7.1 Aminoalkylierung von γ -ungesättigten Carbonylverbindungen **60** mit ternären Iminiumsalzen **9** zu γ -Aminocarbonylverbindungen **62**

Beispielsweise wurden Vinylketon-Acetale (**61**, $\text{Y} = \text{SiR}'_3$, $\text{R}^1 = \text{OR}^4$) mit Imin-Lewis-säure-Komplexen, Nitronen oder cyclischen, heteroatom-stabilisierten Carbeniumionen alkyliert^[98]. Häufig sind diese Reaktionen jedoch nicht regioselektiv und eine Mischung aus α - und γ -alkyliertem Produkt entsteht. Eine wesentlich größere Bedeutung haben cyclische Dienole nicht nur bei Mannich-artigen^[98] sondern auch Aldol-artigen^[97] Reaktionen. Diese cyclischen Dienole wurden mit den schon erwähnten Elektrophilen regioselektiv umgesetzt.

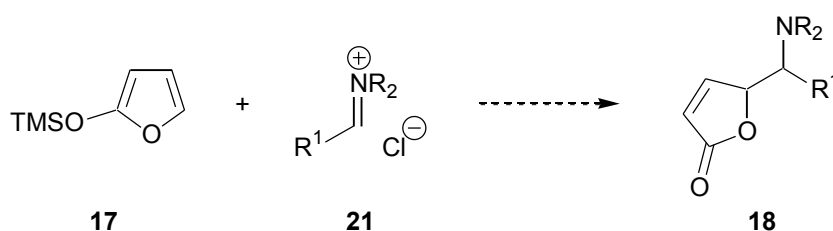
2-(Trialkylsiloxy)-furane **17** sind zum Beispiel stabile Derivate der tautomeren Enolform von 2-Oxo-2,5-dihydrofuran (**64**), das durch die Oxidation von Furfural (**63**) synthetisiert werden kann (**Schema 7.2**)^[231]. Darüber hinaus wurden auch intramolekulare vinyloge Mannich-Reaktionen beschrieben^[230,232,233].



Schema 7.2 Darstellung der 2-(Trialkylsiloxy)-furane **17**

7.2 Umsetzung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen

Für erste Versuche zur Aminoalkylierung von vinylogenen Systemen wird 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, TMSOF) mit vorgeformten ternären Iminiumsalzen **21** umgesetzt (**Schema 7.3**). Die Reaktion ist bei den Bedingungen durchgeführt worden, die auch erfolgreich für die Aminoalkylierung der Enamine und Imine eingesetzt werden^[71,72].



Schema 7.3 Aminoalkylierung von TMSOF (**17**) mit Iminiumsalz **21**

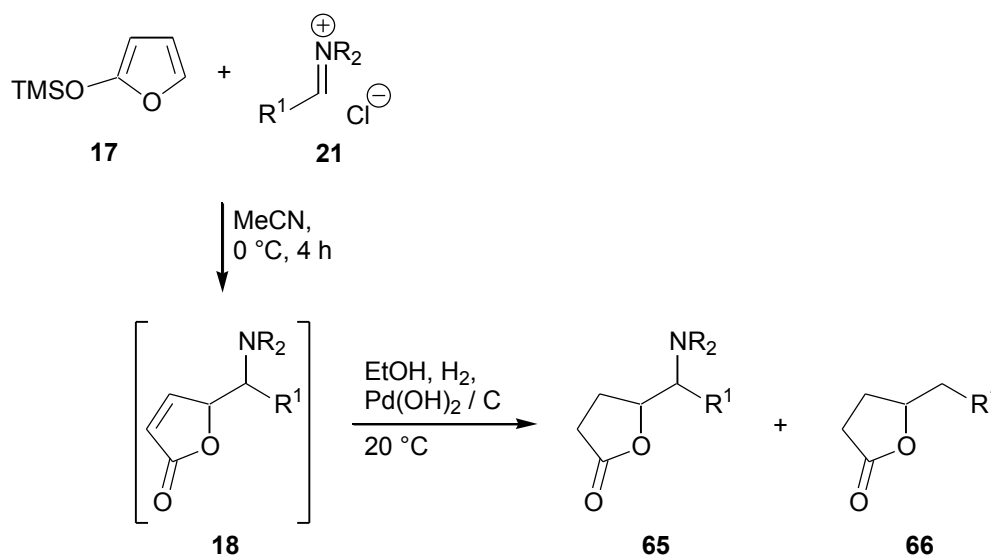
Nach der wäßrigen Aufarbeitung konnte **18** allerdings nur in Spuren nachgewiesen werden. Nach Variation der Reaktionsbedingungen stand fest, daß das γ -Amino-butenolid **18** durch Aminoalkylierung von **17** mit dem Iminiumsalz **21** primär gebildet wird. Während der Aufarbeitung eliminiert die Aminogruppe jedoch leicht und es entsteht das deaminierte Produkt (vergl. **Kapitel 7.2.2**). Auch ohne Aufarbeitung, wenn nach der Reaktionszeit nur das Lösemittel entfernt wird, kann **18** nicht isoliert werden, da die Erzeugung des stabilen delokalisierten γ -Elektronensystems bei der Eliminierung der Aminogruppe bei 20 °C relativ rasch abläuft.

7.2.1 Synthese der γ -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lactone

Wenn es gelingt, das γ -Amino-butenolid **18** nach dessen Herstellung gleich *in situ* weiter umzusetzen, wird die Isolierung entsprechender aminoalkylierter Produkte möglich sein. Dazu wird die Doppelbindung des 5-Aryliden-5H-furan-2-on-Ringes mit Wasserstoff in Gegenwart des *Pearlman*-Katalysators (20 % Pd(OH)₂ / C) hydriert. Dieser Katalysator erzielt auch bei niedrigen Temperaturen (20°C) und kurzen Reaktionszeiten hohe TON-Werte^[203,204]. Auf diese Weise soll sichergestellt werden, daß die Amin-Eliminierung nicht eintritt.

Die Vorversuche haben gezeigt, daß mit dem Iminiumsalz **21b** (NR₂ = Dimethylamin) die Eliminierung während der Reaktion vollständig abläuft. Unter Verwendung von

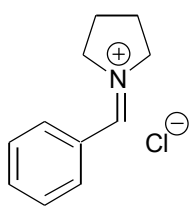
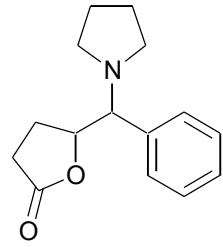
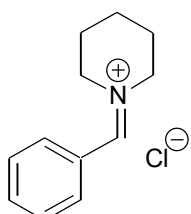
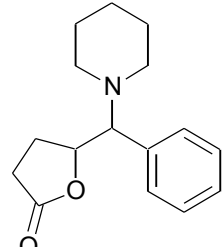
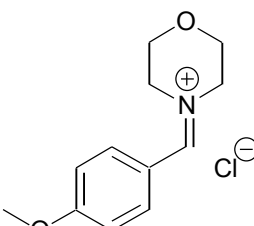
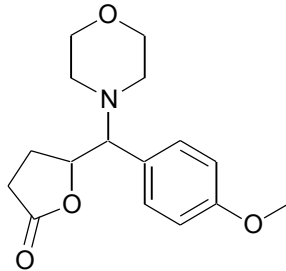
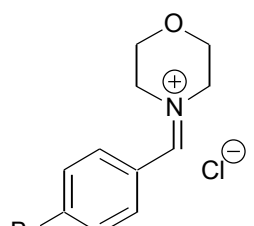
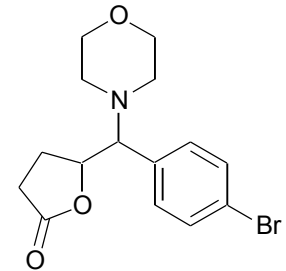
21g ($\text{NR}_2 = \text{Piperidin}$) kann die Bildung von **18** NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Deshalb werden für die folgenden Reaktionen Iminiumsalze **21** eingesetzt, die keine Dimethylamin-Gruppe tragen. Die Aminoalkylierung von **17** wird in Acetonitril durchgeführt. Anschließend wird das Lösemittel entfernt und der Rückstand für die Hydrierung in Ethanol aufgenommen. Neben dem gewünschten -(Dialkylamino-aryl-methyl)- -lacton **65** entsteht dabei in geringer Menge durch Hydrierung von deaminiertem Lacton **65** das -(Aryl-methyl)- -lacton **66** (**Schema 7.4**).



Schema 7.4 Darstellung der -(Dialkylamino-aryl-methyl)- -lactone **65** durch *in situ* Reduktion von **18** mit Wasserstoff und *Pearlman*-Katalysator

Die -(Dialkylamino-aryl-methyl)- -lactone **65** lassen sich hoch regioselektiv und in zufriedenstellenden Ausbeuten durch Aminoalkylierung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**) mit vorgeformten Iminiumsalzen **21** mittels anschließender Hydrierung darstellen. Die Produkte werden mit Diastereomerenüberschüssen größer 40 % gebildet (**Tabelle 7.1**, Nr. 2 bis 4). Nur **65a** wird mit einem schlechteren Diastereomerenverhältnis gebildet und auch die Ausbeute ist deutlich niedriger (**Tabelle 7.1**, Nr. 1). Es ist also möglich, das primär gebildete -Amino-butenolid **18** *in situ* weiter umzusetzen und so die Deaminierung weitestgehend zu verhindern.

Tabelle 7.1 Synthese der -(Dialkylamino-aryl-methyl)-lactone **65**

Nr.	Iminiumsalz	-(Dialkylamino-aryl-methyl)-lacton	Ausb. [%] ^[a]	Diastereomerenverhältnis ^[b]	65 : 66 ^[c]
1	 21f	 65a	38	60 : 40	90 : 10
2	 21g	 65b	54	70 : 30 ^[d]	87 : 13
3	 21i	 65c	57	72 : 28	90 : 10
4	 21j	 65d	53	74 : 26	— ^[e]

^[a] Nach AAV 15 (Kapitel 10.16) isoliertes Produkt.

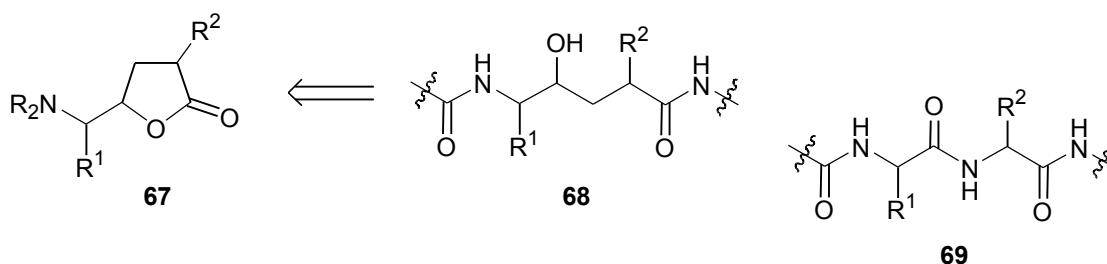
^[b] Das Diastereomerenverhältnis ist aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren bestimmt worden.

^[c] Verhältnis der isolierten Produkte nach Säulenchromatographie.

^[d] Das Diastereomerenverhältnis ist aus dem Rohprodukt bestimmt worden.

^[e] Die Bildung von **66c** ist nicht beobachtet worden.

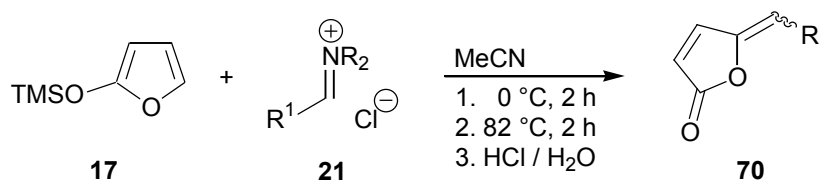
Die synthetisierten γ -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lactone **65** sind den γ -Lactonen **67** strukturell sehr ähnlich und können durch eine einfache Alkylierung in diese übergeführt werden (**Schema 7.5**)^[234-237]. Die γ -Lactone **67** werden in der Literatur als Zwischenstufe für die Darstellung von Hydroxyethylen-Dipeptid-Analoga **68** beschrieben und über 8 bis 9 Stufen enantioselektiv synthetisiert^[238-242]. Es handelt sich dabei um ein 5-Aminopentansäure-Derivat, bei dem die spaltbare Amid-Bindung eines Dipeptides **69** durch eine Hydroxyethylen-Gruppe ersetzt ist. Peptide mit diesen Hydroxyethylen-Dipeptid-Einheiten sind wirksame Aspartyl-Protease-Inhibitoren^[243-247].



Schema 7.5 Hydroxyethylen-Dipeptid-Analoga **68** aus γ -Lactonen **67**

7.2.2 Synthese von γ -Arylidenbutenoliden

γ -Arylidenbutenolide **70** sind eine wichtige Klasse organischer Komponenten, die in Naturstoffen und ähnlichen Verbindungen vorkommen und verschiedene biologische Aktivitäten zeigen^[248-253]. Deshalb ist es lohnend, die Amin-Eliminierung nach der Aminoalkylierung von **17** gezielt zur Synthese von **70** zu nutzen (**Schema 7.6**). Die Variation der Reaktionsbedingungen hat ergeben, daß die Deaminierung am besten durch die in **Schema 7.6** skizzierten Bedingungen erreicht wird.

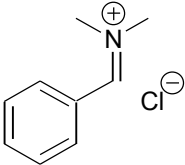
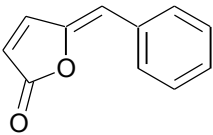
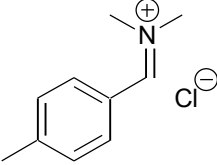
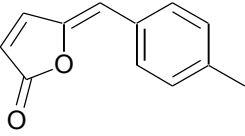
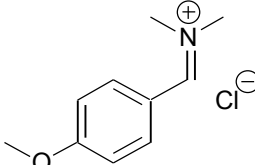
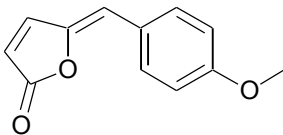
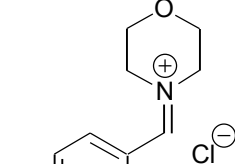
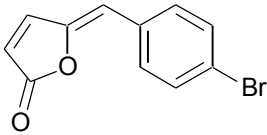


Schema 7.6 Darstellung der γ -Arylidenbutenolide **70**

Die 5-Aryliden-5*H*-furan-2-one **70** lassen sich in guten bis sehr guten Ausbeuten als Isomerengemisch isolieren (**Tabelle 7.2**). Die *Z*- und *E*-Isomere werden chromatographisch getrennt. Für die Darstellung von **70** sind Iminiumsalze **21** mit Dimethylamin-Rest bevorzugt eingesetzt worden, aber auch mit anders substituierten Imini-

umsalzen ist die Reaktion problemlos möglich (**Tabelle 7.2**, Nr. 4). Die Zuordnung der Stereochemie der Produkte erfolgt durch den Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **70a** und **70c** mit Literaturdaten^[248,253-257]. Die Absorption des exocyclischen olefinischen Protons ist für die *E*-Isomere zu tiefem Feld verschoben. Dies beruht auf dem entschirmenden Effekt des Lacton-Sauerstoffatoms. Die chemische Verschiebung dieser Protonen ist bei allen 5-Aryliden-5*H*-furan-2-onen **70** für die *E*-Isomere um ca. 0.75 ppm größer als die der *Z*-Isomere. Damit kann auch den Isomeren von **70b** und **70d** die Stereochemie zugeordnet werden.

Tabelle 7.2 Synthese der α -Arylidenbutenolide **70**

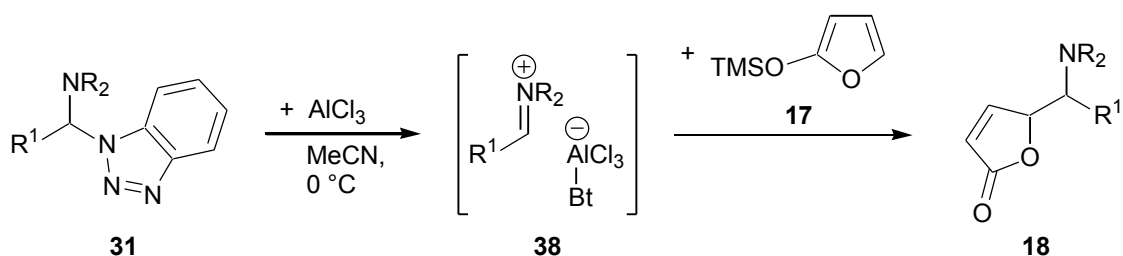
Nr.	Iminiumsalz	α -Arylidenbutenolid	Ausb. [%] ^[a]	Z : <i>E</i> ^[b]
1			91	66 : 34
	21b	70a		
2			75	78 : 22
	21c	70b		
3			69	80 : 20
	21d	70c		
4			72	83 : 17
	21j	70d		

^[a] Nach AAV 16 (**Kapitel 10.17**) isoliertes Produkt.^[b] Das *E* / *Z*-Diastereomerenverhältnis ist aus den ^1H -NMR-Spektren bestimmt worden.

Die erzielten Ausbeuten sind mit denen vergleichbar, die durch in der Literatur beschriebene Reaktionen erzielt werden. Häufig werden hier α -Arylidenbutenolide stereoselektiv durch Metall-katalysierte Cyclisierung von 2-Alken-4-in-carbonsäuren synthetisiert.

7.3 Umsetzung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan mit in situ generierten ternären Iminiumsalzen

Um die Variationsmöglichkeiten bei der vinylogenen Aminoalkylierung auszuloten, wird 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**) mit *in situ* generierten Iminiumsalzen **38** umgesetzt.



Schema 7.7 Umsetzung von TMSOF (**17**) mit *in situ* generierten Iminiumsalzen **38**

Durch Spaltung von **31h** kann die Dibenzylaminogruppe eingeführt werden. Dies ist über vorgeformte Iminiumsalze bislang nicht gelungen (**Kapitel 4.2.3** und **Kapitel 5.4**). Nach unseren Erfahrungen sind solche Mannich-Basen stabiler als andere und können auch chromatographisch ohne Amin-Eliminierung gereinigt werden^[85,86]. Bei der Aminoalkylierung von **17** mit **31h** wird 5-(Dibenzylamino-phenyl-methyl)-5H-furan-2-on (**18a**) isoliert und kann mehrere Wochen bei -30°C gelagert werden. Bei 20°C ist jedoch auch **18a** nicht stabil und es bildet sich schnell das deaminierte Produkt. Bei dem Versuch, auch hier die Doppelbindung zu hydrieren, konnte nicht das entsprechende α -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lacton **65** isoliert werden. Man erhält in 89 % Ausbeute das α -(Phenyl-methyl)- γ -lacton **66a** (**Abbildung 7.1**).

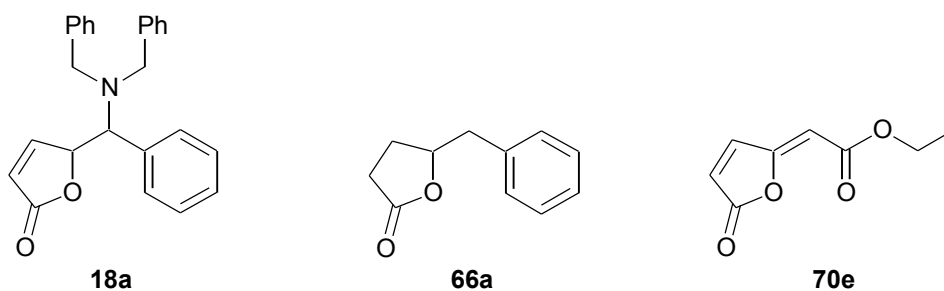


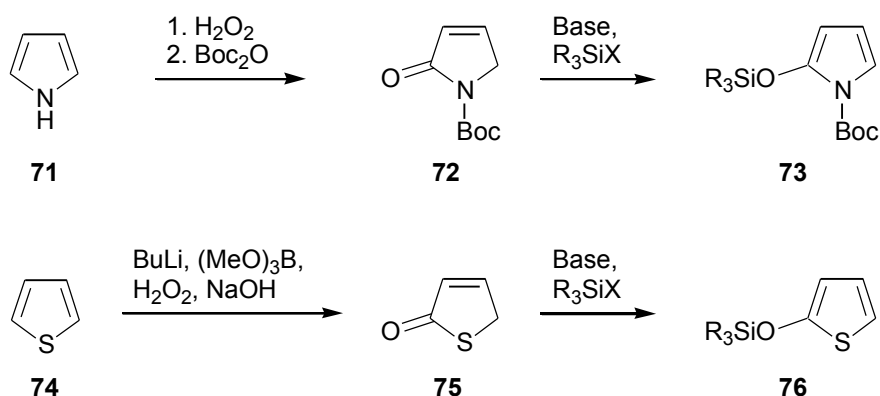
Abbildung 7.1 Produkte bei der Umsetzung von **17** mit Iminiumsalzen **38**

Mit den carboxylat-substituierten Iminiumsalzen (**38**, $R^1 = CO_2Et$) können die α -Amino-butenolide **18** nicht dargestellt werden. Wie bei den arylsubstituierten Produkten kann auch hier durch Eliminierung der Aminogruppe ein konjugiertes α -Elektronensystem gebildet werden. Deshalb wird, unabhängig von der Aminogruppe des eingesetzten Amins **31**, das deaminierte Produkt gebildet. (5-Oxo-5H-furan-2-yliden)-essigsäureethylester (**70e**) ist in 83 % Ausbeute als Isomerengemisch ($Z : E = 77 : 23$) isoliert worden (**Abbildung 7.1**).

7.4 Möglichkeiten und Grenzen

Wenn die α -Amino-butenolide **18** *in situ* weiter umgesetzt werden, können die entsprechenden hochregioselektiv aminoalkylierten Produkte isoliert werden. Abgesehen von der Hydrierung sind auch weitere Reaktionen denkbar, die unter milden Bedingungen die Doppelbindung von **18** funktionalisieren. Die Amin-Eliminierung kann darüber hinaus gezielt zur Darstellung der α -Arylidenbutenolide **70** genutzt werden.

Wir haben uns bei diesen Untersuchungen auf 2-(Trimethylsilyloxy)-furan **17** konzentriert. Darüber hinaus können in Zukunft auch andere cyclische Diene für die vinyloge Mannich-Reaktion eingesetzt werden. N-geschützte 2-(Trialkylsilyloxy)-pyrrole **73** oder 2-(Trialkylsilyloxy)-thiophene **76** lassen sich durch basenkatalysierte Enolisierung des ungesättigten Lactams **72** bzw. Thiolactons **75** mit anschließender Silylierung darstellen^[258-260].

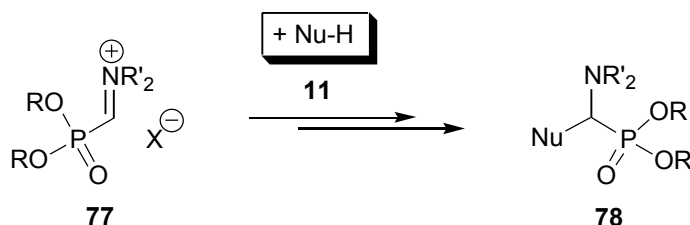


Schema 7.8 Weitere Silyloxy-Diene für die vinyloge Mannich-Reaktion

8 Iminiumsalze mit Phosphonsäureester-Rest

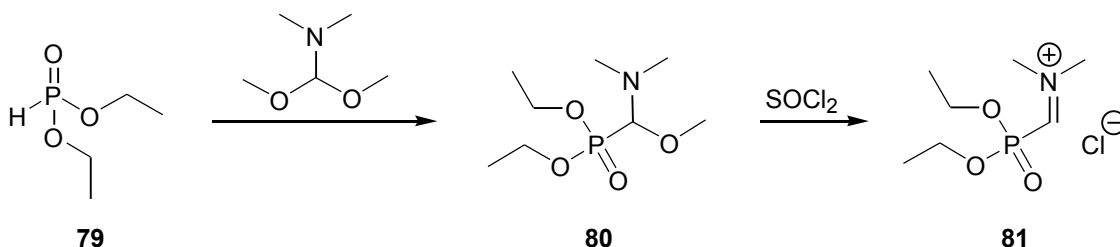
Für die Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen **11** zu den entsprechenden alkylierten Produkten **12** stehen mit den modernen Varianten der Mannich-Reaktion leistungsstarke Methoden zur Verfügung (**Schema 2.3**). Die eingesetzten Iminiumsalze **9** lassen sich in einigen Fällen vorher isolieren ($R^1 = \text{Alkyl}$ oder Aryl) oder generell *in situ* generieren. Die dabei verwendeten Amine und Aldehyde können in großem Umfang variiert werden. Der Einsatz des Glyoxylsäureethylesters (**23**) ermöglicht die Synthese von α -Aminosäureestern.

Phosphonsäuredialkylestersubstituierte Iminiumsalze **77** stellen eine interessante Erweiterung für die Aminoalkylierung dar (**Schema 8.1**).



Schema 8.1 Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen mit phosphonsäuredialkylestersubstituierten Iminiumsalzen **77**

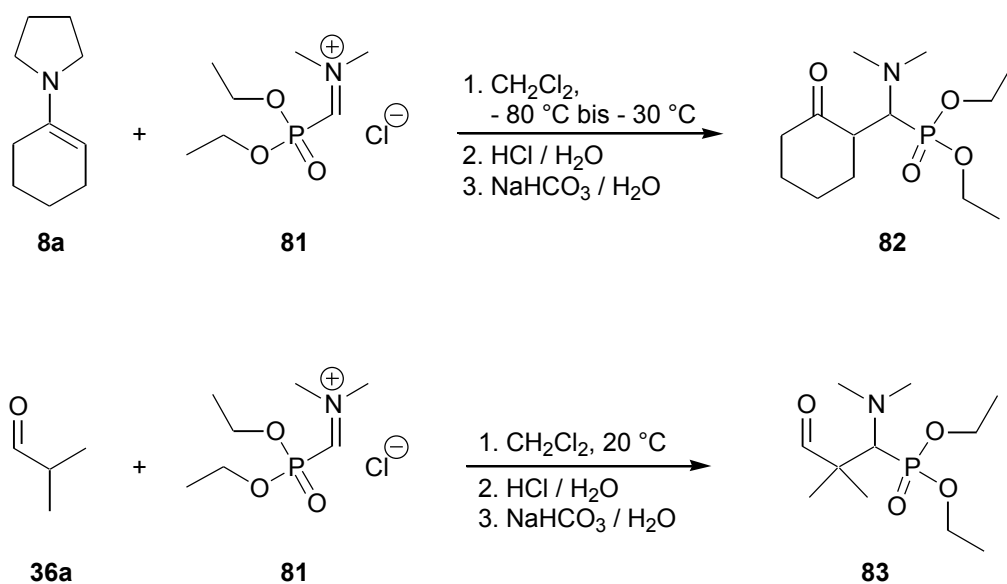
Groß untersuchte die Phosphono-Aminomethylierung verschiedener Nucleophile mit dem Phosphonsäurediethylester-dimethyl-ammonium-chlorid (**81**)^[261]. Phosphorsäurediethylester (**79**) wird in das N,O-Acetal **80** übergeführt und mit Thionylchlorid zum Iminiumsalz **81** gespalten (**Schema 8.2**)^[262].



Schema 8.2 Darstellung des phosphonsäureestersubstituierten Iminiumsalzes **81**

Als CH-acide Verbindungen wurden unterschiedlich substituierte Aryl-methyl-ketone eingesetzt. Die gebildeten α -Dimethylamino-alkanphosphonsäure-Derivate **78** waren jedoch nicht stabil und nach Dimethylamin-Eliminierung wurde das deaminierte Produkt isoliert. Natriumsalze von CH-aciden Verbindungen reagierten zu uneinheitlichen Produkten. Nur ausgehend von Butylmalonsäure-dimethylester bzw. -diethylester konnten die Produkte in geringer Ausbeute isoliert werden.

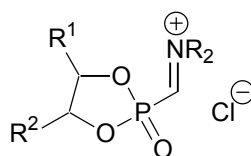
Über die Reaktion mit Enaminen oder den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Aldehyden existiert jedoch kein Bericht. Die Umsetzung von **81** mit Cyclohex-1-enylpyrrolidin (**8a**) und **36a** führt zu den phosphono-aminomethylierten Produkten **82** und **83** (Schema 8.3). 1-Dimethylamino-2-formyl-2-methyl-propyl-phosphonsäurediethylester (**83**) wird in 49 % Ausbeute isoliert und ist über einen längeren Zeitraum bei 20 °C stabil. Das in 42 % Ausbeute isolierte Produkt **82** zersetzt sich dagegen bei 20 °C relativ rasch. In den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Rohproduktes kann nur ein Diastereomer nachgewiesen werden. Nach unseren bisherigen Erfahrungen sollte es sich bei **82** um das *anti*-konfigurierte Produkt handeln.



Schema 8.3 Aminoalkylierung eines Enamins und Aldehydes mit Iminiumsalz **81**

Bei dem Versuch, **81** *in situ* zu generieren, wird das Acetal **80** nicht vollständig umgesetzt und bei der Aufarbeitung zusammen mit dem Produkt isoliert. Elektronenreiche Aromaten sind von uns auch schon erfolgreich mit dem Iminiumsalz **81** phosphono-aminomethyliert worden^[263].

Der spannende Aspekt bei der Aminoalkylierung mit dem phosphonsäuredialkylestersubstituierten Iminiumsalz **77** ist die Möglichkeit, chiral modifizierte Iminiumsalze **84** darzustellen.

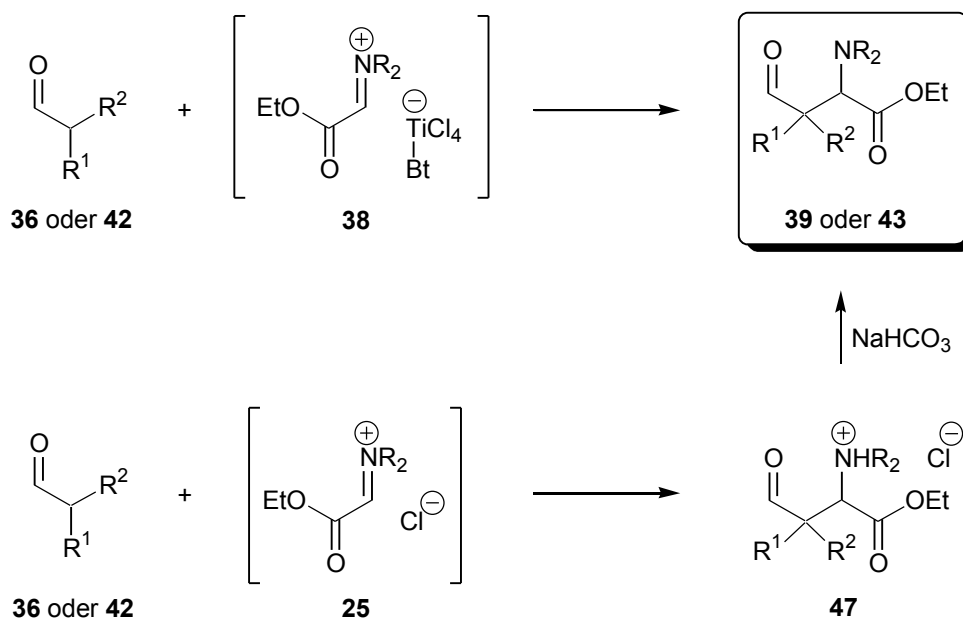
**84**

Künftig soll versucht werden, durch Umesterung von **79** mit einem chiralen Diol zu chiral modifizierten Iminiumsalzen **84** zu gelangen. Die Darstellung chiraler Phosphorsäuredialkylester **79** durch Kondensation eines chiralen Diols mit Phosphor-trichlorid sollte ebenfalls möglich sein^[264]. Für erste Versuche bietet sich (*2R,3R*)- oder (*2S,3S*)-2,3-Butandiol an, aber auch weitere chirale Diole sind denkbar.

9 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß moderne Varianten der Mannich-Reaktion eine leistungsstarke Methode zur Darstellung verschiedenster Substanzklassen sind. -Formyl- -aminosäureester und -Amino-, -dialkyl- -butyrolactone (**Kapitel 5**), -Amino-nitroalkane (**Kapitel 6**) und -(Dialkylamino-aryl-methyl)- -lactone und -Arylidenbutenolide (**Kapitel 7**) konnten auf diese Weise erfolgreich synthetisiert werden. Sämtliche Produkte zeichnen sich dadurch aus, daß sie durch Addition eines Nucleophils an ein Iminiumsalz gebildet werden. Es werden sowohl vorgeformte als auch *in situ* generierte Iminiumsalze verwendet.

Sowohl die Benzotriazolaminale **31** als auch die symmetrischen Aminale **24** konnten sehr gut für die Aminoalkylierung von -verzweigten Aldehyden eingesetzt werden (**Kapitel 5**). Die beiden Alternativmethoden zur Darstellung der identischen Iminiumkationen in den *in situ* generierten Iminiumsalzen **25** und **38** ermöglichen die Aminoalkylierung bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen (**Schema 9.1**). Welche Variante die bessere Ausbeute liefert bzw. die Umsetzung überhaupt ermöglicht, hängt von dem eingesetzten Aldehyd und dessen Nucleophilie ab.

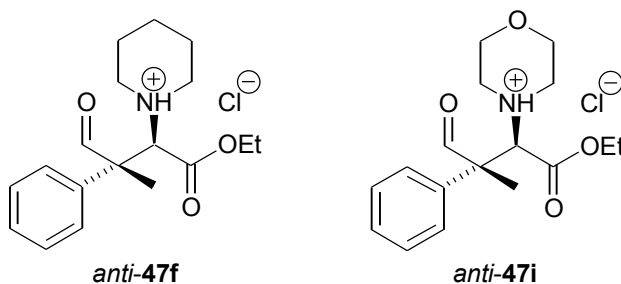


Schema 9.1 Synthese der -Formyl- -aminosäure-ester **39** und **43**

Mit den Benzotriazolaminalen **31** erhält man die α -Formyl- β -aminosäureester **39** und **43** analysenrein und in guten Ausbeuten (**Schema 9.1**). Die Untersuchungen haben allerdings auch ergeben, daß die Aminkomponente einen starken Einfluß auf die Ausbeute der Aminoalkylierungsreaktion hat. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß der sterische Anspruch und stereoelektronische Effekte der Substituenten α -verzweigter Aldehyde die Reaktion beeinflussen. Im Fall von **42b** ($R^1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{Bu}$) sorgt dieser Einfluß für insgesamt niedrigere Ausbeuten, **36c** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$) ist nur mit **31d** ($\text{NR}_2 = \text{Piperidin}$) erfolgreich umgesetzt worden und mit **36d** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3,4\text{-methylendioxyphenyl}$) findet keine Reaktion statt.

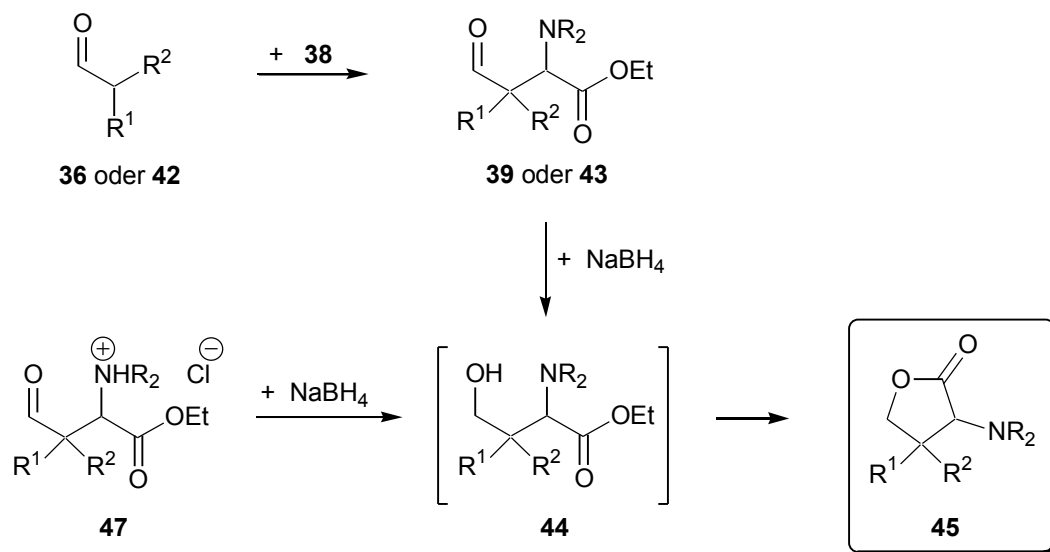
Die Hydrochloride der α -Formyl- β -aminosäureester **47** werden in guten bis sehr guten Ausbeuten analysenrein isoliert (**Schema 9.1**). Auch **36c** und **36d** können jetzt problemlos aminoalkyliert werden. Die freien α -Formyl- β -aminosäureester **39** oder **43** lassen sich unkompliziert und in überwiegend sehr guten Ausbeuten aus den Hydrochloriden freisetzen.

Besonders bemerkenswert ist die hoch diastereoselektive Bildung der α -Formyl- β -aminosäureester Hydrochloride *anti*-**47f** und *anti*-**47i** und der freien Mannich-Basen *anti*-**39h** und *anti*-**39u** aus dem racemischen 2-Phenyl-propanal (**36c**).



Die $\text{NaI}/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{NEt}_3$ -vermittelte Mannich-Reaktion ist ebenso gut für die Aminoalkylierung α -verzweigter Aldehyde geeignet, aber die Ausbeuten waren hier niedriger.

α -Amino-, α -dialkyl-, β -butyrolactone **45** sind sowohl durch *in situ* Reduktion der α -Formyl- β -Aminosäureester **39** oder **43** oder aus den Hydrochloriden **47** dargestellt worden (**Schema 9.2**). Die Reduktion kann einfach mit Natriumborhydrid in Ethanol durchgeführt werden. Die primär gebildeten α -Hydroxy- β -aminocarbonsäureester **44** reagieren weiter und die Verseifung des Esters mit anschließender Lactonisierung führt zu den Produkten **45**. Bei der Reduktion der Hydrochloride **47** dient ein Äquivalent des Reduktionsmittels zur Deprotonierung. Wenn größere Substanzmengen verwendet werden sollen, kann die Deprotonierung auch vor der eigentlichen Reaktion mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeführt werden.



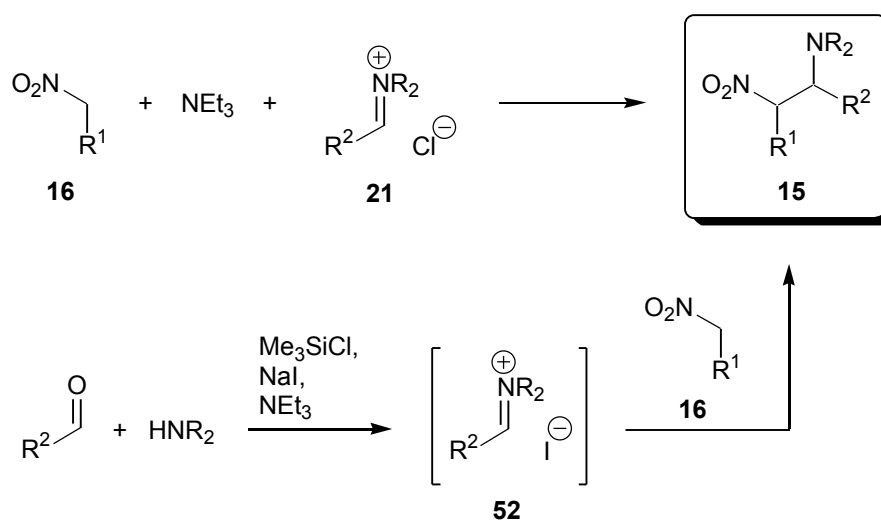
Schema 9.2 Darstellung der α -Amino-, α -dialkyl- γ -butyrolactone **45**

Wird die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt, kann in einem Schritt sowohl die Aldehydfunktion als auch die Esterfunktion in die Alkoholfunktion umgewandelt werden. Aus den Hydrochloriden **47** wurden so die entsprechenden Amino-diole **48** synthetisiert.

Unverzweigte Aldehyde **37** konnten nicht erfolgreich mit den Iminiumsalzen **25** oder **38** direkt umgesetzt werden. Solche Aldehyde wurden von uns aber schon als Enamine erfolgreich aminoalkyliert^[71,77].

-Formyl- γ -aminosäureester **39** oder **43** wurden nach unserem Wissen bisher in der Literatur zweimal erwähnt^[125-127], aber nicht systematisch untersucht. Auch bei den α -Amino-, α -dialkyl- γ -butyrolactonen **45** finden sich in der Literatur nur einige wenige Beispiele, die allerdings anders dargestellt wurden^[128-133]. Erstmalig konnten die -Formyl- γ -Aminosäureester **39** und **43** systematisch synthetisiert und untersucht werden. Die neuen Verbindungen werden im Rahmen einer Industriekooperation hinsichtlich ihrer Eignung als Zwischenstufe für die Synthese neuer Wirkstoffe getestet.

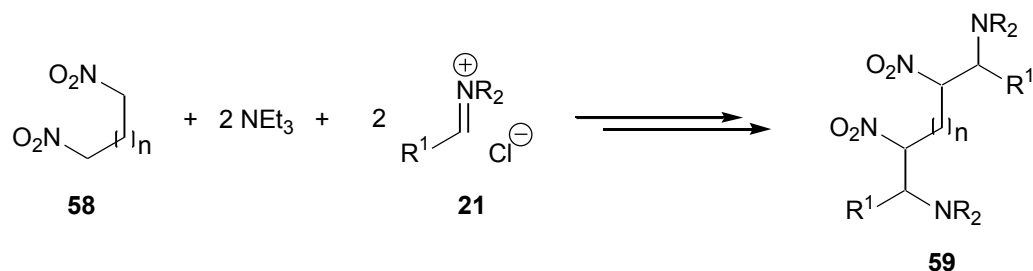
Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Darstellung von α -Amino-nitroalkanen beschrieben (**Kapitel 6**). Die Aminoalkylierung der basen-aktivierten Nitroalkane **16** mit den vorgeformten Iminiumsalzen **21** ist in guten bis sehr guten Ausbeuten möglich (**Schema 9.3**). Die 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** konnten dabei in diastereomerenangereicherter Form isoliert werden. Die relative Konfiguration der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane **15** wird dabei nicht durch die Art des Angriffs des Iminiumsalzes auf das Nitroalkan festgelegt. Vielmehr stellt sich das Verhältnis der Diastereomeren als Gleichgewicht über die tautomere *aci*-Form **57** des aminoalkylierten Nitroalkans nach der Alkylierung zugunsten des thermodynamisch stabileren *anti*-konfigurierten Produktes ein (**Schema 6.3**).



Schema 9.3 Synthese der α -Amino-nitroalkane **15**

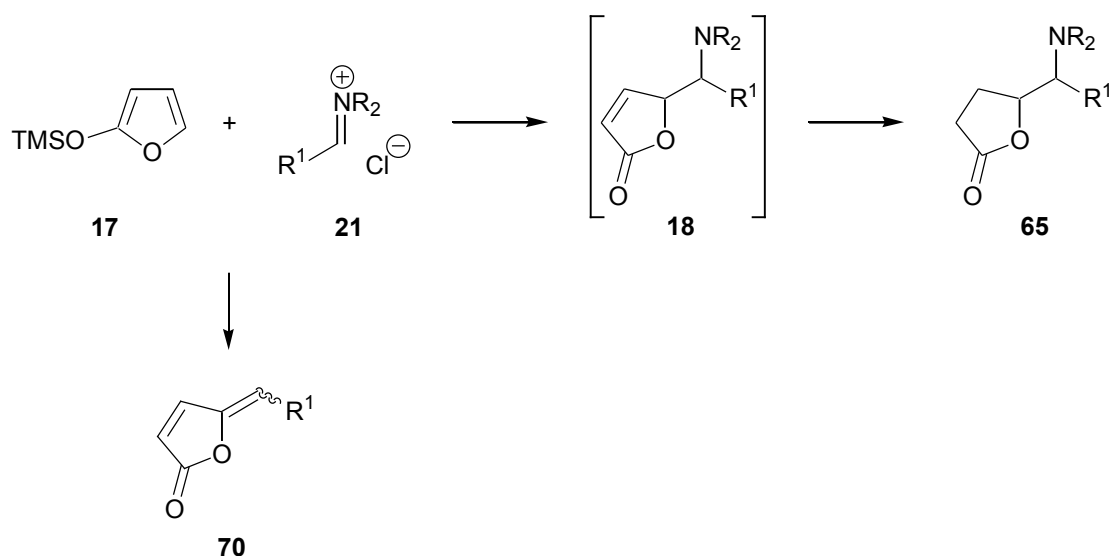
Die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion wurde ebenfalls zur Aminoalkylierung der Nitroalkane **16** angewendet (**Schema 9.3**). Die hierbei erzielten Ausbeuten sind etwa gleich hoch wie bei der Umsetzung mit den vorgeformten Iminiumsalzen **21**. Mit den *in situ* generierten carboxsäureestersubstituierten Iminiumsalzen **25** oder **38** konnten die α -Amino-nitroalkane **15** dagegen nicht isoliert werden.

Bei zukünftigen Untersuchungen sollen die Iminiumsalze und Nitroalkane breiter variiert werden, um die Möglichkeiten weiter auszuloten. Durch die zweifache Aminoalkylierung von Dinitroalkanen **58** könnten darüber hinaus attraktive Verbindungen synthetisiert werden (**Schema 6.4**).



Schema 9.4 Aminoalkylierung von Dinitroalkanen **58** mit Iminiumsalzen **21**

Bei der Umsetzung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**) mit vorgeformten Iminiumsalzen **21** konnte die primäre Bildung der α -Amino-butenolide **18** beobachtet werden (**Kapitel 7**). Durch Amin-Eliminierung unter den Reaktionsbedingungen entstehen die α -Arylidenbutenolide **70**, die auch gezielt dargestellt werden konnten (**Schema 9.5**). Dies ist interessant, da α -Arylidenbutenolide eine wichtige Klasse organischer Komponenten sind, die in Naturstoffen und ähnlichen Verbindungen vorkommen und verschiedene interessante biologische Aktivitäten zeigen^[248-253].



Schema 9.5 Darstellung der α -(Dialkylamino-arylmethyl)-lactone **65** und α -Arylidenbutenolide **70**

Darüber hinaus ist es gelungen, das primär gebildete α -Amino-butenolid **18** *in situ* weiter umzusetzen und so die Deaminierung weitestgehend zu verhindern. Die α -(Dialkylamino-aryl-methyl)-lactone **65** lassen sich hoch regioselektiv durch Aminoalkylierung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**) mit Iminiumsalzen **21** und anschließender Hydrierung darstellen (**Schema 9.5**).

Die Produkte werden mit Diastereomerenüberschüssen größer 40 % gebildet. Die -(Dialkylamino-aryl-methyl)-lactone **65** sind -Lactonen strukturell sehr ähnlich (**Schema 7.5**), die in der Literatur als Zwischenstufe für die Darstellung von Hydroxyethylen-Dipeptid-Analoga beschrieben werden^[234-242]. Abgesehen von der Hydrierung sind auch weitere Reaktionen denkbar, die unter milden Bedingungen die Doppelbindung von **18** funktionalisieren.

Wir haben uns bei diesen Untersuchungen auf 2-(Trimethylsiloxy)-furan **17** konzentriert. In der Literatur wird auch über den Einsatz anderer cyclischer Diene für vinyloge Reaktionen berichtet. N-geschützte 2-(Trialkylsiloxy)-pyrrole **73** oder 2-(Trialkylsiloxy)-thiophene **76** sollten zukünftig auch für die vinyloge Mannich-Reaktion eingesetzt werden können (**Abbildung 9.1**).

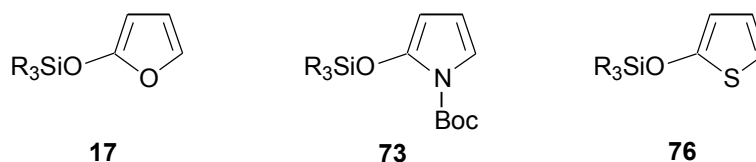
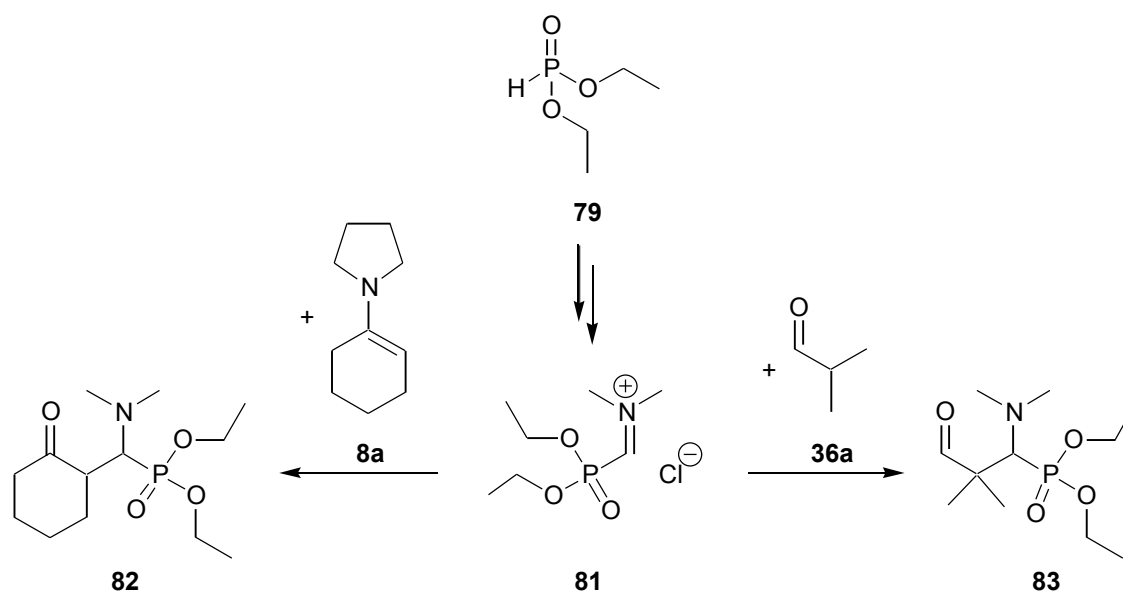


Abbildung 9.1 Weitere Silyloxy-Diene für die vinyloge Mannich-Reaktion

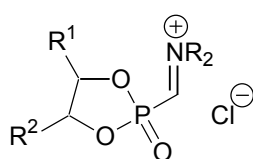
Mit den modernen Varianten der Mannich-Reaktion stehen für die Aminoalkylierung CH-acider Verbindungen leistungsstarke Methoden zur Verfügung. Die dabei verwendeten Iminiumsalze werden in einigen Fällen vorher isoliert ($R^1 = \text{Alkyl}$ oder Aryl) oder generell *in situ* generiert. Die eingesetzten Amine und Aldehyde können in großem Umfang variiert werden. Die Synthese von α -Aminosäureestern und deren Derivaten wird durch den Einsatz des Glyoxylsäureethylesters (**23**) ermöglicht.

Wir konnten an ausgewählten Beispielen zeigen, daß auch das phosphonsäure-diethylestersubstituierte Iminiumsalz **81** mit Enaminen und β -verzweigten Aldehyden umgesetzt werden kann (**Schema 9.6**). Das Aminoalkylierungsprodukt **83** ausgehend von 2-Methyl-propanal (**36a**) ist über einen längeren Zeitraum bei 20 °C stabil. Das Produkt **82** zersetzt sich dagegen bei 20 °C relativ rasch, da hier im Gegensatz zu **83** die Amin-Eliminierung eintreten kann. In den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren des Rohproduktes kann nur ein Diastereomer nachgewiesen werden. Nach unserer Erfahrung sollte es sich bei **82** um das *anti*-konfigurierte Produkt handeln^[71,77].



Schema 9.6 Phosphono-Aminomethylierung mit phosphonsäuredialkylestersubstituiertem Iminiumsalz **81**

Künftig soll versucht werden, durch Umesterung von **79** mit einem chiralen Diol zu chiral modifizierten Iminiumsalzen **84** zu gelangen. Die Darstellung chiraler Phosphorsäuredialkylester **79** durch Kondensation eines chiralen Diols mit Phosphortrichlorid sollte ebenfalls möglich sein^[264]. Aminoalkylierungen mit **84** laufen möglicherweise enantioselektiv ab.



84

Die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellten Synthesen zeigen, daß moderne Varianten der Mannich-Reaktion ein großes Potential für die Aminoalkylierung einer Vielzahl strukturell höchst unterschiedlicher Nucleophile besitzen. Die erfolgreichen Phosphono-Aminomethylierungen zeigen, daß ein Ende des Fortschritts auf diesem Forschungsgebiet nicht abzusehen ist. Gerade der variable Zugang zu enantiomerenreinen Mannich-Basen steckt trotz einiger wichtiger Erfolge noch in den Anfängen.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeines

Alle verwendeten Lösemittel wurden vor Gebrauch destilliert. Bei Petrolether wurde die Fraktion von 50-70 °C verwendet. Die Trocknung der Lösemittel erfolgte bei Bedarf nach literaturbekannten Verfahren^[265,266]. Abs. THF wurde über Kalium frisch destilliert und unter Argonatmosphäre entnommen.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel (Kieselgel 60 F₂₅₄, 0.2 mm) und Aluminiumoxid (Aluminiumoxid 60 F₂₅₄, neutral, Typ E, 0.2 mm) beschichtete Aluminium-Fertigfolien der Firma Merck eurolab GmbH verwendet. Die Detektion der Substanzen erfolgte mit Hilfe von UV-Licht ($\lambda = 254$ nm).

Die präparative Säulenchromatographie erfolgte an Kieselgel 60 (Korngröße: 0.063-0.200 mm) der Firma Macherey-Nagel GmbH & Co. KG bzw. Aluminiumoxid 90 (neutral, Aktivitätsstufe II-III, Korngröße: 0.063-0.200 mm) der Firma Merck eurolab GmbH als stationäre Phase. Die Zusammensetzung von Laufmittelgemischen ist in den Vorschriften angegeben.

Gaschromatographische Messungen erfolgten an einem Gerät 5890 Series II der Firma Hewlett Packard mit einer 25 m Kapillarsäule HP-1, Stickstoff als Trägergas und einem FID-Detektor (Temperaturprogramm: 100-250 °C, 10 °C/min).

Die Schmelzpunkte wurden in einer Schmelzpunktbestimmungsapparatur Modell SMP-20 der Firma Büchi in offenen Kapillaren bestimmt und sind nicht korrigiert.

Die Messung der IR-Spektren erfolgte an einem FT-IR Spektrometer Modell 510 P der Firma Nicolet. Dabei wurden Flüssigkeiten und Öle als Filme zwischen NaCl-Platten und Feststoffe als KBr-Presslinge vermessen.

Die Massenspektren wurden mit dem Gerät MAT 8230 der Firma Finnigan gemessen. Für die Aufnahme der GC/MS-Spektren diente ein MAT Magnum TM der Firma Finnigan.

Die Kernresonanzspektren (^1H - und ^{13}C -NMR) wurden mit dem FT-NMR-Spektrometer ARX 200 (200 bzw. 50 MHz) der Firma Bruker aufgenommen. Als Lösemittel diente CDCl_3 mit Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen beziehen sich auf die δ -Skala und sind in ppm angegeben. Die Multiplizitäten der Kohlenstoffatome wurden den zugehörigen DEPT-135-Spektren entnommen. Die Abkürzungen der Multiplizitäten lauten wie folgt:

- | | | |
|-----|------------|---------------------------------|
| (s) | Singulett | bzw. quartäres Kohlenstoffatom |
| (d) | Dublett | bzw. tertiäres Kohlenstoffatom |
| (t) | Triplett | bzw. sekundäres Kohlenstoffatom |
| (q) | Quartett | bzw. primäres Kohlenstoffatom |
| (m) | Multiplett | |

Die Elementaranalysen erfolgten mit einem Analysator Modell 2400 CHN der Firma Perkin Elmer

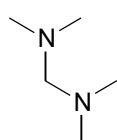
Die relative Konfiguration der stereogenen Zentren wird in der CIP-Nomenklatur angegeben. Aus Gründen der Übersichtlichkeit und des besseren Verständnisses wird auf die korrekte Einhaltung der CIP-Konventionen zur Abbildung von Molekülen in einigen Fällen verzichtet.

Einige Ausgangsverbindungen wurden auch von Praktikanten hergestellt, denen ich an dieser Stelle danken möchte.

10.2 Darstellung der Aminale^[37,79,80,84,99,100,109,113,262,267-270,273]

10.2.1 Darstellung von *N,N,N',N'*-Tetramethyl-methandiamin (20a)^[37]

Zu einer 35 %-igen wässrigen Formaldehydlösung (0.75 mol, 59.5 mL) wird langsam unter Eiskühlung und kräftigem Rühren eine 40 %-ige wässrige Dimethylaminlösung (1.5 mol, 187.9 mL) zugetropft. Anschließend rührt man die Mischung weitere 15 h bei 20 °C und sättigt danach die Lösung mit K₂CO₃. Hierbei kommt es zur Ausbildung zweier Phasen. Die obere Phase wird abgetrennt, über K₂CO₃ getrocknet und destilliert. Nach einem geringen Vorlauf erhält man das Aminoal als farblose, stechend riechende Flüssigkeit.



Ausb.: 73.2 g (96 %, Lit.^[37] Ausb.: 85 %).—

Sdp.: 82 °C (Lit.^[37] Sdp.: 81.5-83 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.15 (s, 12 H, N(CH₃)₂), 2.64 (s, 2 H, N-CH₂-N).

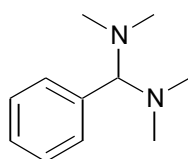
10.2.2 Darstellung der Bis-dialkylamino-phenyl-methane^[99,100,267-270]

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1)^[100]

Zu einer 40 %-igen wässrigen Dimethylaminlösung (0.4 mol, 50.1 mL) wird langsam unter kräftigem Rühren der entsprechende aromatische Aldehyd (0.2 mol) getropft. Danach rührt man weitere 15 h bei 20 °C. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit K₂CO₃ gesättigt und das Aminoal mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird im Ölpumpenvakuum fraktionierend destilliert, wobei der niedrig siedende Vorlauf verworfen wird.

N,N,N',N'-Tetramethylamino-phenyl-methan (20b)

Aus Benzaldehyd (0.2 mol, 20.4 mL).



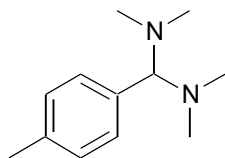
Ausb.: 27.0 g (76 %, Lit.^[100] Ausb.: 80 %), farblose Flüssigkeit.—

Sdp.: 63 °C / 1.8 mbar (Lit.^[100] Sdp.: 60 °C / 0.9 torr).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.14 (s, 12 H, N(CH₃)₂), 3.45 (s, 1 H, CH) 7.19-7.38 (m, 5 H, Ar-H).

***N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(4-methyl-phenyl)-methan (20c)**

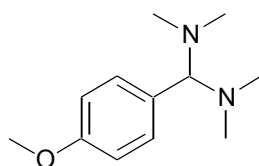
Aus 4-Methyl-benzaldehyd (0.05 mol, 5.9 mL) und Dimethylaminlösung (0.1 mol, 12.5 mL).



Ausb.: 8.1 g (84 %, Lit.^[267] Ausb.: 60 %), farblose Flüssigkeit.—
 Sdp.: 64 °C / 1.4 mbar (Lit.^[267] Sdp.: 60-65 °C / 1 torr).—
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.18 (s, 12 H, N(CH₃)₂),
 2.38 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.42 (s, 1 H, CH), 7.37 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz,
 Ar-H), 7.82 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H).

***N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(4-methoxy-phenyl)-methan (20d)**

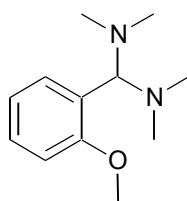
Aus 4-Methoxy-benzaldehyd (0.1 mol, 12.1 mL) und Dimethylaminlösung (0.2 mol, 25.1 mL).



Ausb.: 14.1 g (68 %, Lit.^[268] Ausb.: 33 %).—
 Sdp.: 133 °C / 0.9 mbar (Lit.^[268] Sdp.: 46.5 °C / 0.07 torr),
 farblose Flüssigkeit.—
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.18 (s, 12 H, N(CH₃)₂),
 3.40 (s, 1 H, CH), 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 7.04 (d, 2 H, *J* = 8.8
 Hz, Ar-H), 7.88 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ar-H).

***N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methan (20e)**

Aus 2-Methoxy-benzaldehyd (0.05 mol, 6.8 g) und Dimethylaminlösung (0.1 mol, 12.5 mL).



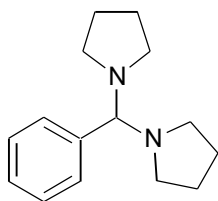
Ausb.: 7.4 g (71 %), farblose Flüssigkeit.—
 Sdp.: 133 °C / 0.9 mbar.—
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.16 (s, 12 H, N(CH₃)₂), 3.43
 (s, 1 H, CH), 3.82 (s, 3 H, OCH₃), 6.84-7.11 (m, 2 H, Ar-H), 7.69-
 7.88 (m, 2 H, Ar-H).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2)^[99]

Ein aromatischer Aldehyd (0.2 mol) wird in dem entsprechenden sekundären Amin (0.4 mol) gelöst und 15 h bei 20 °C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Dabei erstarrt die Mischung und das farblose Produkt wird aus Et₂O oder EtOH umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

Bis-pyrrolidin-1-yl-phenyl-methan (20f)

Aus Benzaldehyd (0.2 mol, 20.4 mL) und Pyrrolidin (0.4 mol, 33.0 mL).



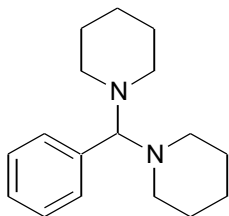
Ausb.: 28.4 g (63 %).—

Smp.: 37 °C / Et₂O (Lit.^[269] Smp.: 40-41 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.67-1.75 (m, 8 H, N(CH₂)₄), 2.38-2.56 (m, 8 H, N(CH₂)₄), 3.90 (s, 1 H, CH) 7.24-7.32 (m, 5 H, Ar-H).

Bis-piperidin-1-yl-phenyl-methan (20g)

Aus Benzaldehyd (0.2 mol, 20.4 mL) und Piperidin (0.4 mol, 39.4 mL).



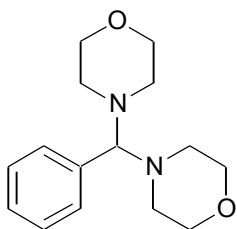
Ausb.: 44.4 g (86 %).—

Smp.: 80 °C / Et₂O (Lit.^[269] Smp.: 80-81 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.34-1.44 (m, 4 H, N(CH₂)₅), 1.49-1.59 (m, 8 H, N(CH₂)₅), 2.34-2.37 (m, 8 H, N(CH₂)₅), 3.57 (s, 1 H, CH) 7.21-7.36 (m, 5 H, Ar-H).

Bis-morpholin-4-yl-phenyl-methan (20h)

Aus Benzaldehyd (0.2 mol, 20.4 mL) und Morpholin (0.4 mol, 34.8 mL).



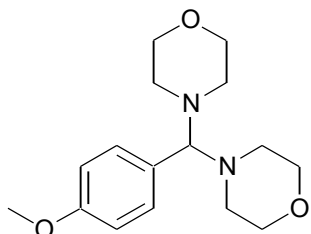
Ausb.: 37.0 g (71 %, Lit.^[99] Ausb.: 77 %).—

Smp.: 102 °C / Et₂O (Lit.^[99] Smp.: 101 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.38-2.50 (m, 8 H, CH₂-N-CH₂), 3.58-3.74 (m, 9 H, CH₂-O-CH₂, CH), 7.18-7.38 (m, 5 H, Ar-H).

Bis-morpholin-4-yl-(4-methoxy-phenyl)-methan (20i)

Aus 4-Methoxy-benzaldehyd (0.05 mol, 6.1 mL) und Morpholin (0.1 mol, 8.7 mL).



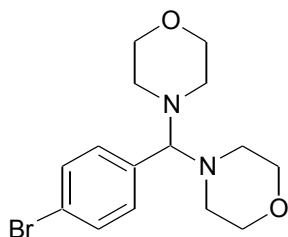
Ausb.: 11.8 g (81 %).—

Smp.: 119 °C (Lit.^[269] Smp.: 119 - 120 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.25-2.47 (m, 8 H, CH₂-N-CH₂), 3.56-3.73 (m, 9 H, CH₂-O-CH₂, CH), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 6.88 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, Ar-H), 7.19 (d, 2 H, *J* = 8.6 Hz, Ar-H).

Bis-morpholin-4-yl-(4-brom-phenyl)-methan (20j)

Aus 4-Brom-benzaldehyd (0.03 mol, 5.6 g) und Morpholin (0.08 mol, 7.0 mL).



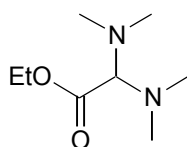
Ausb.: 11.2 g (99 %, Lit.^[270] Ausb.: 99 %).—

Smp.: 135 °C (Lit.^[270] Smp.: 135.8 °C).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.34-2.54 (m, 8 H, CH₂-N-CH₂), 3.62-3.78 (m, 9 H, CH₂-O-CH₂, CH), 7.11 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H), 7.52 (d, 2 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H).

10.2.3 Darstellung der Bis-dialkylamino-essigsäureethylester^[79,84]**Bis-dimethylamino-essigsäureethylester (24a)**

Eine 50 %-ige Lösung des Glyoxylsäureethylesters in Toluol (0.2 mol, 39.6 mL) wird mit Toluol (150 mL) verdünnt und für ca. 1 h bei 65 °C gerührt. Bei dieser Temperatur versetzt man die Lösung mit trockenem Dimethylamin Hydrochlorid (0.42 mol, 34.2 g) und tropft möglichst langsam Triethylamin (0.42 mol, 58.3 mL) in Toluol (50 mL) zu. Die Lösung wird weitere 3 h bei 60 °C gerührt und dabei mehrfach mit trockenem MgSO₄ versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Nachdem der Reaktionsansatz abgekühlt ist, wird filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Während der gesamten Reaktion sollte die Temperatur nicht über 70 °C ansteigen. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung für die folgenden Reaktionen verwendet werden.



Ausb.: 21.6 g (62 %, Lit.^[84] Ausb.: 80 %), orangefarbenes Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.20 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.17 (s, 12 H, N(CH₃)₂), 3.00 (s, 1 H, CH), 4.13 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃).—

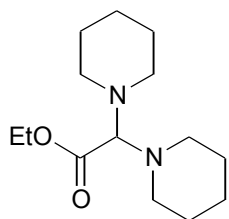
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.98 (q, CH₂CH₃), 41.02 (q, N(CH₃)₂), 60.35 (t, CH₂CH₃), 87.64 (d, CH), 168.98 (s, C=O).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3)^[84]

Ein Gemisch aus einer 50 %-igen Lösung von Glyoxylsäureethylester in Toluol (0.1 mol, 19.8 mL) und Toluol (50 mL) wird für 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend tropft man langsam das sekundäre Amin (0.2 mol) zu und rührt weitere 3 h bei dieser Temperatur. Die Lösung wird portionsweise mit MgSO₄ versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Der Reaktionsansatz wird filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt kann ohne Aufreinigung zur Weiterreaktion eingesetzt werden.

Bis-piperidin-1-yl-essigsäureethylester (24b)

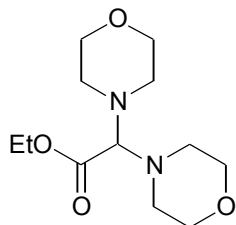
Aus Piperidin (0.2 mol, 19.7 mL).

Ausb.: 22.9 g (90 %, Lit.^[84] Ausb.: 89 %), farbloses Öl.—¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.42-1.59 (m, 12 H, N(CH₂)₅), 2.44-2.60 (m, 8 H, CH₂-N-CH₂), 3.27 (s, 1 H, CH), 4.23 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃).—¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.12 (q, CH₂CH₃), 25.49, 26.34 (t, (CH₂)₅), 50.51 (t, CH₂-N-CH₂), 60.25 (t, CH₂CH₃), 88.05

(d, CH), 169.44 (s, C=O).

Bis-morpholin-4-yl-essigsäureethylester (24c)

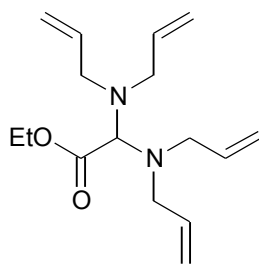
Aus Morpholin (0.2 mol, 17.4 mL).

Ausb.: 20.7 g (80 %, Lit.^[84] Ausb.: 83 %), farblose Kristalle.—

Smp.: 61-64 °C (zers.).—

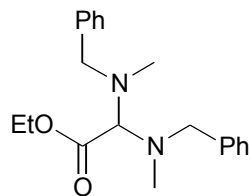
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.47-2.78 (m, 8 H, CH₂-N-CH₂), 3.34 (s, 1 H, CH), 3.65-3.77 (m, 8 H, CH₂-O-CH₂), 4.25 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃).—¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.07 (q, CH₂CH₃), 49.75 (t, CH₂-N-CH₂), 60.82 (t, CH₂CH₃), 67.35 (t, CH₂-N-CH₂), 86.92 (d, CH), 168.13 (s, C=O).**Bis-diallylamino-essigsäureethylester (24d)**

Aus Diallylamin (0.2 mol, 24.6 mL).

Ausb.: 23.4 g (84 %, Lit.^[81] Ausb.: 75 %), Öl.—¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), AB-Signal (*A* = 3.14, *B* = 3.41, 8 H, *J* = 14.6 Hz, CH₂-CH=CH₂), 3.96 (s, 1 H, CH), 4.22 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 5.10-5.28 (m, 8 H, CH₂-CH=CH₂), 5.71-5.92 m, 4 H, CH₂-CH=CH₂).—¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.92 (q, CH₂CH₃), 51.89 (t, CH₂-CH=CH₂), 60.52 (t, CH₂CH₃), 77.17 (d, CH), 117.70 (t, CH₂-CH=CH₂), 135.88 (d, CH₂-CH=CH₂), 170.16 (s, C=O).

Bis-methylbenzylamino-essigsäureethylester (24e)

Aus Methylbenzylamin (0.2 mol, 25.8 mL).



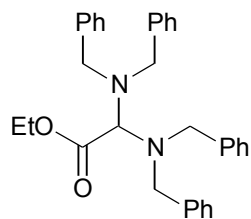
Ausb.: 30.2 g (93 %), gelbliches Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.43 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.35 (s, 6 H, CH₃) 3.74 (s, 1 H, CH), 3.88 (s, 4 H, CH₂Ph), 4.37 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.29-7.52 (m, 10 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.21 (q, CH₂CH₃), 37.90 (q, NCH₃), 57.27 (t, CH₂Ph), 60.69 (t, CH₂CH₃), 85.25 (d, CH), 127.34, 128.73, 129.56 (d, CH_{arom}), 139.56 (s, C_{arom}), 169.49 (s, C=O).

Bis-dibenzylamino-essigsäureethylester (24f)

Aus Dibenzylamin (0.2 mol, 38.4 mL).



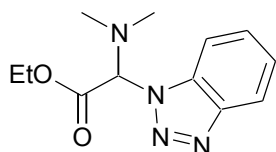
Ausb.: 38.2 g (80 %, Lit.^[79] Ausb.: 89 %), hochviskoses Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.32 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.65 (s, 1 H, CH), AB-Signal (*A* = 3.77, *B* = 4.00, 8 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂Ph), 4.18 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.14-7.34 (m, 20 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.06 (q, CH₂CH₃), 53.80 (t, CH₂Ph), 60.82 (t, CH₂CH₃), 77.79 (d, CH), 127.31, 128.60, 129.59 (d, CH_{arom}), 139.17 (s, C_{arom}), 168.13 (s, C=O).

10.2.4 Synthese der Dialkylamino-benzotriazol-essigsäureethylester^[80,109,113]**Benzotriazol-1-yl-dimethylamino-essigsäureethylester (31a)**

Eine 50 %-ige Lösung des Glyoxylsäureethylesters in Toluol (0.05 mol, 9.9 mL) wird mit Toluol (50 mL) verdünnt und für ca. 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend wird die Heizquelle entfernt und nach Abkühlung auf 40 °C hintereinander in der beschriebenen Reihenfolge 1-*H*-Benzotriazol (0.05 mol, 5.96 g) und Dimethylamin Hydrochlorid (0.06 mol, 4.89 g) zu der Glyoxylsäureethylesterlösung gegeben. Unter kräftigem Rühren läßt man langsam Triethylamin (0.06 mol, 8.3 mL) zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 20 °C gerührt und dabei mehrfach mit trockenem MgSO₄ versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Dann wird der Reaktionsansatz filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Hochvakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung für die folgenden Reaktionen verwendet.



Ausb.: 10.2 g (81 %), gelbes Öl.—

Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 84 : 16.—

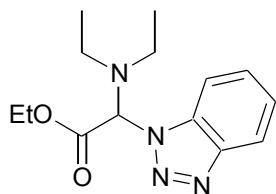
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.24 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.46 (s, 6 H, N(CH₃)₂ [Bt-(1)]), 2.56 (s, 6 H, N(CH₃)₂ [Bt-(2)]), 4.20-4.35 (m, 2 H, CH₂CH₃), 6.18 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.26 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.32-7.54 (m, 4 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.68 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.89-7.96 (m, 2 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.40 (q, CH₂CH₃ [Bt-(1)]), 15.10 (q, CH₂CH₃ [Bt-(2)]), 41.17 (q, N(CH₃)₂ [Bt-(2)]), 41.88 (q, N(CH₃)₂ [Bt-(1)]), 60.53 (t, CH₂CH₃ [Bt-(2)]), 62.89 (t, CH₂CH₃ [Bt-(1)]), 79.94 (d, Bt-(1)-CH), 87.77 (d, Bt-(2)-CH), 111.54 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.86 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.35, 124.42 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 127.03 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 128.09 (d, CH_{arom}), 133.84 (s, C_{arom}), 144.30 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 146.29 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 166.36 (s, C=O).

Benzotriazol-1-yl-diethylamino-essigsäureethylester (31b)

Ein Gemisch aus einer 50 %-igen Lösung von Glyoxylsäureethylester in Toluol (0.05 mol, 9.9 mL) und Toluol (50 mL) wird für 1 h bei 65 °C gerührt. Danach wird die Heizquelle entfernt und nach Abkühlung auf 40 °C nacheinander in dieser Reihenfolge 1-*H*-Benzotriazol (0.05 mol, 5.96 g) und Diethylamin (0.05 mol, 5.2 mL) zu der Glyoxylsäureethylesterlösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 6 h bei 20 °C gerührt und portionsweise mit MgSO₄ versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Der Reaktionsansatz wird filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt kann nach Trocknung im Hochvakuum ohne Aufreinigung zur Weiterreaktion eingesetzt werden.

Ausb.: 12.0 g (87 %, Lit.^[109] Ausb.: 80 %), gelbes Öl.—



Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 76 : 24.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.03-1.14 (m, 6 H, N(CH₂CH₃)₂), 1.18-1.26 (m, 3 H, CO₂CH₂CH₃), 2.50-2.71 (m, 2 H, N(CH₂CH₃)₂), 2.87-3.20 (m, 2 H, N(CH₂CH₃)₂), 4.19-4.36 (m, 2 H, CO₂CH₂CH₃), 6.38 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.44 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.33-7.54 (m, 4 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.66 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.85-7.96 (m, 2 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 13.52 (q, N(CH₂CH₃)₂ [Bt-(1)]), 13.81 (q, N(CH₂CH₃)₂ [Bt-(2)]), 14.38 (q, CO₂CH₂CH₃), 44.68 (t, N(CH₂CH₃)₂ [Bt-(1)]), 45.36 (t, N(CH₂CH₃)₂ [Bt-(1)]), 62.70 (t, CO₂CH₂CH₃), 77.20 (d, Bt-(1)-CH), 83.00 (d, Bt-(2)-

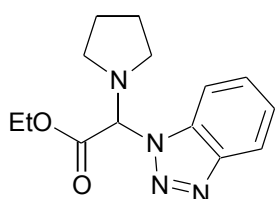
CH), 111.52 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.82 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.25, 124.38 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 125.67 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 126.86 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 133.68 (s, C_{arom}), 144.43 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 146.232 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 166.93 (s, C=O [Bt-(2)]), 167.22 (s, C=O [Bt-(1)]).

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4)^[80]

Eine 50 %-ige Lösung des Glyoxylsäureethylesters in Toluol (0.05 mol, 9.9 mL) wird mit Toluol (50 mL) verdünnt und für ca. 1 h bei 65 °C gerührt. Anschließend werden zu der heißen Glyoxylsäureethylesterlösung nacheinander 1-*H*-Benzotriazol (0.05 mol, 5.96 g) und ein sekundäres Amin (0.05 mol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 65 °C gerührt und dabei mehrfach mit trockenem MgSO₄ versetzt, um das bei der Reaktion gebildete Wasser sukzessive aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Nach dem Abkühlen wird der Reaktionsansatz filtriert, der Rückstand mit wenig Toluol gewaschen und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Je nach eingesetztem sekundären Amin wird das Produkt ohne weitere Aufreinigung zur Aminoalkylierung eingesetzt oder aus Et₂O umkristallisiert.

Benzotriazol-1-yl-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester (31c)

Aus Pyrrolidin (0.05 mol, 4.1 mL).



Ausb.: 11.2 g (82 %, Lit.^[109] Ausb.: 80 %), gelbes Öl.—

Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 86 : 14.—

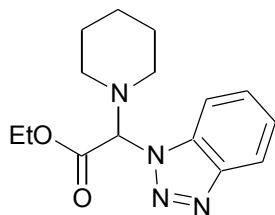
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.72-1.82 (m, 4 H, N(CH₂)₄), 2.79-2.86 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 4.26 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.9 Hz, CH₂CH₃), 6.35 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.50 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.09-7.53

(m, 4 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.79 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.89-7.96 (m, 2 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.08 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

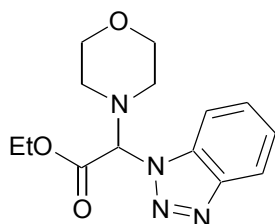
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.35 (q, CH₂CH₃), 24.06 (t, (CH₂)₄ [Bt-(1)]), 24.54 (t, (CH₂)₄ [Bt-(2)]), 48.83 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(2)]), 49.83 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(1)]), 62.72 (t, CH₂CH₃), 77.33 (d, Bt-(1)-CH), 82.07 (d, Bt-(2)-CH), 111.75 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.81 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.14, 124.51 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 126.98 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 128.90 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 128.55, 129.35 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 133.67 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 139.68 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 144.42 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 146.26 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 166.12 (s, C=O [Bt-(2)]), 166.66 (s, C=O [Bt-(1)]).

Benzotriazol-1-yl-piperidin-1-yl-essigsäureethylester (31d)

Aus Piperidin (0.05 mol, 4.9 mL).

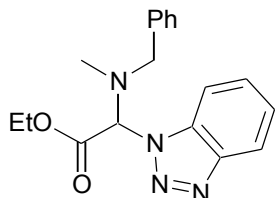
Ausb.: 12.8 g (89 %, Lit.^[109] Ausb.: 78 %), Feststoff.—Smp.: 84 °C / Et₂O (Lit.^[109] Smp.: 84-85 °C).—Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 86 : 14.—¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.32-1.42 (m, 2 H, N(CH₂)₅), 1.59-1.69 (m, 4 H, N(CH₂)₅), 2.49-2.77 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 4.28 (dq, 2 H, *J* =7.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, CH₂CH₃), 6.16 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.26 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.34-7.53 (m, 4 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.69 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.89-7.95 (m, 2 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.3 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.40 (q, CH₂CH₃), 24.12 (t, (CH₂)₅), 26.11 (t, (CH₂)₅ [Bt-(1)]), 26.30 (t, (CH₂)₅ [Bt-(2)]), 50.78 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(2)]), 51.03 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(1)]), 62.75 (t, CH₂CH₃), 80.50 (d, Bt-(1)-CH), 86.04 (d, Bt-(2)-CH), 111.89 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.87 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.26, 124.39 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 126.98 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 127.96 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 133.84 (s, C_{arom}), 144.38 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 146.32 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 165.90 (s, C=O [Bt-(2)]), 166.48 (s, C=O [Bt-(1)]).**Benzotriazol-1-yl-morpholin-4-yl-essigsäureethylester (31e)**

Aus Morpholin (0.05 mol, 4.4 mL).

Ausb.: 13.4 g (92 %, Lit.^[109] Ausb.: 99 %), gelbes Öl.—Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 85 : 15.—¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.58-2.83 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.66-3.83 (m, 4 H, CH₂-O-CH₂), 4.27 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 6.16 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.22 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.31-7.56 (m, 4 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.73 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.90-7.99 (m, 2 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.09 (d, 1 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.34 (q, CH₂CH₃), 49.70 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(2)]), 49.93 (t, CH₂-N-CH₂ [Bt-(1)]), 62.96 (t, CH₂CH₃), 66.97 (t, CH₂-O-CH₂ [Bt-(1)]), 67.19 (t, CH₂-O-CH₂ [Bt-(2)]), 79.45 (d, Bt-(1)-CH), 84.66 (d, Bt-(2)-CH), 111.54 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.84 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.39, 124.69 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 127.28 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 128.35 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 132.29 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 133.63 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 144.50 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 146.34 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 165.38 (s, C=O [Bt-(2)]), 165.95 (s, C=O [Bt-(1)]).

Benzotriazol-1-yl-methylbenzylamino-essigsäureethylester (31f)

Aus Methylbenzylamin (0.1 mol, 12.9 mL), Glyoxylsäureethylesterlösung (0.1 mol, 19.8 mL) und 1-*H*-Benzotriazol (0.1 mol, 11.9 g).



Ausb.: 31.2 g (96 %), leicht gelbes Öl.—

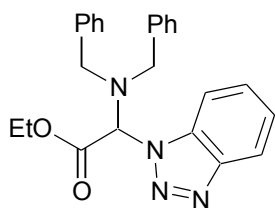
Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 79 : 21.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.26 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.48 (s, 3 H, NCH₃ [Bt-(1)]), 2.52 (s, 3 H, NCH₃ [Bt-(2)]), AB-Signal (*A* = 3.59, *B* = 4.04, 4 H, *J* = 13.5 Hz, CH₂Ph), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 6.32 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.40 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.21-7.63 (m, 8 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.90-8.03 (m, 1 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.14 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.46 (q, CH₂CH₃), 38.83 (q, NCH₃), 57.97 (t, CH₂Ph [Bt-(2)]), 58.16 (t, CH₂Ph [Bt-(1)]), 62.93 (t, CH₂CH₃), 78.07 (d, Bt-(1)-CH), 84.64 (d, Bt-(2)-CH), 111.24 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 118.96 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 120.43, 124.56 (d, CH_{arom} [Bt-(1)]), 127.11 (d, CH_{arom} [Bt-(2)]), 127.87, 128.04, 128.17, 128.87, 128.95, 129.30 (d, CH_{arom}), 133.96 (s, C_{arom}), 137.95 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 138.43, 144.53 (s, C_{arom} [Bt-(2)]), 146.20 (s, C_{arom} [Bt-(1)]), 166.30 (s, C=O [Bt-(2)]), 166.65 (s, C=O [Bt-(1)]).

Benzotriazol-1-yl-dibenzylamino-essigsäureethylester (31g)

Aus Dibenzylamin (0.1 mol, 19.2 mL), Glyoxylsäureethylesterlösung (0.1 mol, 19.8 mL) und 1-*H*-Benzotriazol (0.1 mol, 11.9 g).



Ausb.: 36.1 g (90 %, Lit.^[80] Ausb.: 95 %), gelbes Öl.—

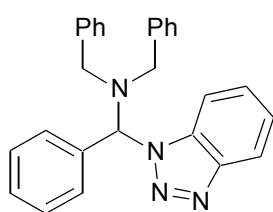
Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 82 : 18.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = 1.27 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), AB-Signal (*A* = 3.57, *B* = 4.29, 4 H, *J* = 13.9 Hz, CH₂Ph), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 6.28 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.41 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.23-7.61 (m, 13 H, Ar-H [Bt-(1) und Bt-(2)]), 7.86-8.01 (m, 1 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.18 (d, 1 H, *J* = 8.2 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 14.49 (q, CH₂CH₃), 54.91 (t, CH₂Ph), 63.00 (t, CH₂CH₃), 74.14 (d, Bt-(1)-CH), 81.19 (d, Bt-(2)-CH), 110.44, 119.07, 120.54, 124.53, 125.76, 127.07, 127.98, 128.07, 128.11, 128.68, 128.94, 129.42, 129.49, 129.57 (d, CH_{arom}), 134.25, 138.44, 138.53, 144.61, 145.92 (s, C_{arom}), 166.87 (s, C=O [Bt-(2)]), 167.08 (s, C=O [Bt-(1)]).

10.2.5 Darstellung von Benzotriazol-1-yl-dibenzylamino-phenylmethan (31h)^[79]

Eine Lösung von Benzaldehyd (0.1 mol, 10.2 mL), 1-*H*-Benzotriazol (0.1 mol, 11.9 g) und Dibenzylamin (0.1 mol, 19.2 mL) in Toluol (80 mL) wird am Wasserabscheider nach Dean-Stark so lange erhitzt, bis das bei der Reaktion entstehende Wasser (0.1 mol, 1.8 mL) aus dem Reaktionsgemisch entfernt ist. Anschließend wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt kann ohne weitere Aufreinigung zur Aminoalkylierung eingesetzt oder aus MeOH : Et₂O = 1 : 1 umkristallisiert werden.



Ausb.: 34.2 g (85 %, Lit.^[273] Ausb.: 89 %).—

Smp.: 152 °C / Et₂O : MeOH = 1 : 1 (Lit.^[273] Smp.: 152 °C), farbloser Feststoff.—

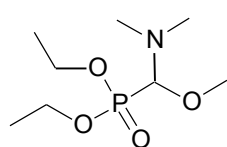
Isomerenverhältnis Bt-(1) : Bt-(2) (20 °C, CDCl₃) = 79 : 21.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃)^[271]: [ppm] = AB-Signal (A = 3.57, B = 4.32, 4 H, J = 14.2 Hz, CH₂-Ph), 6.91 (s, 1 H, Bt-(1)-CH), 6.97 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, Ar-H [Bt-(1)]), 7.02 (s, 1 H, Bt-(2)-CH), 7.13-7.61 (m, 17 H, Ar-H), 7.95-8.13 (m, 1 H, Ar-H [Bt-(2)]), 8.22 (d, 1 H, J = 7.1 Hz, Ar-H [Bt-(1)]).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃)^[272]: [ppm] = 53.55, 54.28 (t, CH₂-Ph), 77.69 (d, Bt-(1)-CH), 81.02 (d, Bt-(2)-CH), 115.41, 118.72, 120.92, 124.77, 127.53, 127.72, 127.88, 128.65, 129.01, 129.18, 129.45, 130.20 (d, CH_{arom}), 134.98, 137.98, 139.08, 140.68 (s, C_{arom}).

10.2.6 Darstellung von (Dimethylamino-methoxy-methyl)-phosphonsäurediethylester (80)^[262]

Ein Gemisch aus Dimethylformamid-dimethylacetal (0.1 mol, 11.9 g) und Phosphorsäurediethylester (0.1 mol, 13.8 g) wird unter Feuchtigkeitsausschluss bei 20 °C gerührt. Nach ca. 10 min erwärmt sich das Reaktionsgemisch und die Temperatur wird durch Kühlen bei 30 °C gehalten. Wenn die Mischung einen konstanten Brechungsindex ($n_D^{22} = 1.4181$) hat, ist die Reaktion beendet. Das Rohprodukt wird durch Kugelrohrdestillation gereinigt.



Ausb.: 16.4 g (73 %, Lit.^[262] Ausb.: 66 %), farblose Flüssigkeit.—

Sdp.: 86-88 °C / 0.5 mbar (Lit.^[262] Sdp.: 65 °C / 0.02 torr).—

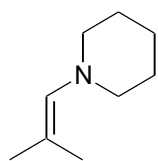
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.18-1.27 (m, 6 H, OCH₂CH₃), 2.48 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.33 (s, 1 H, OCH₃), 3.96-4.12 (m, 5 H, OCH₂CH₃, CH).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 16.77 (q, ³J_{CP} = 5.4 Hz, OCH₂CH₃), 41.01 (q, ³J_{CP} = 5.9 Hz, N(CH₃)₂), 59.26 (q, ³J_{CP} = 12.8 Hz, OCH₃), 62.63 (t, ²J_{CP} = 17.2 Hz, OCH₂CH₃), 94.14 (d, ¹J_{CP} = 195.4 Hz, CH).—

³¹P-NMR (300 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.67 (s).

10.3 Darstellung von 1-(2-Methyl-propenyl)-piperidin (50)^[274]

In einem 100 mL Rundkolben mit aufgesetztem Dean-Stark-Wasserabscheider und Rückflußkühler werden Piperidin (0.2 mol, 19.7 mL) und 2-Methyl-propanal (0.2 mol, 18.3 mL) langsam vermischt. Nach Zugabe eines Überschusses an Aldehyd, der dem Totvolumen des Wasserabscheiders entspricht, wird unter kräftigem Rühren und Rückfluß so lange erhitzt, bis kein Wasser mehr gebildet wird (ca. 3 h). Danach destilliert man fraktionierend im Vakuum, wobei der niedrig siedende Vorlauf verworfen wird.



Ausb.: 18.6 g (67 %, Lit.^[274] Ausb.: 94 %).—

Sdp.: 48-50 °C / 12 mbar (Lit.^[274] Sdp.: 52 °C / 14 torr).—

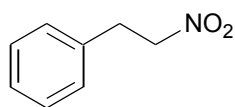
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.35-1.57 (m, 6 H, (CH₂)₅), 1.58 (s, 3 H, CH₃), 1.65 (s, 3 H, CH₃), 2.42-2.56 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 5.30-5.33 (m, 1 H, N-CH).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 17.75, 22.66 (q, CH₃), 24.59, 26.25 (t, (CH₂)₅), 54.50 (t, CH₂-N-CH₂), 121.64 (s, C=CH-N), 136.71 (d, C=CH-N).

10.4 Darstellung von Nitroalkanen^[275,276]

2-Phenyl-1-nitroethan (16d)^[275]

-Nitrostyrol (0.04 mol, 6.0 g) wird mit NaBH₄ (0.12 mol, 4.6 g) in dem Lösemittelgemisch (CHCl₃ : *i*-PrOH = 4 : 1, 400 mL) in Gegenwart von Kieselgel (60 g) 24 h bei 20 °C gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt fällt einheitlich an und kann ohne weitere Aufreinigung verwendet werden.



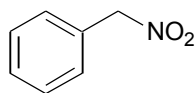
Ausb.: 4.2 g (70 %, Lit.^[275] Ausb.: 93 %), farbloses Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.15 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂NO₂), 4.44 (t, 2 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₂NO₂), 6.96-7.31 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 33.80 (t, CH₂CH₂NO₂), 76.68 (t, CH₂CH₂NO₂), 127.85, 129.05, 129.39 (d, CH_{arom}), 136.26 (s, C_{arom}).

α -Nitrotoluol (16e)^[276]

Benzylbromid (0.03 mol, 3.6 mL) und AgNO₂ (0.03 mol, 4.6 g) werden in abs. Et₂O (80 mL) 24 h bei 20 °C gerührt. Anschließend wird der Reaktionsansatz filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Pentan als Laufmittel gereinigt.



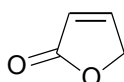
Ausb.: 3.5 g (85 %, Lit.^[276] Ausb.: 86 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 5.47 (s, 2 H, CH₂NO₂), 7.44-7.57 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 80.42 (t, CH₂NO₂), 129.53 (d, CH_{arom}), 130.28 (s, C_{arom}), 130.44 (d, CH_{arom}).

10.5 Darstellung von 2-(Trimethylsiloxy)-furan^[231,277]**2-Oxo-2,5-dihydrofuran (64)**^[231]

In einem Ein-Liter Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wird zu einer Lösung von Furfural (1.0 mol, 82.8 mL), Ameisensäure (2.0 mol, 76.7 mL), Na₂SO₄ (100 g) und K₂CO₃ (35 g) in CH₂Cl₂ (500 mL) unter kräftigem Rühren Wasserstoffperoxid (40 %-ige wäßrige Lösung, 65 mL) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wird für 30-45 min weiter kräftig gerührt und beginnt durch die exotherme Reaktion zu sieden. Danach wird Wasserstoffperoxid (40 %-ige wäßrige Lösung, 115 mL) unter Rühren über einen Zeitraum von 3 h zugetropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 10 h gerührt und kühlt dabei auf 20 °C ab. Die Phasen, die sich ohne Rühren sofort trennen, werden isoliert und die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (1 x 100 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird der Rückstand mit Toluol (200 mL) versetzt und überschüssige Ameisensäure durch azeotrope Destillation beseitigt. Zu diesem Destillationsrückstand gibt man Toluol (200 mL) und Triethylamin (1-2 g) und läßt die Lösung 1 h stehen. Anschließend wird das Toluol am Rotationsverdampfer entfernt und der flüssige Rückstand im Ölpumpenvakuum über eine 30 cm Vigreux-Kollone fraktionierend destilliert, wobei der niedrig siedende Vorlauf verworfen wird.



Ausb.: 31.3 g (37 %, Lit.^[231] Ausb.: 50 %).—

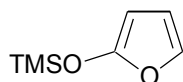
Sdp.: 50-52 °C / 2.5 mbar (Lit.^[231] Sdp.: 79-81 °C / 9 torr).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 4.80 (dd, 2 H, J_{3,5} = 2.1 Hz, J_{4,5} = 1.6 Hz), 6.00 (dt, 1 H, J_{3,5} = 2.1 Hz, J_{3,4} = 5.8 Hz), 7.56 (dt, 1 H, J_{4,5} = 1.6 Hz, J_{3,4} = 5.8 Hz).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 72.72 (t, CH₂), 121.37 (d, CO₂CHCH), 154.14 (d, CO₂CHCH), 174.28 (s, C=O).

2-(Trimethylsiloxy)-furan (17)^[277]

In einem Eis / Kochsalz Bad wird 2-Oxo-2,5-dihydrofuran (**64**) (0.13 mol, 11.0 g) unter Argon gekühlt. Anschließend wird erst eisgekühltes NEt₃ (0.14 mol, 19.4 mL) und dann Me₃SiCl (0.14 mol, 17.7 mL) zugetropft. Die Reaktionslösung wird für 16 h weitergerührt und darf sich dabei bis 20 °C erwärmen. Durch Kugelrohrdestillation erhält man das Rohprodukt, das durch mehrfache Destillation weiter aufgereinigt wird.



Ausb.: 7.9 g (42 %, Lit.^[277] Ausb.: 38 %).—

Sdp.: 35-36 °C / 15 mbar (Lit.^[277] Sdp.: 44-46 °C / 17 torr).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.35 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 5.16 (d, 1 H, *J* = 3.0 Hz), 6.23-6.27 (m, 1 H), 6.86 (d, 1 H, *J* = 0.9 Hz).—

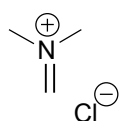
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.11 (Si(CH₃)₃), 83.69 (d, CH), 111.41 (d, CH), 132.77 (d, CH), 157.10 (s, C-O-Si).

10.6 Darstellung der Iminiumsalze^[66,69,262,278,279]**10.6.1 Synthese der Methylen- und Aryliden-iminium-chloride**^[66,69,278,279]**Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5)**^[66]

In eine eisgekühlte Lösung oder Suspension eines Amins **20** (0.1 mol) in abs. Et₂O (150 mL) wird langsam unter Rühren eine Lösung von Acetylchlorid (0.1 mol, 7.1 mL) in abs. Et₂O (50 mL) getropft. Das Reaktionsgemisch bleibt 15 h bei 20 °C stehen. Anschließend nützt man das ausgefallene Iminiumsalz **21** ab, wäscht dann möglichst *schnell* mit abs. Et₂O und entfernt die Lösemittelreste erst am Rotationsverdampfer und danach an der Vakuumpumpe. Die Produkte werden im Exsiccator über Phosphorpentoxid oder unter Argon gelagert, um Hydrolyse durch Luftfeuchtigkeit auszuschließen.

Dimethyl-methylen-ammonium-chlorid (21a)

Aus N,N,N',N'-Tetramethyl-methandiamin (**20a**) (0.7 mol, 71.4 g) und Acetylchlorid (0.7 mol, 49.8 mL).

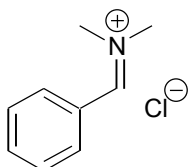


Ausb.: 65.5 g (99 %, Lit.^[278] Ausb.: 92 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.78 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 8.48 (s, 2 H, CH₂=N).

Benzyliden-dimethyl-ammonium-chlorid (21b)

Aus *N,N,N',N'*-Tetramethylamino-phenyl-methan (**20b**) (0.1 mol, 17.8 g).



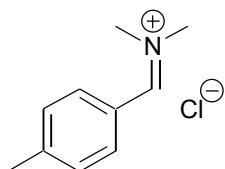
Ausb.: 15.5 g (92 %, Lit.^[279] Ausb.: 78 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.90 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 4.16 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 7.54-7.71 (m, 3 H, Ar-H), 7.88-8.04 (m, 2 H, Ar-H), 10.56 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 44.32, 51.32 (q, N(CH₃)₂), 127.39 (s, C_{arom}), 129.67, 132.77, 135.71 (d, CH_{arom}), 173.68 (d, N=CH-Ar).

(4-Methyl-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid (21c)

Aus *N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(4-methyl-phenyl)-methan (**20c**) (0.01 mol, 1.9 g) und Acetylchlorid (0.01 mol, 0.7 mL).



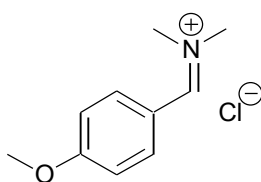
Ausb.: 1.4 g (75 %, Lit.^[267] Ausb.: 90 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.44 (s, 3 H, Ar-CH₃), 3.89 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 4.13 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 7.35 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 7.93 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, Ar-H), 10.34 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 22.56 (q, Ar-CH₃), 44.40, 51.62 (q, N(CH₃)₂), 125.00 (s, C_{arom}), 130.78, 133.76 (d, CH_{arom}), 148.25 (s, C_{arom}), 173.44 (d, N=CH-Ar).

(4-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid (21d)

Aus *N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(4-methoxy-phenyl)-methan (**20d**) (0.02 mol, 4.2 g) und Acetylchlorid (0.02 mol, 1.42 mL).

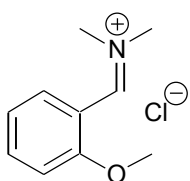


Ausb.: 3.4 g (85 %, Lit.^[268] Ausb.: 88 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.86 (s, 3 H, OCH₃), 3.94 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 4.11 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 7.08 (d, 2 H, *J* = 9.1 Hz, Ar-H), 8.11 (d, 2 H, *J* = 9.1 Hz, Ar-H), 10.24 (s, 1 H, N=CH-Ar).

(2-Methoxy-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid (21e)

Aus *N,N,N',N'*-Tetramethylamino-(2-methoxy-phenyl)-methan (**20e**) (0.01 mol, 2.1 g).



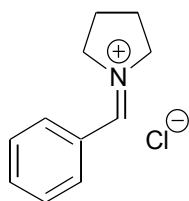
Ausb.: 1.3 g (79 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.70 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 3.82 (s, OCH₃), 4.05 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 6.80-7.08 (m, 2 H, Ar-H), 7.64-7.66 (m, 1 H, Ar-H), 7.75 (d, 2 H, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 9.69 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 44.83, 51.33 (q, N(CH₃)₂), 56.68 (q, OCH₃), 112.33 (d, CH_{arom}), 116.37 (s, C_{arom}), 121.58, 132.27, 137.74 (d, CH_{arom}), 159.82 (s, Ar-OMe), 171.24 (d, N=CH-Ar).

1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid (21f)

Aus Bis-pyrrolidin-1-yl-phenyl-methan (**20f**) (0.1 mol, 23.0 g).



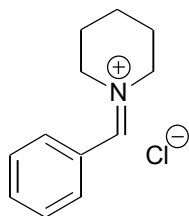
Ausb.: 17.8 g (91 %, Lit.^[69] Ausb.: 92 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.15-2.25 (m, 2 H, N(CH₂)₄), 2.30-2.38 (m, 2 H, N(CH₂)₄), 4.35-4.42 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 4.68-4.73 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 7.54-7.75 (m, 3 H, Ar-H), 8.15-8.17 (m, 2 H, Ar-H), 10.48 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 23.87 24.87 (t, (CH₂)₄), 54.54, 60.45 (t, CH₂-N-CH₂), 128.26 (s, C_{arom}), 130.16, 134.16, 136.61 (d, CH_{arom}), 169.39 (d, N=CH-Ar).

1-Benzyliden-piperidinium-chlorid (21g)

Aus Bis-piperidin-1-yl-phenyl-methan (**20g**) (0.1 mol, 25.8 g).



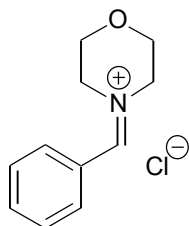
Ausb.: 18.8 g (90 %, Lit.^[66] Ausb.: 91 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.90-2.08 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 4.38-4.60 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 7.50-7.69 (m, 3 H, Ar-H), 7.92-7.97 (m, 2 H, Ar-H), 10.67 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 22.69, 26.94, 27.11 (t, (CH₂)₅), 52.97, 61.10 (t, CH₂-N-CH₂), 127.38 (s, C_{arom}), 129.79, 131.84, 135.01 (d, CH_{arom}), 172.14 (d, N=CH-Ar).

4-Benzyliden-morpholin-4-ium-chlorid (21h)

Aus Bis-morpholin-4-yl-phenyl-methan (**20h**) (0.1 mol, 26.2 g).

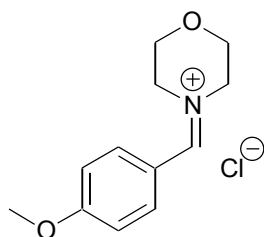


Ausb.: 20.3 g (96 %, Lit.^[69] Ausb.: 80 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 4.09-4.15 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 4.26-4.35 (m, 4 H, CH₂-O-CH₂), 8.05-8.42 (m, 5 H, Ar-H), 10.46 (s, 1 H, N=CH-Ar).

4-(4-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid (21i)

Aus Bis-morpholin-4-yl-(4-methoxy-phenyl)-methan (**20i**) (0.01 mol, 2.9 g) und Acetylchlorid (0.01 mol, 0.7 mL).



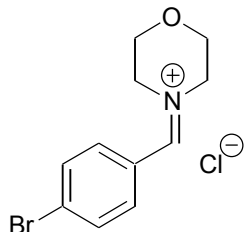
Ausb.: 2.0 g (83 %).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.85 (s, OCH₃), 3.83-4.02 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 4.41-4.64 (m, 4 H, CH₂-O-CH₂), 6.98 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 8.02 (d, 2 H, *J* = 8.8 Hz, Ar-H), 10.58 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 52.28 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 56.45 (q, OCH_3), 58.28 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 66.16, 67.19 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 127.38 (s, C_{arom}), 115.83, 136.67 (d, CH_{arom}), 166.26 (s, Ar-OMe), 171.17 (d, N=CH-Ar).

4-(4-Brom-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid (21j)

Aus Bis-morpholin-4-yl-(4-brom-phenyl)-methan (**20j**) (0.03 mol, 10.0 g) und Acetylchlorid (0.03 mol, 2.2 mL).



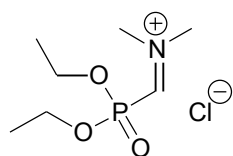
Ausb.: 6.9 g (81 %, Lit.^[270] Ausb.: 83 %).—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 3.11-3.19 (m, 2 H, CH_2), 3.94-4.09 (m, 4 H, CH_2), 4.29-4.44 (m, 2 H, CH_2), 7.54-7.98 (m, 4 H, Ar-H), 10.44 (s, 1 H, N=CH-Ar).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 42.6 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 65.4, 62.8 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 116.2, 124.9 (s, C_{arom}), 130.4, 131.8, 132.2, 132.6 (d, CH_{arom}), 190.6 (d, N=CH-Ar).

10.6.2 Synthese von Phosphonsäurediethylester-dimethyl-ammonium-chlorid (81)^[262]

In eine eisgekühlte Lösung des N,O-Acetals **80** (0.02 mol, 4.5 g) in abs. Et_2O (10 mL) wird langsam unter Rühren frisch destilliertes Thionylchlorid (0.02 mol, 2.38 g) zuge tropft. Das Reaktionsgemisch rührt man noch 30 min bei 20 °C. Anschließend wird das ausgefallene Öl vom Lösemittel getrennt und erst am Rotationsverdampfer und danach an der Vakuumpumpe getrocknet.



Ausb.: 4.4 g (95 %, Lit.^[262] Ausb.: 92 %), gelbes Öl.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.21-1.29 (m, 6 H, OCH_2CH_3), 2.79 (br s, 6 H, $\text{N(CH}_3)_2$), 4.19-4.28 (m, 4 H, OCH_2CH_3), 6.48 (br s, 1 H, N=CH-P).

10.7 Synthese der β -Formyl- α -aminosäureestern

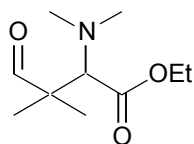
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 6)

In einem unter Argon getrockneten Schlenk Kolben wird eine Lösung eines Dialkyl-amino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylesters **31** (2.5 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) auf - 80 °C gekühlt. TiCl_4 (2.5 mmol, 0.28 mL) wird langsam mit einer Spritze zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend gibt man den Aldehyd (2.5 mmol) zu und rührt

den Reaktionsansatz einige Stunden im Kältebad. Dabei darf die Temperatur bis 20 °C ansteigen und bei dieser Temperatur wird für 15 h weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird HCl-Lösung (6 N, 10 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und nichtbasiische Verunreinigungen durch Extraktion mit Et₂O (2 x 50 mL) entfernt. Die wäßrige Phase wird mit Et₂O (50 mL) versetzt, unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit Et₂O (2 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer ein.

2-Dimethylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester (39a)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.39 g (78 %), gelbliches Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.06 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.10 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.18 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.32 (s, 1 H, CH), 4.09 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, CH₂CH₃), 9.55 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.75 (q, CH₂CH₃), 19.79, 20.66 (q, C(CH₃)₂), 44.50 (q, N(CH₃)₂), 49.37 (s, C(CH₃)₂), 60.74 (t, CH₂CH₃), 73.04 (d, CHN), 170.83 (s, C=O), 205.20 (d, CHO).—

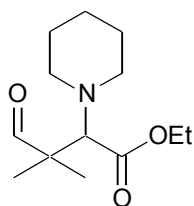
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3070, 2972, 2796, 1772, 1720, 1624, 1466, 1362, 1209, 1101, 1007, 933, 748.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 201 ([M]⁺, 14), 171 (2), 149 (3), 128 (7), 112 (100), 102 (16), 84 (5), 58 (7), 49 (11), 42 (11).—

C₁₀H₁₉NO₃ (201.26): ber. C 59.68, H 9.52, N 6.96; gef. C 59.77, H 9.64, N 7.09.

3-Formyl-3-methyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (39b)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.52 g (86 %), farblose Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.08 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.28-1.59 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.26-2.42 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.57-2.72 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.24 (s, 1 H, CH), 4.10 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.3 Hz, CH₂CH₃), 9.57 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.84 (q, CH₂CH₃), 20.18, 20.33 (q, C(CH₃)₂), 24.45, 27.17 (t, N(CH₂)₅), 47.75 (s, C(CH₃)₂), 53.80 (t, CH₂-N-CH₂), 60.46 (t, CH₂CH₃), 74.18 (d, CHN), 170.60 (s, C=O), 205.62 (d, CHO).—

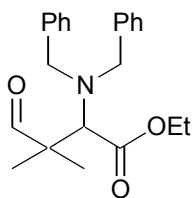
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2935, 2854, 2810, 1728, 1647, 1443, 1367, 1238, 1184, 1142, 1097, 1034, 939, 854.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 241 ([M]⁺, 67), 170 (100), 140 (10), 118 (3), 96 (2), 70 (1), 49 (3), 41 (6).—

C₁₃H₂₃NO₃ (241.33): ber. C 64.70, H 9.61, N 5.80; gef. C 64.64, H 9.64, N 5.86.

2-Dibenzylamino-3-Formyl-3-methyl-butansäureethylester (39c)

Aus dem Benzotriazolaminal **31g** (2.5 mmol, 1.00 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.78 g (88 %), gelbes Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.08 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.14 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.43 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.68 (s, 1 H, CH), AB-Signal (*A* = 3.57, *B* = 3.98, 4 H, *J* = 13.7 Hz, CH₂Ph), 4.25-4.44 (m, 2 H, CH₂CH₃), 7.24-7.46 (m, 10 H, Ar-H), 9.35 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.08 (q, CH₂CH₃), 20.39, 20.51 (q, C(CH₃)₂), 49.46 (s, C(CH₃)₂), 57.41 (t, CH₂Ph), 60.98 (t, CH₂CH₃), 66.17 (d, CHN), 127.83, 128.82, 129.65 (d, CH_{arom}), 139.28 (s, C_{arom}), 170.99 (s, C=O), 205.02 (d, CHO).—

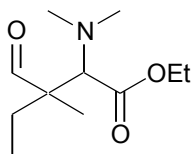
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062, 3030, 2978, 2935, 2848, 1728, 1603, 1495, 1454, 1367, 1203, 1134, 1028, 970, 939, 748, 700.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 353 ([M]⁺, 10), 282 (100), 280 (26), 253 (49), 159 (47), 117 (20), 106 (32), 91 (50), 65 (11), 42 (9).—

C₂₂H₂₇NO₃ (353.45): ber. C 74.76, H 7.70, N 3.96; gef. C 74.82, H 7.72, N 4.02.

2-Dimethylamino-3-formyl-3-methyl-pentansäureethylester (39d)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.30 g (56 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (84 : 16).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.70 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.09 (s, 3 H, CCH₃), 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.41-1.77 (m, 2 H, CCH₂CH₃), 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.36 (s, 1 H, CH), 4.12 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.6 Hz, OCH₂CH₃), 9.53 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.32 (q, CCH₂CH₃), 14.79 (q, OCH₂CH₃), 15.47 (q, CCH₃), 27.31 (t, CCH₂CH₃), 44.42 (q, N(CH₃)₂), 52.53 (s, CH₃CCH₂), 60.57 (t, OCH₂CH₃), 72.59 (d, CHN), 170.31 (s, C=O), 204.82 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.72 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.13 (s, 3 H, CCH₃), 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.41-1.77 (m, 2 H, CCH₂CH₃), 2.30 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.33 (s, 1 H, CH), 4.06-4.23 (m, 2 H, OCH₂CH₃), 9.61 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.45 (q, CCH₂CH₃), 14.79 (q, OCH₂CH₃), 16.32 (q, CCH₃), 27.54 (t, CCH₂CH₃), 44.42 (q, N(CH₃)₂), 52.93 (s, CH₃CCH₂), 60.57 (t, OCH₂CH₃), 72.26 (d, CHN), 170.94 (s, C=O), 206.41 (d, CHO).—

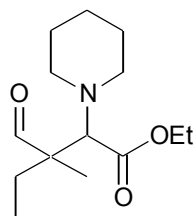
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2941, 2879, 2789, 2468, 1772, 1718, 1608, 1465, 1402, 1385, 1358, 1097, 933, 750.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 215 ([M]⁺, 20), 185 (1), 142 (15), 126 (100), 112 (9), 102 (17), 80 (4), 70 (2), 58 (10), 49 (4), 42 (14).—

C₁₁H₂₁NO₃ (215.29): ber. C 61.37, H 9.83, N 6.51; gef. C 61.31, H 10.01, N 6.44.

3-Formyl-3-methyl-2-piperidin-1-yl-pentansäureethylester (39e)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.36 g (57 %), gelbliche Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (69 : 31).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.79 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.15 (s, 3 H, CCH₃), 1.31 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.36-1.84 (m, 8 H, CCH₂CH₃, N(CH₂)₅),

2.36-2.50 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.65-2.79 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.37 (s, 1 H, CH), 4.19 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, OCH₂CH₃), 9.64 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.36 (q, CCH₂CH₃), 14.68 (q, OCH₂CH₃), 15.77 (q, CCH₃), 24.46, 26.93 (t, N(CH₂)₅), 27.08 (t, CCH₂CH₃), 52.73 (s, CH₃CCH₂), 53.79 (t, CH₂NCH₂), 60.44 (t, OCH₂CH₃), 73.92 (d, CHN), 170.18 (s, C=O), 205.27 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.81 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.21 (s, 3 H, CCH₃), 1.31 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.36-1.84 (m, 8 H, CCH₂CH₃, N(CH₂)₅), 2.36-2.50 (m, 2 H, CH₂NCH₂), 2.65-2.79 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.34 (s, 1 H, CH), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 9.72 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.55 (q, CCH₂CH₃), 14.68 (q, OCH₂CH₃), 16.28 (q, CCH₃), 24.51, 26.84 (t, N(CH₂)₅), 27.55 (t, CCH₂CH₃), 53.08 (s, CH₃CCH₂), 53.79

(t, CH₂-N-CH₂), 60.44 (t, OCH₂CH₃), 73.41 (d, CHN), 170.85 (s, C=O), 206.83 (d, CHO).—

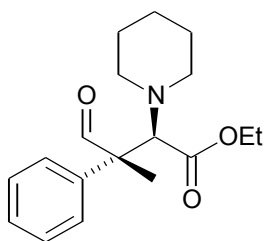
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2972, 2935, 2852, 2810, 1728, 1454, 1373, 1338, 1186, 1140, 1028, 860, 777.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 255 ([M]⁺, 19), 181 (21), 170 (100), 154 (10), 135 (6), 120 (3), 108 (3), 96 (5), 49 (4), 41 (8).—

C₁₄H₂₅NO₃ (255.35): ber. C 65.85, H 9.87, N 5.49; gef. C 65.80, H 9.92, N 5.45.

(2*RS*,3*SR*)-3-Formyl-3-phenyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (*anti*-39h)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.33 mL).



Ausb.: 0.37 g (49 %), gelbliche Flüssigkeit.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.13 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.32-1.58 (q, 6 H, N(CH₂)₅), 1.77 (s, 3 H, CCH₃), 2.38-2.52 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.58-2.72 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 4.00 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, CH₂CH₃), 4.05 (s,

1 H, CH), 7.20-7.45 (m, 5 H, Ar-H), 9.64 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.71 (q, CH₂CH₃), 16.90 (q, CCH₃), 24.55, 27.07 (q, N(CH₂)₅), 54.44 (q, CH₂-N-CH₂), 57.55 (s, CH₃CPh), 60.27 (t, CH₂CH₃), 72.87 (d, CHN), 127.72, 128.56, 128.63 (d, CH_{arom}), 137.99 (s, C_{arom}), 169.81 (s, C=O), 202.18 (d, CHO).—

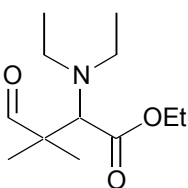
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2937, 2858, 1730, 1655, 1598, 1446, 1396, 1211, 1066, 1028, 764, 702.—

MS (70 eV): m/z (%) = 303 ([M]⁺, 1), 230 (5), 201 (10), 170 (13), 133 (28), 105 (93), 98 (100), 91 (16), 77 (38), 43 (29), 28 (11).—

C₁₈H₂₅NO₃ (303.40): ber. C 71.26, H 8.31, N 4.62; gef. C 71.33, H 8.35, N 4.67.

2-Diethylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester (**39k**)

Aus dem Benzotriazolaminal **31b** (2.5 mmol, 0.69 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.19 g (33 %), gelbe Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.03 (t, 6 H, *J* = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 1.15 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.20 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.29 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 2.62 (q, 4 H, *J* = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 3.55 (s, 1 H, CH), 4.18 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.4 Hz, CH₂CH₃),

9.66 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.51 (q, N(CH₂CH₃)₂), 14.81 (q, CH₂CH₃), 20.08, 21.11 (q, C(CH₃)₂), 47.26 (t, N(CH₂CH₃)₂), 49.44 (s, C(CH₃)₂), 60.70 (t, CH₂CH₃), 69.36 (d, CHN), 171.82 (s, C=O), 205.88 (d, CHO).—

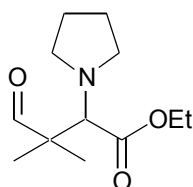
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2931, 2871, 1782, 1728, 1468, 1383, 1203, 1159, 1084, 1034, 935.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 229 ([M]⁺, 45), 171 (2), 157 (100), 123 (6), 100 (7), 84 (3), 56 (3), 49 (2), 42 (5).—

C₁₂H₂₃NO₃ (229,32): ber. C 52.85, H 10.11, N 6.11; gef. C 53.07, H 9.97, N 6.02.

3-Formyl-3-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-butansäureethylester (39l)

Aus dem Benzotriazolaminal **31c** (2.5 mmol, 0.69 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.11 g (19 %), gelber Feststoff.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.15 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.21 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.30 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.67-1.90 (m, 4 H, N(CH₂)₄), 2.62-2.84 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.62 (s, 1 H, CH), 4.21 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 9.62 (s, 1 H, CHO).—

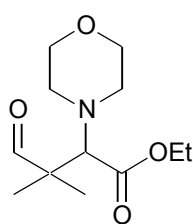
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.80 (q, CH₂CH₃), 19.23, 21.27 (q, C(CH₃)₂), 24.65 (t, N(CH₂)₄), 49.44 (s, C(CH₃)₂), 52.19 (t, CH₂-N-CH₂), 60.78 (t, CH₂CH₃), 70.26 (d, CHN), 171.35 (s, C=O), 204.51 (d, CHO).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2873, 1770, 1732, 1711, 1633, 1454, 1369, 1201, 1157, 1109, 1024, 987, 750.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 228 ([M+1]⁺, 27), 198 (2), 154 (100), 124 (53), 83 (4), 70 (8), 49 (17), 42 (10).

3-Formyl-3-methyl-2-morpholin-4-ylbutansäureethylester (39m)

Aus dem Benzotriazolaminal **31e** (2.5 mmol, 0.73 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.33 g (56 %), gelbe Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.11 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.12 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.38-2.53 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.64-2.80 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.28 (s, 1 H, CH), 3.51-3.65 (m, 4 H, CH₂-O-CH₂), 4.14 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, CH₂CH₃), 9.58 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.78 (q, CH₂CH₃), 20.28 (q, C(CH₃)₂), 49.47 (s, C(CH₃)₂), 52.68 (t, CH₂-N-CH₂), 60.74 (t, CH₂CH₃), 67.63 (t, CH₂-O-CH₂), 73.46 (d, CHN), 170.07 (s, C=O), 205.05 (d, CHO).—

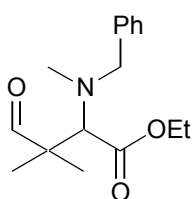
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2964, 2852, 1728, 1649, 1450, 1373, 1331, 1259, 1151, 1117, 1034, 858, 804.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 243 ($[\text{M}]^+$, 39), 172 (100), 142 (11), 96 (2), 82 (1), 56 (3), 49 (2), 42 (5).—

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (243.30): ber. C 59.24, H 8.70, N 5.76; gef. C 59.46, H 8.58, N 5.68.

3-Formyl-3-methyl-2-methylbenzylamino-butansäureethylester (39n)

Aus dem Benzotriazolaminal **31f** (2.5 mmol, 0.81 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.61 g (88 %), gelbe Flüssigkeit.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.22 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.37 (dt, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, CH_2CH_3), 2.36 (s, 3 H, NCH_3), 3.62 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, CH), AB-Signal ($J_A = 3.67$, $J_B = 3.86$, 2 H, $J = 13.6$ Hz, CH_2Ph), 4.28 (ddq, 2 H, $J = 7.1$

Hz, $J = 2.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, CH_2CH_3), 7.20-7.48 (m, 5 H, Ar-H), 9.67 (d, 1 H, $J = 1.0$ Hz, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.99 (q, CH_2CH_3), 20.53, 20.73 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.91 (q, NCH_3), 49.84 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.86 (t, CH_2CH_3), 61.69 (t, CH_2Ph), 71.59 (d, CHN), 127.61, 128.74, 129.07 (d, CH_{arom}), 139.51 (s, C_{arom}), 170.98 (s, $\text{C}=\text{O}$), 205.30 (d, CHO).—

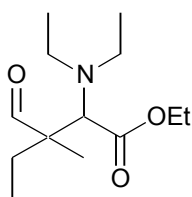
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3062, 3028, 2978, 2875, 2808, 1772, 1728, 1676, 1495, 1452, 1367, 1207, 1147, 1028, 941, 746, 700.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 277 ($[\text{M}]^+$, 10), 206 (100), 204 (20), 173 (1), 132 (2), 120 (6), 91 (7), 65 (2), 56 (2), 42 (12).—

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (277.36): ber. C 69.29, H 8.36, N 5.05; gef. C 69.38, H 8.35, N 4.99.

2-Diethylamino-3-formyl-3-methyl-pentansäureethylester (39o)

Aus dem Benzotriazolaminal **31b** (2.5 mmol, 0.69 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.20 g (33 %), gelbliche Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (70 : 30).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.76 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CCH_2CH_3), 0.95 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.09 (s, 3 H, CCH_3), 1.23 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.38-1.90 (m, 2 H, CCH_2CH_3), 2.40-2.73 (m, 2 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.51 (d, 1

H, $J = 2.1$ Hz, CH), 4.11 (dq, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.54 (d, 1 H, $J = 2.1$ Hz, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.51 (q, CCH₂CH₃), 14.08, 14.75, 15.59 (q, OCH₂CH₃, CCH₃, N(CH₂CH₃)₂), 27.01 (t, CCH₂CH₃), 46.85 (t, N(CH₂CH₃)₂), 52.54 (s, CH₃CCH₂), 60.51 (t, OCH₂CH₃), 69.59 (d, CHN), 171.04 (s, C=O), 205.11 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.75 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 0.96 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, N(CH₂CH₃)₂), 1.08 (s, 3 H, CCH₃), 1.22 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.38-1.90 (m, 2 H, CCH₂CH₃), 2.40-2.73 (m, 2 H, N(CH₂CH₃)₂), 3.50 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, CH), 4.11 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.3 Hz, OCH₂CH₃), 9.67 (d, 1 H, *J* = 2.3 Hz, CHO).—

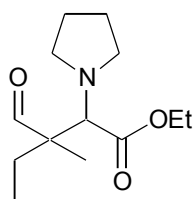
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.17 (q, CCH₂CH₃), 13.81, 14.53, 15.86 (q, OCH₂CH₃, CCH₃, N(CH₂CH₃)₂), 27.74 (t, CCH₂CH₃), 47.31 (t, N(CH₂CH₃)₂), 52.81 (s, CH₃CCH₂), 60.64 (t, OCH₂CH₃), 69.81 (d, CHN), 171.90 (s, C=O), 206.68 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2935, 2873, 1782, 1728, 1460, 1383, 1302, 1201, 1153, 1068, 1026, 937, 870, 781.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 243 ([M]⁺, 93), 169 (17), 158 (100), 122 (5), 108 (6), 86 (4), 72 (2), 56 (2), 42 (3).

3-Formyl-3-methyl-2-pyrrolidin-1-yl-pentansäureethylester (39p)

Aus dem Benzotriazolaminal **31c** (2.5 mmol, 0.69 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.11 g (18 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (96 : 4).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.73 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.09 (s, 3 H, CCH₃), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.40-1.80 (m, 6 H, CCH₂CH₃, N(CH₂)₄), 2.51-2.74 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.57 (s, 1 H, CH), 4.13 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 9.50 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.53 (q, CCH₂CH₃), 14.81, 14.8 (q, OCH₂CH₃, CCH₃), 24.46 (t, N(CH₂)₄), 27.84 (t, CCH₂CH₃), 52.07 (t, CH₂NCH₂), 52.74 (s, CH₃-CCH₂), 60.73 (t, OCH₂CH₃), 69.88 (d, CHN), 171.02 (s, C=O), 204.32 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer^[a]: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12 (s, 3 H, CCH₃), 3.65 (s, 1 H, CH), 9.56 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.37 (t, N(CH₂)₄), 170.93 (s, C=O), 204.24 (d, CHO).—

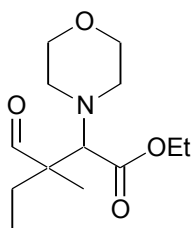
^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2968, 2929, 2877, 1736, 1635, 1455, 1375, 1261, 1203, 1151, 1097, 871, 802, 754, 687.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 241 ($[\text{M}]^+$, 29), 211 (2), 167 (100), 155 (4), 137 (50), 109 (3), 84 (3), 70 (6), 49 (15), 41 (12).

3-Formyl-3-methyl-2-morpholin-1-yl-pentansäureethylester (39q)

Aus dem Benzotriazolamin **31e** (2.5 mmol, 0.73 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.20 g (31 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (91 : 9).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.73 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CCH_2CH_3), 1.12 (s, 3 H, CCH_3), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.42-1.81 (m, 2 H, CCH_2CH_3), 2.38-2.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.63-2.79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.33 (s, 1 H, CH),

3.51-3.68 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.12 (dq, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.55 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.33 (q, CCH_2CH_3), 14.82 (q, OCH_2CH_3), 15.93 (q, CCH_3), 26.99 (t, CCH_2CH_3), 52.61 (s, CH_3CCH_2), 52.66 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 60.77 (t, OCH_2CH_3), 67.61 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 73.02 (d, CHN), 169.74 (s, C=O), 204.87 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer^[a]: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.05 (s, 3 H, CCH_3), 3.27 (s, 1 H, CH), 9.46 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.51 (q, CCH_2CH_3), 14.60 (q, OCH_2CH_3), 16.49 (q, CCH_3), 27.20 (t, CCH_2CH_3), 67.30 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 72.81 (d, CHN), 169.57 (s, C=O), 204.69 (d, CHO).—

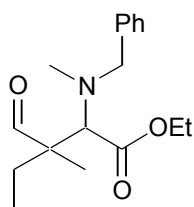
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970, 2852, 1728, 1452, 1400, 1292, 1257, 1190, 1149, 1119, 1026, 866, 777.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 257 ($[\text{M}]^+$, 43), 183 (100), 172 (81), 155 (53), 143 (52), 126 (12), 108 (10), 100 (23), 86 (22), 70 (19), 56 (34), 49 (53), 41 (68).

^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.

3-Formyl-3-methyl-2-methylbenzylamino-pentansäureethylester (39r)

Aus dem Benzotriazolaminal **31f** (2.5 mmol, 0.81 g) und 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.47 g (65 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (62 : 38).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.80 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.22 (s, 3 H, CCH₃), 1.37 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.57-1.90 (m, 2 H, CCH₂CH₃), 2.33 (s, 3 H, NCH₃), 3.65 (s, 1 H, CH), AB-Signal (*A* = 3.63, *B* = 3.85, 2 H, *J* = 13.4 Hz, CH₂Ph), 4.27 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, OCH₂CH₃), 7.18-7.44 (m, 5 H, Ar-H), 9.63 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.48 (q, CCH₂CH₃), 15.01 (q, OCH₂CH₃), 15.80 (q, CCH₃), 27.28 (t, CCH₂CH₃), 40.63 (q, NCH₃), 52.90 (s, CH₃CCH₂), 60.73 (t, OCH₂CH₃), 61.58 (t, CH₂Ph), 71.17 (d, CHN), 127.60, 128.73, 129.06 (d, CH_{arom}), 139.40 (s, C_{arom}), 170.40 (s, C=O), 204.74 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.81 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CCH₂CH₃), 1.28 (s, 3 H, CCH₃), 1.36 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.57-1.90 (m, 2 H, CCH₂CH₃), 2.34 (s, 3 H, NCH₃), 3.63 (s, 1 H, CH), AB-Signal (*A* = 3.63, *B* = 3.85, 2 H, *J* = 13.4 Hz, CH₂Ph), 4.26 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 7.18-7.44 (m, 5 H, Ar-H), 9.74 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.58 (q, CCH₂CH₃), 15.01 (q, OCH₂CH₃), 16.65 (q, CCH₃), 27.93 (t, CCH₂CH₃), 40.87 (q, NCH₃), 53.23 (s, CH₃CCH₂), 60.82 (t, OCH₂CH₃), 61.73 (t, CH₂Ph), 71.09 (d, CHN), 127.55, 129.00, 129.18 (d, CH_{arom}), 139.67 (s, C_{arom}), 171.22 (s, C=O), 206.32 (d, CHO).—

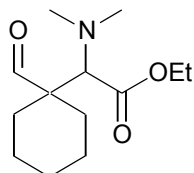
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2974, 2939, 2806, 1728, 1454, 1369, 1223, 1186, 1026, 741.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 291 ([M]⁺, 18), 217 (18), 206 (100), 152 (2), 131 (5), 120 (10), 91 (9), 65 (2), 56 (3), 42 (20).—

C₁₇H₂₅NO₃ (291.39): ber. C 70.07, H 8.65, N 4.81; gef. C 69.97, H 8.69, N 5.93.

Dimethylamino-(1-Formyl-cyclohexyl)-essigsäureethylester (43a)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.37 g (61 %), farblose Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.09-1.61 (m, 8 H, C(CH₂)₅), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.85-2.11 (m, 2 H, C(CH₂)₅), 2.27 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.24 (s, 1 H, CH), 4.13 (dq, 2 H, *J* = 7.1 Hz, *J* =

1.8 Hz, CH_2CH_3), 9.72 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.91 (q, CH_2CH_3), 22.75, 22.82, 25.83, 29.58, 30.02 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 44.48 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 52.42 (s, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 60.60 (t, CH_2CH_3), 74.90 (d, CHN), 170.33 (s, C=O), 207.05 (d, CHO).—

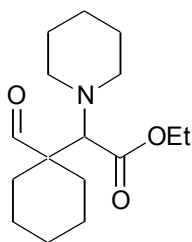
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 2854, 2790, 1728, 1452, 1369, 1331, 1261, 1159, 1097, 1028, 867, 802.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 242 ($[\text{M}+1]^+$, 20), 216 (1), 168 (10), 140 (10), 130 (100), 102 (18), 81 (2), 68 (2), 58 (8), 42 (9).—

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (241.33): ber. C 64.70, H 9.61, N 5.80; gef. C 64.77, H 9.59, N 5.89.

(1-Formyl-cyclohexyl)-piperidin-1-yl-essigsäureethylester (43b)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.50 g (71 %), gelbliche Flüssigkeit.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.28 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH_2CH_3), 1.32-1.64 (m, 14 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 1.88-2.21 (m, 2 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 2.28-2.42 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.59-2.73 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.22 (s, 1 H, CH), 4.16 (dq, 2 H, J = 7.1 Hz, J = 1.7 Hz, CH_2CH_3), 9.80 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.96 (q, CH_2CH_3), 22.82, 22.95 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 24.49 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 25.96 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 27.02 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 29.42, 30.10 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 52.65 (s, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 53.88 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 60.54 (t, CH_2CH_3), 76.34 (d, CHN), 170.29 (s, C=O), 207.68 (d, CHO).—

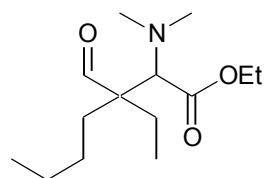
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 2854, 2810, 1726, 1452, 1389, 1369, 1333, 1178, 1151, 1117, 1097, 860, 750.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 281 ($[\text{M}]^+$, 23), 251 (3), 207 (19), 170 (100), 133 (4), 96 (9), 55 (1), 41 (6).—

$\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (281.39): ber. C 68.29, H 9.67, N 4.98; gef. C 68.25, H 9.73, N 4.91.

2-Dimethylamino-3-ethyl-3-formyl-heptansäureethylester (43d)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.37 g (58 %), farblose Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (52 : 48).—

Überschußdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.73 (t, 3 H, J = 7.6 Hz, CH_2CH_3), 0.84 (t, 3 H, J = 6.8 Hz,

CH_2CH_3), 0.90-1.19 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.40-1.77 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.25 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.28 (s, 1 H, CH), 4.16 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.85 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 7.78 (q, CCH_2CH_3), 14.14 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.87 (q, OCH_2CH_3), 21.11, 23.59, 25.66, 29.65 (t, CH_2), 43.96 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 54.72 (s, CH_3CCH_2), 60.57 (t, OCH_2CH_3), 72.65 (d, CHN), 170.23 (s, C=O), 206.90 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.71 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.84 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.90-1.19 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.40-1.77 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.24 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.27 (s, 1 H, CH), 4.14 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.84 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.05 (q, CCH_2CH_3), 14.33 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.87 (q, OCH_2CH_3), 23.04, 23.70, 25.47, 27.67 (t, CH_2), 44.00 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 54.83 (s, CH_3CCH_2), 60.57 (t, OCH_2CH_3), 72.72 (d, CHN), 170.26 (s, C=O), 206.83 (d, CHO).—

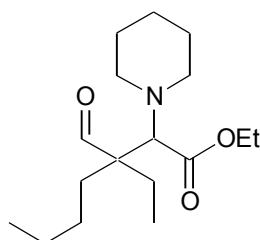
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2873, 1724, 1460, 1381, 1186, 1097, 1032, 944, 867.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 257 ($[\text{M}]^+$, 28), 215 (2), 184 (6), 155 (4), 130 (100), 102 (8), 83 (2), 58 (17).—

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (257.37): ber. C 65.33, H 10.57, N 5.44; gef. C 65.23, H 10.46, N 5.38.

3-Ethyl-3-formyl-2-piperidin-1-yl-heptansäureethylester (43e)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.34 g (46 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (51 : 49).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.68 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.84 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.89-1.19 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.24-1.77 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$,

$\text{N}(\text{CH}_2)_4$), 2.21-2.35 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.46-2.61 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.21 (s, 1 H, CH), 4.12 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.80 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 7.77 (q, CCH_2CH_3), 14.15 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.89 (q, OCH_2CH_3), 23.00, 23.62 (t, CH_2), 24.48 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 25.36 (t, CH_2), 27.00 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 27.52 (t, CH_2), 53.29 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 54.76 (s, CH_3CCH_2), 60.43 (t, OCH_2CH_3), 73.99 (d, CHN), 170.11 (s, C=O), 206.80 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.70 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.79 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.89-1.19 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.24-1.77 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.21-2.35 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.46-2.61 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.21 (s, 1 H, CH), 4.11 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.81 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.10 (q, CCH_2CH_3), 14.31 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.89 (q, OCH_2CH_3), 21.18, 23.72 (t, CH_2), 24.48 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 25.69 (t, CH_2), 27.00 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 29.37 (t, CH_2), 53.43 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 54.77 (s, CH_3CCH_2), 60.43 (t, OCH_2CH_3), 73.97 (d, CHN), 170.12 (s, C=O), 206.82 (d, CHO).—

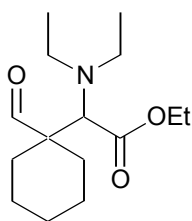
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2935, 2858, 2810, 1726, 1454, 1381, 1180, 1142, 1034, 860.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 297 ($[\text{M}]^+$, 35), 267 (7), 251 (4), 223 (100), 193 (37), 170 (42), 151 (8), 137 (8), 123 (9), 112 (13), 96 (60), 84 (24), 57 (32), 41 (56).—

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (297.43): ber. C 68.65, H 10.51, N 4.71; gef. C 68.59, H 10.57, N 4.81.

Diethylamino-(1-Formyl-cyclohexyl)-essigsäureethylester (43f)

Aus dem Benzotriazolaminal **31b** (2.5 mmol, 0.69 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.35 g (52 %), gelbe Flüssigkeit.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.00 (t, 6 H, $J = 7.1$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.18-1.72 (m, 8 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.89-2.30 (m, 2 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 2.45-2.67 (m, 4 H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.41 (s, 1 H, CH), 4.16 (dq, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.0$ Hz, CH_2CH_3), 9.81 (s, 1 H, CHO).—

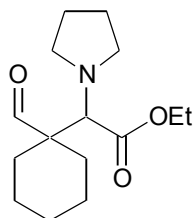
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.69 (q, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 14.77 (q, CH_2CH_3), 22.90, 23.12, 25.93, 29.43, 30.48 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 46.91 (t, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 52.41 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 60.70 (t, CH_2CH_3), 71.93 (d, CHN), 171.18 (s, C=O), 207.56 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 2929, 2854, 2362, 2338, 1772, 1730, 1429, 1203, 1151, 1018, 859, 750, 694.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 269 ($[\text{M}]^+$, 41), 253 (3), 195 (10), 157 (100), 123 (3), 86 (3), 58 (1), 42 (2).

1-Formyl-cyclohexyl)-pyrrolidin-1-yl-essigsäureethylester (43g)

Aus dem Benzotriazolaminal **31c** (2.5 mmol, 0.69 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.20 g (30 %), gelbes Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.25 (dt, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.1$ Hz, CH₂CH₃), 1.30-2.09 (m, 14 H, C(CH₂)₅, N(CH₂)₄), 2.59-2.79 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.52 (s, 1 H, CH), 4.15 (dq, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 0.9$ Hz, CH₂CH₃), 9.68 (s, 1 H, CHO).—

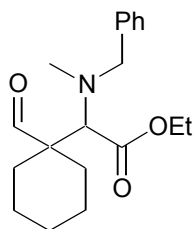
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.81 (q, CH₂CH₃), 22.74, 22.87 (t, C(CH₂)₅), 24.66 (t, N(CH₂)₄), 25.85, 29.18, 30.17 (t, C(CH₂)₅), 51.89 (t, CH₂-N-CH₂), 52.51 (s, C(CH₃)₂), 60.57 (t, CH₂CH₃), 71.14 (d, CHN), 170.95 (s, C=O), 205.83 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2927, 2854, 1732, 1637, 1450, 1375, 1207, 1147, 1095, 1028.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 267 ([M]⁺, 9), 237 (2), 207 (2), 193 (100), 164 (53), 108 (3), 81 (4), 70 (10), 55 (5), 49 (13), 42 (13).

1-Formyl-cyclohexyl)-methylbenzylamino-essigsäureethylester (43h)

Aus dem Benzotriazolaminal **31f** (2.5 mmol, 0.81 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.26 g (33 %), gelbes Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.35 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH₂CH₃), 1.40-1.72 (m, 2 H, C(CH₂)₅), 1.93-2.24 (m, 2 H, C(CH₂)₅), 2.28 (s, 3 H, NCH₃), 3.48 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($A = 3.56$, $B = 3.80$, 2 H, $J = 13.6$ Hz, CH₂Ph), 4.26 (dq, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, CH₂CH₃), 7.18-7.46 (m, 5 H, Ar-H), 9.83 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 15.05 (q, CH₂CH₃), 22.84, 22.96, 25.92, 29.62, 30.29 (t, C(CH₂)₅), 40.87 (q, NCH₃), 52.78 (s, C(CH₂)₅), 60.82 (t, CH₂CH₃), 61.53 (t, CH₂Ph), 73.79 (d, CHN), 127.53, 128.70, 129.09 (d, CH_{arom}), 139.51 (s, C_{arom}), 170.51 (s, C=O), 207.06 (d, CHO).—

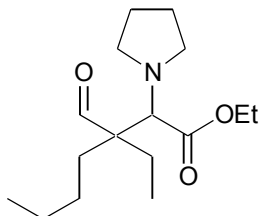
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3030, 2931, 2854, 1724, 1495, 1452, 1369, 1176, 1153, 1026, 827, 742, 698.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 317 ([M]⁺, 59), 301 (6), 257 (5), 243 (40), 205 (100), 138 (18), 120 (9), 91 (27), 67 (5), 42 (29).—

C₁₉H₂₇NO₃ (317.42): ber. C 71.89, H 8.57, N 4.41; gef. C 71.96, H 8.51, N 4.52.

3-Ethyl-3-formyl-2-pyrrolidin-1-yl-heptansäureethylester (43i)

Aus dem Benzotriazolaminal **31c** (2.5 mmol, 0.69 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.33 g (47 %), rotbraune Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (52 : 48).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.80 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 0.89 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.00-1.28 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.30 (t, 3 H, *J*

= 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.45-1.84 (m, 8 H, CH₂CCH₂, N(CH₂)₄), 2.62-2.78 (m, 4 H, CH₂-NCH₂), 3.64 (s, 1 H, CH), 4.21 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 9.85 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 7.96 (q, CCH₂CH₃), 14.22 (q, C(CH₂)₃CH₃), 14.80 (q, OCH₂CH₃), 21.75, 23.69 (t, CH₂), 24.54 (t, N(CH₂)₄), 25.74, 29.42 (t, CH₂), 51.43 (t, CH₂-N-CH₂), 55.07 (s, CH₃CCH₂), 60.52 (t, OCH₂CH₃), 68.65 (d, CHN), 170.90 (s, C=O), 206.30 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.81 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 0.92 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.00-1.28 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.31 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 1.45-1.84 (m, 8 H, CH₂-C-CH₂, N(CH₂)₂), 2.62-2.78 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.65 (s, 1 H, CH), 4.20 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, OCH₂CH₃), 9.84 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.19 (q, CCH₂CH₃), 14.33 (q, C(CH₂)₃CH₃), 14.80 (q, OCH₂CH₃), 22.91, 23.74 (t, CH₂), 24.54 (t, N(CH₂)₄), 25.58, 28.30 (t, CH₂), 51.43 (t, CH₂-N-CH₂), 55.12 (s, CH₃CCH₂), 60.52 (t, OCH₂CH₃), 68.65 (d, CHN), 170.90 (s, C=O), 206.36 (d, CHO).—

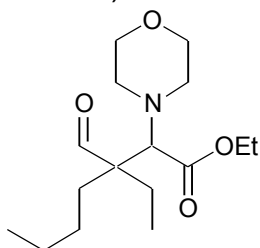
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2958, 2933, 2871, 1782, 1726, 1641, 1452, 1381, 1190, 939.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 283 ([M]⁺, 28), 253 (4), 223 (4), 209 (100), 179 (38), 148 (7), 108 (6), 70 (10), 55 (8), 49 (12), 41 (20).—

C₁₆H₂₉NO₃ (283.41): ber. C 67.81, H 10.31, N 4.94; gef. C 67.99, H 10.43, N 5.05.

3-Ethyl-3-formyl-2-morpholin-1-yl-heptansäureethylester (43j)

Aus dem Benzotriazolaminal **31e** (2.5 mmol, 0.73 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.18 g (24 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (54 : 46).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.82 (t, 3 H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₃), 0.95 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.02-1.32 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.35 (t, 3 H, *J*

= 7.1 Hz, OCH_2CH_3), 1.49-1.88 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.41-2.59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.65-2.79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.33 (s, 1 H, CH), 3.64-3.75 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.26 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz, OCH_2CH_3), 9.92 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.19 (q, CCH_2CH_3), 14.45 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.95 (q, OCH_2CH_3), 21.26, 23.76, 25.43, 29.68 (t, CH_2), 52.34 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 54.70 (s, CH_3CCH_2), 61.02 (t, OCH_2CH_3), 67.78 (d, CHN), 73.51 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 169.91 (s, C=O), 207.21 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.83 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.91 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 1.02-1.32 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.36 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.49-1.88 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.41-2.59 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.65-2.79 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.32 (s, 1 H, CH), 3.64-3.75 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 4.24 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 9.94 (s, 1 H, CHO).—

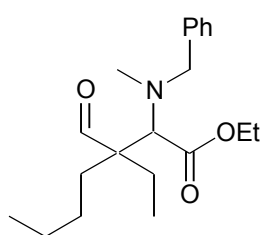
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 7.88 (q, CCH_2CH_3), 14.26 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 14.95 (q, OCH_2CH_3), 22.91, 23.28, 25.75, 27.66 (t, CH_2), 54.70 (s, CH_3CCH_2), 55.47 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 61.02 (t, OCH_2CH_3), 67.41 (d, CHN), 73.51 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 169.91 (s, C=O), 207.08 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958, 2935, 2856, 1724, 1454, 1379, 1294, 1255, 1196, 1149, 1119, 1032, 866, 773.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 299 ($[\text{M}]^+$, 12), 257 (5), 225 (7), 197 (9), 172 (100), 100 (6), 70 (2), 56 (5), 41 (8).

3-Ethyl-3-formyl-2-methylbenzylamino-heptansäureethylester (43k)

Aus dem Benzotriazolamin **31f** (2.5 mmol, 0.81 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.11 g (20 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (51 : 49).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.68 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.80 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.90-1.21 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.33-1.88 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.00 (s,

3 H, NCH_3), 3.38 (s, 1 H, CH), 3.44-3.82 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.01-4.28 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 7.08-7.31 (m, 5 H, Ar-H), 9.42 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.01 (q, CCH_2CH_3), 14.42 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 15.09 (q, OCH_2CH_3), 22.79, 23.82, 25.63, 29.50 (t, CH_2), 44.2 (q, NCH_3), 55.07 (s, CH_3CCH_2), 61.50 (t, OCH_2CH_3), 64.51 (t, CH_2Ph), 71.72 (d, CHN), 127.45, 128.70, 129.26 (d, CH_{arom}), 139.78 (s, C_{arom}), 170.58 (s, C=O), 208.13 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.66 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CH_2CH_3), 0.81 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_3), 0.90-1.21 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, OCH_2CH_3), 1.33-1.88 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-C-CH}_2$), 2.13 (s, 3 H, NCH_3), 3.43 (s, 1 H, CH), 3.44-3.82 (m, 2 H, CH_2Ph), 4.01-4.28 (m, 2 H, OCH_2CH_3), 9.87 (s, 1 H, CHO).—

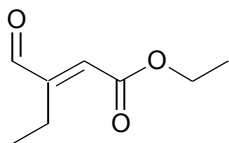
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 7.88 (q, CCH_2CH_3), 14.42 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 15.09 (q, OCH_2CH_3), 23.71, 25.41, 27.68, 29.85 (t, CH_2), 49.13 (q, NCH_3), 54.22 (s, CH_3CCH_2), 60.85 (t, OCH_2CH_3), 61.37 (t, CH_2Ph), 71.57 (d, CHN), 127.60, 128.7863, 129.18 (d, CH_{arom}), 139.43 (s, C_{arom}), 170.58 (s, C=O), 206.91 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2858, 2939, 2866, 2798, 1724, 1495, 1454, 1381, 1182, 1147, 1028, 742, 700.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 333 ($[\text{M}]^+$, 55), 317 (4), 260 (100), 248 (9), 154 (29), 112 (9), 42 (30).

3-Formyl-pent-2-ensäureethylester (41)

Aus dem Benzotriazolaminal **31g** (2.5 mmol, 1.0 g) und Butanal (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.28 g (72 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Isomere ($E : Z = 85 : 15$)^[280.a].—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.97 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz, CCH_2CH_3), 1.27 (t, 3 H, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 2.62 (q, 2 H, $J = 7.3$ Hz, CCH_2CH_3), 4.21 (q, 2 H, $J = 6.9$ Hz, OCH_2CH_3), 6.41 (s, 1 H, C=CH), 9.45 (s, 1 H, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 11.27 (q, CCH_2CH_3)*, 12.35 (q, OCH_2CH_3)*, 13.50 (q, CCH_2CH_3), 14.45 (q, OCH_2CH_3), 61.44 (t, CH_2CH_3), 135.68 (d, C=CH), 155.42 (s, C=CH)*, 156.05 (s, C=CH), 165.63 (s, C=O), 193.51 (d, CHO)*, 194.89 (d, CHO).

10.8 *in situ* Reduktion der erzeugten β -Formyl- α -aminosäureester

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 7)

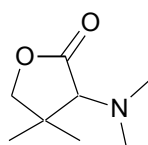
In einem trockenen Kolben wird die Lösung eines Dialkylamino-benzotriazol-1-yl-essigsäureethylesters **31** (2.5 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) unter Argon auf -80°C gekühlt. TiCl_4 (2.5 mmol, 0.28 mL) wird langsam mit einer Spritze zugegeben und 1 h gerührt. Anschließend gibt man den Aldehyd (2.5 mmol) zu und rührt den Reaktions-

^[a] Die Signale des Z-Isomeren sind mit * gekennzeichnet.

ansatz einige Stunden im Kältebad. Dabei darf die Temperatur bis 20 °C ansteigen und bei dieser Temperatur wird für 15 h weitergerührt. Danach gibt man eine Lösung aus NaBH₄ (3 mmol, 0.11 g) in EtOH (5 mL) im Argon-Gegenstrom zu der Reaktionslösung und rührt noch 6 h bei 20 °C. Zur Aufarbeitung wird HCl-Lösung (6 N, 10 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und nichtbasiische Verunreinigungen durch Extraktion mit Et₂O (2 x 50 mL) entfernt. Die wäßrige Phase wird mit Et₂O (50 mL) versetzt, unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf pH 10-12 eingestellt. Das Produkt extrahiert man mit Et₂O (2 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer ein.

4,4-Dimethyl-5-dimethylamino-2-oxa-cyclopentanon (45a)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.23 g (59 %), gelbe Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.09 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.13 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.44 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.93 (s, 1 H, CH), AB-Signal (_A = 3.80, _B = 3.88, 2 H, *J* = 8.9 Hz, CH₂O).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 20.85, 27.09 (q, C(CH₃)₂), 40.96 (s, C(CH₃)₂), 44.51 (q, N(CH₃)₂), 72.72 (d, CHN), 78.36 (t, CH₂O), 175.43 (s, C=O).—

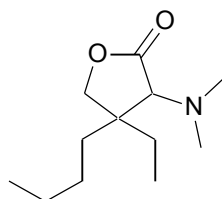
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2962, 2362, 2341, 1770, 1736, 1456, 1261, 1081, 1018, 798.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 157 ([M]⁺, 100), 141 (10), 128 (9), 112 (10), 102 (46), 82 (17), 58 (18), 49 (88), 42 (60).—

C₈H₁₅NO₂ (157.21): ber. C 61.12, H 9.62, N 8.91; gef. C 60.98, H 9.75, N 9.05.

4-Butyl-5-dimethylamino-4-ethyl-2-oxa-cyclopentanon (45b)

Aus dem Benzotriazolaminal **31a** (2.5 mmol, 0.62 g) und 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).



Ausb.: 0.25 g (47 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (52 : 48).—

Überschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.75-0.91 (m, 6 H, CH₂CH₃), 1.09-1.72 (m, 8 H, CH₂), 2.36 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.92 (s, 1 H, CH), 3.88-3.94 (m, 2 H, CH₂O).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 8.38 (q, CCH₂CH₃), 14.27 (q, C(CH₂)₃CH₃), 23.75, 26.43, 29.71, 36.35 (t, CH₂), 44.40 (q, N(CH₃)₂), 54.79 (s, CH₃CCH₂), 70.59 (d, CHN), 76.59 (t, CH₂O), 175.77 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.75-0.91 (m, 6 H, CH_2CH_3), 1.09-1.72 (m, 8 H, CH_2), 2.37 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.89 (s, 1 H, CH), 3.88-3.94 (m, 2 H, CH_2O).—

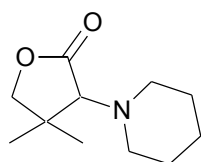
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.78 (q, CCH_2CH_3), 14.31 (q, $\text{C}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$), 23.55, 25.66, 29.56, 36.35 (t, CH_2), 44.44 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 54.67 (s, CH_3CCH_2), 70.85 (d, CHN), 76.70 (t, CH_2O), 175.77 (s, $\text{C}=\text{O}$).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2960, 2937, 2872, 1763, 1724, 1456, 1153, 1142, 1020.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 213 ($[\text{M}]^+$, 34), 154 (2), 126 (4), 112 (20), 102 (100), 82 (6), 58 (11), 49 (9), 42 (29).

4,4-Dimethyl-5-piperidin-1-yl-2-oxa-cyclopentanon (45c)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.40 g (82 %), gelbliches Öl.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.01 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.06 (s, 3 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25-1.59 (m, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.47-2.74 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.86 (s, 1 H, CH), 3.71-3.88 (m, 2 H, CH_2O).—

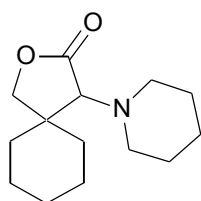
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 20.65 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 24.30, 26.90 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 27.21 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 40.55 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 53.18 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 73.26 (d, CHN), 78.61 (t, CH_2O), 175.58 (s, $\text{C}=\text{O}$).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2933, 1774, 1466, 1443, 1365, 1257, 1200, 1142, 1115, 1026, 1012.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 197 ($[\text{M}]^+$, 100), 181 (4), 169 (4), 151 (4), 141 (55), 124 (11), 110 (15), 84 (12), 41 (12).

4-Piperidin-1-yl-2-oxa-spiro[4,5]decan-3-on (45d)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.39 g (67 %), gelber Feststoff.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.98-1.55 (m, 16 H, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.24-2.45 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.45-2.60 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.74 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($\nu_A = 3.73$, $\nu_B = 3.82$, 2 H, $J = 9.2$ Hz, CH_2O).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 22.85, 23.06 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 24.18 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 25.63 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 26.84 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 29.20, 36.43 (t, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 42.76 (s, $\text{C}(\text{CH}_2)_5$), 53.19 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 71.86 (d, CHN), 77.28 (d, CH_2O), 175.42 (s, $\text{C}=\text{O}$).—

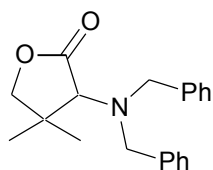
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2852, 1772, 1450, 1169, 1144, 1099, 1012.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 237 ($[M]^+$, 100), 192 (2), 150 (8), 141 (56), 122 (8), 110 (11), 96 (9), 84 (10), 53 (3), 41 (5).—

$C_{14}H_{23}NO_2$ (237.34): ber. C 70.85, H 9.77, N 5.90; gef. C 70.79, H 9.87, N 6.01.

5-Dibenzylamino-4,4-dimethyl-2-oxa-cyclopentanon (45e)

Aus dem Benzotriazolaminal **31g** (2.5 mmol, 1.00 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.56 g (73 %), gelbes Öl.—

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 0.66 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 1.07 (s, 3 H, $C(CH_3)_2$), 3.16-3.29 (m, 5 H, CH_2Ph , CH), 4.12-4.32 (m, 2 H, CH_2O), 7.12-7.40 (m, 10 H, Ar-H).—

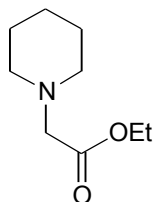
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 20.80, 24.19 (q, $C(CH_3)_2$), 38.93 (s, $C(CH_3)_2$), 57.70 (t, CH_2Ph), 66.46 (d, CHN), 71.79 (t, CH_2O), 127.96, 129.01, 129.79 (d, CH_{arom}), 139.27 (s, C_{arom}), 170.99 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2958, 1763, 1736, 1493, 1448, 1365, 1130, 1026, 741, 696.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 309 ($[M]^+$, 100), 281 (12), 253 (49), 217 (62), 195 (20), 105 (10), 91 (42), 65 (5), 53 (3), 41 (5).

Piperidin-1-yl-essigsäureethylester (46a)

Aus dem Benzotriazolaminal **31d** (2.5 mmol, 0.72 g).



Ausb.: 0.26 g (61 %), gelbes Öl.—

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 1.15 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 1.25-1.61 (m, 6 H, $N(CH_2)_5$), 2.38-2.50 (m, 4H, CH_2-N-CH_2), 3.12 (s, 2 H, CH_2N), 4.08 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3).—

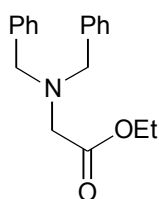
^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 14.51 (q, CH_2CH_3), 24.11, 25.87 (t, $N(CH_2)_5$), 54.66 (t, CH_2-N-CH_2), 60.58 (t, CH_2CH_3), 60.82 (t, CH_2N), 170.84 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3028, 2933, 2848, 1736, 1495, 1454, 1188, 1028, 746, 698.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 171 ($[M]^+$, 14), 98 (100), 82 (2), 70, (8), 49 (5), 42 (7).

Dibenzylamino-essigsäureethylester (46b)

Aus dem Benzotriazolaminal **31g** (2.5 mmol, 1.00 g).



Ausb.: 0.41 g (58 %), rötliche Flüssigkeit.—

1H -NMR (200 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 1.34 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 3.38 (s, 2 H, CH_2N), 3.91 (s, 4 H, CH_2Ph), 4.23 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 7.28-7.54 (m, 10 H, Ar-H).—

^{13}C -NMR (50 MHz, $CDCl_3$): [ppm] = 14.79 (q, CH_2CH_3), 54.00 (t,

CH₂N), 58.19 (t, CH₂Ph), 60.64 (t, CH₂CH₃), 127.59, 128.78, 129.38 (d, CH_{arom}), 139.51 (s, C_{arom}), 171.87 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3028, 2933, 2848, 1736, 1495, 1454, 1188, 1028, 746, 698.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 283 ([M]⁺, 28), 210 (100), 118 (6), 91 (71), 65 (14), 51 (5), 41 (16).

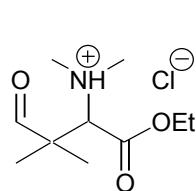
10.9 Synthese der α -Amino- γ -oxocarbonsäureester Hydrochloride

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 8)

In einem unter Argon getrockneten Schlenkkolben werden die Aminale des Glyoxylsäureethylesters **24** (2.5 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst, bei 0 °C mit Acetylchlorid (2.5 mmol, 0.18 mL) versetzt und etwa 1 h gerührt. Anschließend wird der Aldehyd (2.5 mmol) zugegeben und der Reaktionsansatz 6 h weitergerührt. Dabei darf die Temperatur bis 20 °C ansteigen. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Neben dem gewünschten Produkt enthält der leicht gelbe bis dunkelorange, zähe Rückstand auch noch das bei der Spaltung gebildete Acetamid. Das Rohprodukt wird mit abs. Et₂O oder Essigsäureethylester versetzt und gerührt. Das Produkt fällt dabei als farblos bis leicht gelblicher Niederschlag aus, während das Acetamid in Lösung geht. Man filtriert und wäscht das Filtrat mehrmals mit dem verwendeten Lösemittel. Das Hydrochlorid wird anschließend im Hochvakuum getrocknet und unter Argon aufbewahrt.

2-Dimethylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester Hydrochlorid (**47a**)

Aus dem Aminoal **24a** (2.5 mmol, 0.44 g) und 2-Methylpropanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.35 g (59 %).—

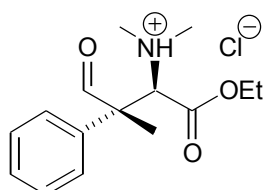
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.28 (s, 3 H, CH₂CH₃), 1.32 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.58 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.98 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 3.17 (s, 3 H, N(CH₃)₂), 4.18-4.39 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.52 (s, 1 H, CH), 9.52 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.41 (q, CH₂CH₃), 20.24, 20.71 (q, C(CH₃)₂), 35.23 (q, N(CH₃)₂), 48.87 (s, C(CH₃)₂), 63.55 (t, CH₂CH₃), 70.33 (d, CHN), 165.80 (s, C=O), 200.96 (d, CHO).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2981, 2443, 1740, 1678, 1631, 1471, 1409, 1248, 1186, 1026, 953, 891, 591.

(2*RS*,3*SR*)-2-Dimethylamino-3-formyl-3-phenyl-butansäureethylester Hydrochlorid (*anti*-47b) und (2*RS*,3*RS*)-2-Dimethylamino-3-formyl-3-phenyl-butansäureethylester Hydrochlorid (*syn*-47b)

Aus dem Aminal **24a** (15.0 mmol, 2.61 g), Acetylchlorid (15.0 mmol, 1.07 mL) und 2-Phenyl-propanal (15.0 mmol, 1.99 mL).



Ausb.: 3.44 g (77 %), farbloser Feststoff.—

Smp.: 126 °C / Et₂O.—

Man erhält zwei Diastereomere (62 : 38).—

***anti*-47b:** ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.88 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 2.18 (s, 3 H, CCH₃), 2.77 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.77-3.96 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.81 (s, 1 H, CH), 7.21-7.62 (m, 5 H, Ar-H), 9.39 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 13.89 (q, CH₂CH₃), 16.59 (q, CCH₃), 56.07 (s, CH₃CPh), 63.06 (t, CH₂CH₃), 70.63 (d, CHN), 128.59, 129.68, 130.21 (d, CH_{arom}), 132.76 (s, C_{arom}), 164.82 (s, C=O), 196.97 (d, CHO).—

***syn*-47b:** ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.27 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.96 (s, 3 H, CCH₃), 3.06 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.17-4.36 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.81 (s, 1 H, CH), 7.21-7.62 (m, 5 H, Ar-H), 9.48 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.37 (q, CH₂CH₃), 16.59 (q, CCH₃), 56.44 (s, CH₃CPh), 63.55 (t, CH₂CH₃), 71.67 (d, CHN), 128.59, 129.68, 130.21 (d, CH_{arom}), 134.32 (s, C_{arom}), 165.96 (s, C=O), 197.74 (d, CHO).—

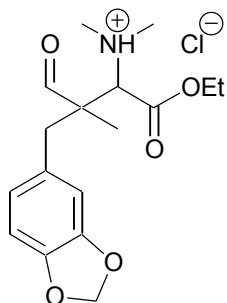
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2986, 2960, 2583, 2459, 1740, 1481, 1403, 1367, 1238, 1207, 1150, 1026, 891, 705.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 263 ([M-HCl]⁺, 1), 190 (8), 162 (7), 130 (100), 102 (45), 85 (24), 71 (44), 58 (32), 28 (93).—

C₁₅H₂₂ClNO₃ (299.79): ber. C 60.10, H 7.40, N 4.67; gef. C 59.96, H 7.46, N 4.74.

2-Dimethylamino-3-formyl-3-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-butansäureethylester Hydrochlorid (47c)

Aus dem Aminal **24a** (15.0 mmol, 2.61 g), Acetylchlorid (15.0 mmol, 1.07 mL) und 2-Methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propanal (15.0 mmol, 2.48 mL).



Ausb.: 4.56 g (85 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 133 °C / Et₂O.—

Man erhält zwei Diastereomere (53 : 47).—

Überschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.42 (s, 3 H, CCH₃), 2.73-3.06

(m, 8 H, N(CH₃)₂, CCH₂), 4.06-4.37 (m, 3 H, CH, CH₂CH₃), 5.81 (s, 2 H, OCH₂O), 6.30-6.73 (m, 3 H, Ar-H), 9.42 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.32 (q, CH₂CH₃), 16.25 (q, CCH₃), 39.76 (t, CCH₂), 52.69 (s, CH₃CCH₂), 63.49 (t, CH₂CH₃), 70.14 (d, CHN), 101.47 (t, OCH₂O), 108.60, 111.13, 124.43 (d, CH_{arom}), 127.49, 147.31, 148.03 (s, C_{arom}), 165.67 (s, C=O), 202.32 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.23 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.60 (s, 3 H, CCH₃), 2.73-3.06 (m, 8 H, N(CH₃)₂, CCH₂), 4.06-4.37 (m, 3 H, CH, CH₂CH₃), 5.81 (s, 2 H, OCH₂O), 6.30-6.73 (m, 3 H, Ar-H), 9.45 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.44 (q, CH₂CH₃), 16.82 (q, CCH₃), 40.76 (t, CCH₂), 53.12 (s, CH₃CCH₂), 63.49 (t, CH₂CH₃), 69.78 (d, CHN), 101.47 (t, OCH₂O), 108.60, 110.82, 124.06 (d, CH_{arom}), 126.74, 147.37, 148.03 (s, C_{arom}), 165.37 (s, C=O), 202.32 (d, CHO).—

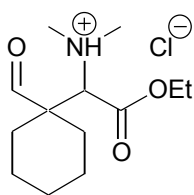
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2919, 2603, 2453, 1750, 1724, 1491, 1445, 1409, 1300, 1257, 1207, 1098, 1041, 938, 860, 824.—

MS (70 eV): m/z (%) = 321 ([M-HCl]⁺, 4), 276 (6), 248 (15), 135 (89), 130 (100), 102 (72), 87 (14), 44 (29), 36 (66), 28 (48).—

C₁₇H₂₄ClNO₅ (357.83): ber. C 57.06, H 6.76, N 3.91; gef. C 56.97, H 6.84, N 4.06.

Dimethylamino-(1-formyl-cyclohexyl)-essigsäureethylester Hydrochlorid (47d)

Aus dem Aminal **24a** (2.5 mmol, 0.44 g) und Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).



Ausb.: 0.50 g (72 %), farbloser Feststoff.—

Smp.: 112 °C / Et₂O.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.28 (t, 3 H, J = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.50-1.85 (m, 8 H, C(CH₂)₅), 1.98-2.21 (m, 2 H, C(CH₂)₅), 2.88 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.22 (s, 1 H, CH), 4.16-4.36 (m, 2 H, CH₂CH₃), 9.68 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.34 (q, CH₂CH₃), 21.94, 22.09, 24.82, 29.70, 30.87 (t, C(CH₂)₅), 50.84 (s, C(CH₂)₅), 63.48 (t, CH₂CH₃), 72.01 (d, CHN), 165.88 (s, C=O), 203.41 (d, CHO).—

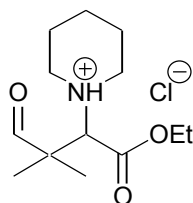
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2934, 2862, 2603, 2438, 1750, 1714, 1460, 1450, 1372, 1238, 1212, 1031, 959, 829.—

MS (70 eV): m/z (%) = 241 ([M-HCl]⁺, 1), 168 (11), 130 (100), 102 (39), 8 (3), 58 (7), 44 (7), 28 (19).—

C₁₃H₂₄ClNO₃ (277.79): ber. C 56.21, H 8.71, N 5.04; gef. C 56.31, H 8.65, N 4.88.

3-Formyl-3-methyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester Hydrochlorid (47e)

Aus dem Aminal **24b** (2.5 mmol, 0.64 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.52 g (75 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 170 °C / Et₂O.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.25 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.38 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, CH₂CH₃), 1.66 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.74-2.01 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.58 (s, 1 H, CH), 3.02-3.30 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.44-3.77 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 4.29-4.48 (m, 2 H, CH₂CH₃), 9.67 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.42 (q, CH₂CH₃), 19.84, 21.93 (q, C(CH₃)₂), 22.72 (t, N(CH₂)₅), 48.23 (s, C(CH₃)₂), 56.10 (t, CH₂-N-CH₂), 63.38 (t, CH₂CH₃), 70.90 (d, CHN), 165.72 (s, C=O), 201.29 (d, CHO).—

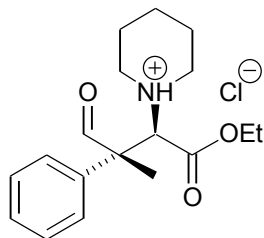
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2986, 2945, 2728, 2655, 2531, 1745, 1631, 1455, 1371, 1336, 1305, 1274, 1217, 1170, 1026, 902, 871.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 241 ([M-HCl]⁺, 1), 152 (15), 142 (34), 127 (36), 98 (20), 84 (100), 70 (47), 57 (50), 43 (81), 36 (52), 28 (34).—

C₁₃H₂₄ClNO₃ (277.79): ber. C 56.21, H 8.71, N 5.04; gef. C 56.12, H 8.82, N 4.94.

(2*RS*,3*SR*)-3-Formyl-3-phenyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester Hydrochlorid (*anti*-47f)

Aus dem Aminal **24b** (15.0 mmol, 3.81 g), Acetylchlorid (15.0 mmol, 1.07 mL) und 2-Phenyl-propanal (15.0 mmol, 1.99 mL).



Ausb.: 4.05 g (80 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 125 °C / Et₂O.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.87 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.54-1.99 (q, 6 H, N(CH₂)₅), 2.32 (s, 3 H, CCH₃), 2.48-2.85 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.04-3.26 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.59-3.93 (m, 2 H, CH₂CH₃), 4.80 (s, 1 H, CH), 7.23-7.44 (m, 5 H, Ar-H), 9.44 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 13.74 (q, CH₂CH₃), 14.88 (q, CCH₃), 21.97, 22.59 (q, N(CH₂)₅), 44.82 (q, CH₂-N-CH₂), 55.72 (s, CH₃CPh), 62.86 (t, CH₂CH₃), 71.47 (d, CHN), 128.61, 129.38, 129.49 (d, CH_{arom}), 132.98 (s, C_{arom}), 164.78 (s, C=O), 198.01 (d, CHO).—

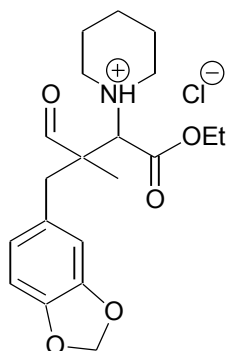
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2841, 2733, 2629, 2525, 1740, 1714, 1450, 1414, 1331, 1264, 1207, 1021, 700.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 303 ([M-HCl]⁺, 1), 230 (3), 216 (9), 190 (29), 170 (35), 133 (38), 105 (100), 77 (25), 57 (12), 43 (23), 29 (45).—

$C_{18}H_{26}ClNO_3$ (339.86): ber. C 63.61, H 7.71, N 4.12; gef. C 63.70, H 7.64, N 4.04.

3-Formyl-3-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester Hydrochlorid (47g)

Aus dem Aminoal **24b** (15.0 mmol, 3.81 g), Acetylchlorid (15.0 mmol, 1.07 mL) und 2-Methyl-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-propanal (15.0 mmol, 2.48 mL).



Ausb.: 5.21 g (87 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 142 °C / Et₂O.—

Man erhält zwei Diastereomere (56 : 44).—

Überschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.33 (br s, 3 H, CH₂CH₃), 1.69 (s, 3 H, CCH₃) 1.46-1.94 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.33-3.25 (m, 6 H, CCH₂, N(CH₂)₅), 3.53 (br s, 1 H, CH), 4.10-4.42 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.86 (s, 2 H, OCH₂O), 6.36-6.79 (m, 3 H, Ar-H), 9.59 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.50 (q, CH₂CH₃), 16.80 (q, CCH₃), 21.97, 22.95 (t, N(CH₂)₅), 41.87 (t, CCH₂), 44.86 (t, CH₂-N-CH₂), 52.13 (s, CH₃CCH₂), 63.40 (t, CH₂CH₃), 71.84 (d, CHN), 101.44 (t, OCH₂O), 108.56, 111.51, 124.73 (d, CH_{arom}), 127.64, 147.22, 147.94 (s, C_{arom}), 165.84 (s, C=O), 202.23 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.33 (br s, 3 H, CH₂CH₃), 1.69 (s, 3 H, CCH₃) 1.46-1.94 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.33-3.25 (m, 6 H, CCH₂, N(CH₂)₅), 3.53 (br s, 1 H, CH), 4.10-4.42 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.86 (s, 2 H, OCH₂O), 6.36-6.79 (m, 3 H, Ar-H), 9.56 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.50 (q, CH₂CH₃), 17.99 (q, CCH₃), 21.97, 22.65 (t, N(CH₂)₅), 38.94 (t, CCH₂), 44.86 (t, CH₂-N-CH₂), 52.13 (s, CH₃CCH₂), 63.51 (t, CH₂CH₃), 71.30 (d, CHN), 101.44 (t, OCH₂O), 108.56, 111.04, 124.30 (d, CH_{arom}), 126.62, 147.39, 148.03 (s, C_{arom}), 165.43 (s, C=O), 202.23 (d, CHO).—

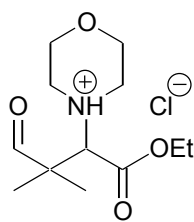
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2727, 2629, 2516, 1750, 1514, 1498, 1445, 1248, 1217, 1191, 1041, 943, 865, 819.—

MS (70 eV): m/z (%) = 361 ([M-HCl]⁺, 2), 288 (6), 248 (5), 170 (96), 135 (74), 112 (8), 84 (50), 56 (22), 36 (100), 28 (57).—

$C_{20}H_{28}ClNO_5$ (397.89): ber. C 60.37, H 7.09, N 3.52; gef. C 60.44, H 6.96, N 3.65.

3-Formyl-3-methyl-2-morpholin-4-ylbutansäureethylester Hydrochlorid (47h)

Aus dem Aminoal **24c** (2.5 mmol, 0.65 g) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.60 g (86 %), farbloser Feststoff.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.25 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.39 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.69 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 2.42 (s, 1 H, CH), 3.36-3.48 (m, 4 H, N(CH₂)₄O), 3.62-3.71 (m, 2 H, N(CH₂)₄O), 3.73-3.82 (m, 2 H, N(CH₂)₄O), 4.38 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃),

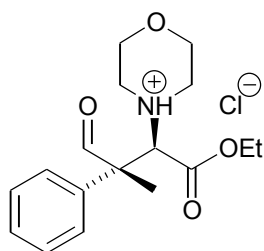
9.63 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.64 (q, CH₂CH₃), 19.89, 21.95 (q, C(CH₃)₂), 48.34 (s, C(CH₃)₂), 63.59, 63.67 (t, N(CH₂)₄O), 66.65 (t, CH₂CH₃), 71.47 (d, CHN), 165.38 (s, C=O), 201.15 (d, CHO).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2986, 2934, 2717, 2593, 2448, 1745, 1455, 1424, 1336, 1290, 1217, 1181, 1103, 1062, 1021, 886.

(2*RS*,3*SR*)-3-Formyl-2-morpholin-1-yl-3-phenyl-butansäureethylester Hydrochlorid (*anti*-47i)

Aus dem Aminoal **24c** (2.5 mmol, 0.65 g) und 2-Phenyl-propanal (2.5 mmol, 0.33 mL).



Ausb.: 0.57 g (67 %), farbloser Feststoff.—

Smp.: 115 °C / Et₂O.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.85 (br s, 3 H, CH₂CH₃), 2.29 (d, 3 H, CCH₃), 3.03-4.14 (m, 8 H, N(CH₂)₄O, CH₂CH₃), 4.77 (s, 1 H, CH), 7.14-7.47 (m, 5 H, Ar-H), 9.41 (d,

1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 13.81 (q, CH₂CH₃), 15.06 (q, CCH₃), 55.84 (s, CH₃CPh), 63.22, 63.52 (q, N(CH₂)₄O), 66.74 (t, CH₂CH₃), 72.40 (d, CHN), 128.71, 129.68 (d, CH_{arom}), 132.62 (s, C_{arom}), 164.50 (s, C=O), 197.96 (d, CHO).—

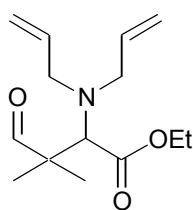
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2950, 2784, 2727, 2517, 2451, 1741, 1722, 1446, 1425, 1335, 1282, 1269, 1217, 1196, 1132, 1097, 1059, 1012, 885, 842, 769, 702, 631.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 306 ([M-HCl+1]⁺, 94), 292 (2), 232 (5), 172 (100), 130 (6), 100 (3), 88 (7), 57 (45), 43 (21).

2-Diallylamino-3-formyl-3-methyl-butansäureethylester (39t)

Bis-diallylamino-essigsäureethylester (**24d**, 2.5 mmol, 0.70 g) wird in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst, bei 0 °C mit Acetylchlorid (2.5 mmol, 0.18 mL) versetzt und etwa 1 h gerührt. Anschließend wird 2-Methyl-propanal (**36a**, 2.5 mmol, 0.23 mL) zugegeben und der Reaktionsansatz 6 h weitergerührt. Dabei darf die Temperatur bis 20 °C anstei-

gen. Zur Aufarbeitung wird HCl-Lösung (6 N, 10 mL) und Et₂O (50 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und nichtbasiische Verunreinigungen durch Extraktion mit Et₂O (2 x 50 mL) entfernt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (50 mL) versetzt, unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf einen pH-Wert von 8-9 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit Et₂O (2 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer ein.



Im Rohprodukt ist ebenfalls Diallylaminacetamid enthalten.

Ausb.: 0.36 g (57 %).—

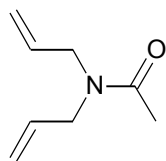
¹H-NMR^[a] (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.05 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.10 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.23 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 3.61 (s, 1 H, CH), 4.03-4.21 (m, 2 H, CH₂CH₃), 9.51 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.76 (q, CH₂CH₃), 19.85, 20.96 (q, C(CH₃)₂), 49.47 (s, C(CH₃)₂), 56.30 (q, N-CH₂), 60.74 (t, CH₂CH₃), 67.14 (d, CHN), 117.78 (t, N(CH₂-CH=CH₂)₂), 136.42 (d, N(CH₂-CH=CH₂)₂), 171.40 (s, C=O), 205.08 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2979, 1728, 1651, 1415, 1246, 1194, 1031, 993, 921.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 253 ([M]⁺, 32), 211 (9), 181 (100), 147 (5), 108 (11), 56 (2), 41 (11).

Diallylaminacetamid



¹H-NMR^[a] (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.01 (s, 3 H, COCH₃).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 21.64 (q, COCH₃), 48.06, 50.27 (q, N-CH₂), 116.84, 117.50 (t, N(CH₂-CH=CH₂)₂), 133.03, 133.60 (d, N(CH₂-CH=CH₂)₂), 170.89 (s, C=O).

10.10 Freisetzung der Mannich-Basen aus den Hydrochloriden

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 9)

Das Hydrochlorid des -Formyl- -aminosäureesters **47** (2.0 mmol) wird in CH₂Cl₂ gelöst und mit kalter gesättigter NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt.

^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.

3-Formyl-3-methyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (39b)

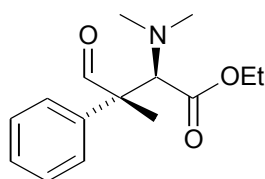
Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47e** (1.9 mmol, 0.52 g).

Ausb.: 0.23 g (51 %), gelbe Flüssigkeit.—

Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

(2RS,3SR)-2-Dimethylamino-3-formyl-3-phenyl-butansäureethylester (anti-39g) und (2RS,3RS)-2-Dimethylamino-3-formyl-3-phenyl-butansäureethylester (syn-39g)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47b** (2.0 mmol, 0.60 g).



Ausb.: 0.48 g (92 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (67 : 33).—

anti-39g: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.97 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.71 (s, 3 H, CCH₃), 2.28 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.03 (s, 1 H, CH), 3.77-4.16 (m, 2 H, CH₂CH₃), 7.12-

7.32 (m, 5 H, Ar-H), 9.48 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.56 (q, CH₂CH₃), 16.02 (q, CCH₃), 45.32 (q, N(CH₃)₂), 57.34 (s, CH₃CPh), 60.33 (t, CH₂CH₃), 71.93 (d, CHN), 127.83, 128.42, 128.81 (d, CH_{arom}), 137.61 (s, C_{arom}), 169.74 (s, C=O), 201.33 (d, CHO).—

syn-39g: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.18 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.57 (s, 3 H, CCH₃), 2.15 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.90 (s, 1 H, CH), 3.77-4.16 (m, 2 H, CH₂CH₃), 7.12-7.32 (m, 5 H, Ar-H), 9.66 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.85 (q, CH₂CH₃), 17.40 (q, CCH₃), 44.76 (q, N(CH₃)₂), 57.66 (s, CH₃CPh), 60.58 (t, CH₂CH₃), 72.52 (d, CHN), 127.66, 128.28, 128.81 (d, CH_{arom}), 138.85 (s, C_{arom}), 170.73 (s, C=O), 202.50 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2983, 2975, 2937, 2870, 2833, 2790, 1782, 1728, 1626, 1446, 1371, 1265, 1196, 1176, 1157, 1099, 1028, 935, 764, 700.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 263 ([M]⁺, 3), 230 (20), 190 (33), 134 (87), 130 (100), 105 (83), 77 (35), 58 (37), 43 (28), 29 (20).—

C₁₅H₂₁NO₃ (263.33): ber. C 68.42, H 8.04, N 5.32; gef. C 68.38, H 7.93, N 5.25.

(2RS,3SR)-3-Formyl-3-phenyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (anti-39h)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47f** (2.0 mmol, 0.68 g).

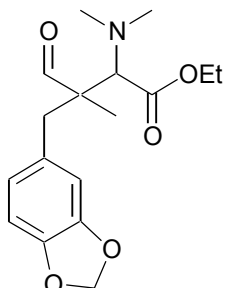
Ausb.: 0.46 g (76 %), braunes Öl.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

2-Dimethylamino-3-formyl-3-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-butansäureethylester (39i)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47c** (2.0 mmol, 0.72 g).



Ausb.: 0.58 g (90 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (53 : 47).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.16 (s, 3 H, CCH₃), 1.24 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.36 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.72-2.95 (m, 2 H, CCH₂), 3.35 (s, 1 H, CH), 4.06-4.22 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.85 (s, 2 H, OCH₂O), 6.43-6.57 (m, 2 H, Ar-H), 6.59-6.67 (m, 1 H, Ar-H), 9.65 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.96 (q, CH₂CH₃), 17.16 (q, CCH₃), 41.41 (t, CCH₂), 44.87 (q, N(CH₃)₂), 53.99 (s, CH₃CCH₂), 60.78 (t, CH₂CH₃), 72.25 (d, CHN), 101.28 (t, OCH₂O), 108.31, 111.24, 124.00 (d, CH_{arom}), 130.23, 146.67, 147.77 (s, C_{arom}), 171.06 (s, C=O), 207.01 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.07 (s, 3 H, CCH₃), 1.25 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 2.30 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.72-2.95 (m, 2 H, CCH₂), 3.29 (s, 1 H, CH), 4.06-4.22 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.86 (s, 2 H, OCH₂O), 6.43-6.57 (m, 2 H, Ar-H), 6.59-6.67 (m, 1 H, Ar-H), 9.73 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.89 (q, CH₂CH₃), 17.37 (q, CCH₃), 39.74 (t, CCH₂), 44.04 (q, N(CH₃)₂), 52.99 (s, CH₃CCH₂), 60.66 (t, CH₂CH₃), 71.88 (d, CHN), 101.28 (t, OCH₂O), 108.31, 111.33, 124.10 (d, CH_{arom}), 130.34, 146.64, 147.77 (s, C_{arom}), 170.24 (s, C=O), 205.31 (d, CHO).—

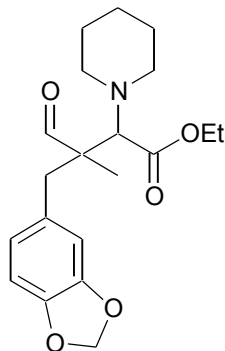
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 2941, 2904, 2879, 2835, 2789, 1724, 1630, 1504, 1489, 1442, 1369, 1242, 1190, 1097, 1039, 930, 866, 814, 733, 648.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 321 ([M]⁺, 8), 248 (15), 219 (21), 204 (22), 192 (90), 164 (29), 135 (95), 130 (100), 102 (90), 77 (75), 58 (90), 32 (90), 28 (90).—

C₁₇H₂₃NO₅ (321.37): ber. C 63.54, H 7.21, N 4.36; gef. C 63.66, H 7.34, N 4.47.

3-Formyl-3-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-2-piperidin-1-yl-butansäureethyl-ester (39j)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47g** (2.0 mmol, 0.80 g).



Ausb.: 0.72 g (99 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Diastereomere (51 : 49).—

Überschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.02 (s, 3 H, CCH₃) 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.27-1.60 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.25-2.96 (m, 6 H, CCH₂, N(CH₂)₅), 3.19 (s, 1 H, CH), 4.02-4.16 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.80 (s, 2 H, OCH₂O), 6.39-6.70 (m, 3 H, Ar-H), 9.72 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.90 (q, CH₂CH₃), 17.09

(q, CCH₃), 24.76, 26.96 (t, N(CH₂)₅), 41.30 (t, CCH₂), 49.60 (s, CH₃CCH₂), 54.10 (t, CH₂-N-CH₂), 60.57 (t, CH₂CH₃), 73.22 (d, CHN), 101.23 (t, OCH₂O), 108.23, 111.24, 124.00 (d, CH_{arom}), 130.53, 146.56, 147.73 (s, C_{arom}), 170.13 (s, C=O), 205.63 (d, CHO).—

Unterschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12 (s, 3 H, CCH₃) 1.21 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 1.27-1.60 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.25-2.96 (m, 6 H, CCH₂, N(CH₂)₅), 3.23 (s, 1 H, CH), 4.02-4.16 (m, 2 H, CH₂CH₃), 5.80 (s, 2 H, OCH₂O), 6.39-6.70 (m, 3 H, Ar-H), 9.65 (s, 1 H, CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.90 (q, CH₂CH₃), 17.57 (q, CCH₃), 24.48, 27.15 (t, N(CH₂)₅), 39.33 (t, CCH₂), 49.83 (s, CH₃CCH₂), 53.24 (t, CH₂-N-CH₂), 60.69 (t, CH₂CH₃), 73.34 (d, CHN), 101.23 (t, OCH₂O), 108.23, 111.12, 123.89 (d, CH_{arom}), 130.36, 146.62, 147.73 (s, C_{arom}), 170.94 (s, C=O), 207.24 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2935, 2854, 1724, 1635, 1489, 1442, 1363, 1242, 1190, 1097, 1038, 930, 862, 812, 733.—

MS (70 eV): *m/z* (%) = 361 ([M]⁺, 1), 288 (3), 259 (8), 244(3), 192 (54), 170 (40), 135 (70), 130 (69), 112 (67), 98 (76), 84 (77), 56 (75), 43 (80), 28 (100).

3-Formyl-3-methyl-2-morpholin-4-ylbutansäureethylester (39m)

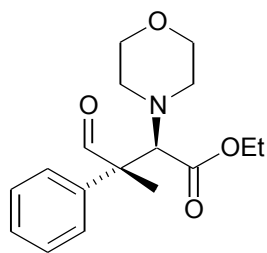
Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47h** (1.75 mmol, 0.49 g).

Ausb.: 0.22 g (52 %), gelbe Flüssigkeit.—

Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

(2*RS*,3*SR*)-3-Formyl-2-morpholin-1-yl-3-phenyl-butansäureethylester (*anti*-39u)

Aus dem α -Formyl- β -aminosäureester Hydrochlorid **47i** (1.0 mmol, 0.34 g).



Ausb.: 0.31 g (99 %), gelbliches Öl.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.02 (dt, 3 H, $J = 7.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, CH_2CH_3), 1.70 (d, 3 H, $J = 2.5$ Hz, CCH_3), 2.36-2.50 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.53-2.68 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.48-3.61 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.82-3.96 (m, 2 H,

CH_2CH_3), 3.95 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, CH), 7.15-7.34 (m, 5 H, Ar-H), 9.48 (d, 1 H, $J = 2.5$ Hz, CHO).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.64 (q, CH_2CH_3), 16.70 (q, CCH_3), 53.42 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 57.59 (s, CH_3CPh), 60.55 (t, CH_2CH_3), 67.83 (q, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 72.10 (d, CHN), 128.01, 128.63, 128.78 (d, CH_{arom}), 137.17 (s, C_{arom}), 169.32 (s, C=O), 201.70 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2976, 2852, 1726, 1651, 1446, 1259, 1186, 1117, 1030, 1012, 868, 762, 700.—

MS (70 eV): m/z (%) = 305 ($[\text{M}]^+$, 1), 281 (9), 232 (7), 201 (25), 172 (100), 144 (57), 105 (57), 100 (60), 91 (11), 58 (31), 28 (13).—

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ (305.37): ber. C 66.86, H 7.59, N 4.59; gef. C 66.79, H 7.64, N 4.67.

Dimethylamino-(1-Formyl-cyclohexyl)-essigsäureethylester (43a)

Aus dem α -Formyl- β -aminosäureester Hydrochlorid **47d** (1.0 mmol, 0.28 g).

Ausb.: 0.24 g (99 %), gelbe Flüssigkeit.—

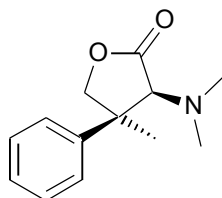
Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

10.11 Reduktion mit NaBH_4 zum Lacton**Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 10)**

Das Hydrochlorid des α -Formyl- β -aminosäureesters **47** (1.0 mmol) wird in abs. EtOH (10 mL) in einer Argonatmosphäre gelöst, mit NaBH_4 (2.5 mmol, 0.10 g) versetzt und 15 h bei 20 °C gerührt. Anschließend hydrolysiert man mit verdünnter HCl-Lösung und schüttelt mit Ether (3 x 50 mL) aus, um nichtbasische Verunreinigungen zu entfernen. Die wäßrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (50 mL) versetzt, unter Rühren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf pH 8-9 gebracht. Das Produkt wird mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL) extrahiert und die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

(4*RS*,5*SR*)-5-Dimethylamino-4-methyl-4-phenyl-2-oxa-cyclopentanon (*syn*-45f) und (4*RS*,5*RS*)-5-Dimethylamino-4-methyl-4-phenyl-2-oxa-cyclopentanon (*anti*-45f)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47b** (1.0 mmol, 0.30 g).



Ausb.: 0.22 g (99 %), gelbliches Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (61 : 39).—

syn-45f: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.44 (s, 3 H, CCH_3), 2.07 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.36 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($\nu_A =$

4.19, $\nu_B = 4.62$, 2 H, $J = 9.2$ Hz, CH_2O), 7.12-7.43 (m, 5 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 29.41 (q, CCH_3), 43.13 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 46.82 (s, CH_3CPh), 72.76 (d, CHN), 77.43 (t, CH_2O), 127.20, 127.55, 128.81 (d, CH_{arom}), 144.84 (s, C_{arom}), 174.92 (s, C=O).—

anti-45f: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.46 (s, 3 H, CCH_3), 2.44 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.59 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($\nu_A = 4.12$, $\nu_B = 4.24$, 2 H, $J = 9.0$ Hz, CH_2O), 7.12-7.43 (m, 5 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 22.34 (q, CCH_3), 44.93 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 48.26 (s, CH_3CPh), 72.14 (d, CHN), 76.83 (t, CH_2O), 125.74, 127.43, 129.27 (d, CH_{arom}), 141.48 (s, C_{arom}), 174.54 (s, C=O).—

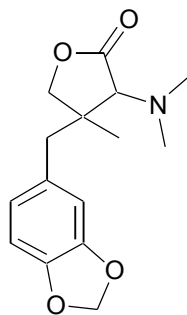
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2974, 2943, 2904, 2877, 2841, 2789, 2254, 1770, 1498, 1446, 1163, 1024, 910, 737, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 219 ($[\text{M}]^+$, 60), 159 (6), 143 (4), 130 (4), 116 (11), 102 (100), 91 (4), 58 (24), 42 (31).—

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (219.28): ber. C 71.21, H 7.81, N 6.39; gef. C 71.33, H 7.76, N 6.44.

5-Dimethylamino-4-methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-2-oxa-cyclopentanon (45g)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47c** (1.0 mmol, 0.36 g).



Ausb.: 0.28 g (99 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (57 : 43).—

Überschußdiastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.16 (s, 3 H, CCH_3), 2.56 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.20 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($\nu_A = 3.83$, $\nu_B = 4.11$, 2 H, $J = 9.1$ Hz, CH_2O), 5.98 (s, 2 H, OCH_2O), 6.54-6.82 (m, 3 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 19.40 (q, CCH_3), 38.10 (t, CCH_2), 44.70 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 45.46 (s, CH_3CCH_2), 70.75 (d, CHN), 75.69 (t, CCH_2O), 101.45 (t, OCH_2O),

108.60, 110.87, 123.69 (d, CH_{arom}), 130.46, 146.94, 148.08 (s, C_{arom}), 175.03 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.06 (s, 3 H, CCH₃), 2.57 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.01 (s, 1 H, CH), AB-Signal (_A = 3.74, _B = 4.21, 2 H, J = 9.3 Hz, CH₂O), 5.97 (s, 2 H, OCH₂O), 6.54-6.82 (m, 3 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.90 (q, CCH₃), 44.08 (s, CH₃CCH₂), 44.54 (t, CCH₂), 44.48 (q, N(CH₃)₂), 72.62 (d, CHN), 76.52 (t, CCH₂O), 101.32 (t, OCH₂O), 108.47, 110.87, 123.59 (d, CH_{arom}), 131.28, 146.62, 147.95 (s, C_{arom}), 175.27 (s, C=O).—

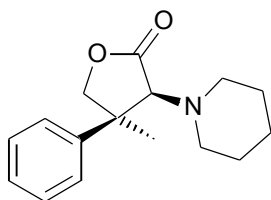
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 2945, 2898, 2254, 1759, 1504, 1489, 1442, 1244, 1041, 1016, 912, 741, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 277 ([M]⁺, 100), 201 (5), 174 (20), 160 (5), 147 (4), 134 (22), 117 (9), 102 (48), 84 (6), 58 (57), 42 (17).—

C₁₅H₁₉NO₄ (277.32): ber. C 64.97, H 6.91, N 5.05; gef. C 65.04, H 7.01, N 4.98.

(4RS,5SR)-4-Methyl-4-phenyl-5-piperidin-1-yl-2-oxa-cyclopentanon (syn-45h)
und (4RS,5RS)-4-Methyl-4-phenyl-5-piperidin-1-yl-2-oxa-cyclopentanon (anti-45h)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47f** (1.0 mmol, 0.34 g).



Ausb.: 0.23 g (89 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (85 : 15).—

syn-45h: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12-1.26 (m, 4 H, N(CH₂)₅), 1.43 (s, 3 H, CCH₃), 1.47-1.60 (m, 2 H, N(CH₂)₅), 2.12-2.27 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.31-2.49 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.31 (s, 1 H, CH), AB-Signal (_A = 4.19, _B = 4.64, 2 H, J = 9.3 Hz, CH₂O), 7.11-7.35 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 29.20 (q, CCH₃), 24.17, 26.71 (t, N(CH₂)₅), 46.68 (s, CH₃CPh), 51.96 (t, CH₂-N-CH₂), 73.78 (d, CHN), 77.56 (t, CH₂O), 127.23, 127.35, 128.42 (d, CH_{arom}), 141.43 (s, C_{arom}), 175.05 (s, C=O).—

anti-45h: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12-1.26 (m, 4 H, N(CH₂)₅), 1.43 (s, 3 H, CCH₃), 1.47-1.60 (m, 2 H, N(CH₂)₅), 2.12-2.27 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.31-2.49 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 3.53 (s, 1 H, CH), AB-Signal (_A = 4.18, _B = 4.31, 2 H, J = 9.0 Hz, CH₂O), 7.11-7.35 (m, 5 H, Ar-H).—

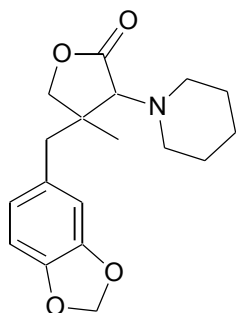
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 22.77 (q, CCH₃), 24.47, 27.20 (t, N(CH₂)₅), 48.01 (s, CH₃CPh), 53.69 (t, CH₂-N-CH₂), 72.87 (d, CHN), 76.45 (t, CH₂O), 125.47, 127.23, 129.16 (d, CH_{arom}), 145.68 (s, C_{arom}), 174.73 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939, 2856, 2252, 1759, 1626, 1446, 1169, 1107, 1024, 910, 737, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 259 ($[\text{M}]^+$, 29), 142 (100), 117 (12), 96 (7), 68 (7), 55 (8), 41 (20).

4-Methyl-4-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-5-piperidin-1-yl-2-oxa-cyclopentan- tanon (45i)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47g** (1.0 mmol, 0.40 g).



Ausb.: 0.29 g (92 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (55 : 45).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.00 (s, 3 H, CCH_3), 1.29-1.63 (m, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.39-2.79 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$, CCH_2), 2.81 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($J_{\text{A}} = 3.72$, $J_{\text{B}} = 4.01$, 2 H, $J = 9.1$ Hz, CH_2O), 5.86 (s, 2 H, OCH_2O), 6.44-6.73 (m, 3 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 19.09 (q, CCH_3), 24.37, 27.11 (q, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 44.81 (t, CCH_2), 45.21 (s, CH_3CCH_2), 53.52 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 73.17 (d, CHN), 77.75 (t, CCH_2O), 101.41 (t, OCH_2O), 108.51, 110.83, 123.69 (d, CH_{arom}), 130.61, 146.86, 148.01 (s, C_{arom}), 175.37 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.91 (s, 3 H, CCH_3), 1.29-1.63 (m, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.39-2.79 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$, CCH_2), 3.03 (s, 1 H, CH), AB-Signal ($J_{\text{A}} = 3.67$, $J_{\text{B}} = 4.08$, 2 H, $J = 9.3$ Hz, CH_2O), 5.85 (s, 2 H, OCH_2O), 6.44-6.73 (m, 3 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 21.86 (q, CCH_3), 24.22, 26.87 (q, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 38.19 (t, CCH_2), 43.68 (s, CH_3CCH_2), 53.08 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 71.73 (d, CHN), 75.96 (t, CCH_2O), 101.28 (t, OCH_2O), 108.38, 110.89, 123.54 (d, CH_{arom}), 131.64, 146.52, 147.91 (s, C_{arom}), 175.56 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2939, 2854, 2254, 1770, 1639, 1504, 1489, 1442, 1244, 1190, 1103, 1041, 1020, 908, 735, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 317 ($[\text{M}]^+$, 100), 259 (4), 174 (32), 160 (9), 142 (85), 134 (29), 117 (13), 98 (21), 68 (12), 55 (13), 41 (27).

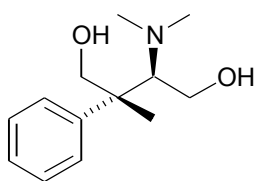
10.12 Reduktion mit LAH zu den Aminodiolen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 11)

Das Hydrochlorid des α -Formyl- β -aminosäureesters **47** (1.0 mmol) wird in abs. THF (10 mL) unter Argon gelöst, mit LAH (1 M in THF, 5.0 mmol, 5 mL) versetzt und 15 h bei 20 °C gerührt. Erst hydrolysiert man vorsichtig mit Wasser, dann mit verdünnter HCl-Lösung und schüttelt mit Ether (3 x 50 mL) aus, um nichtbasische Verunreinigungen zu entfernen. Die wäßrige Phase wird unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf pH8-9 eingestellt. Das ausgefallene Al(OH)₃ filtriert man ab und extrahiert das Produkt mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

(2*RS*,3*SR*)-3-Dimethylamino-2-methyl-2-phenyl-butan-1,4-diol (*anti*-48a) und (2*RS*,3*RS*)-3-Dimethylamino-2-methyl-2-phenyl-butan-1,4-diol (*syn*-48a)

Aus dem α -Formyl- β -aminosäureester Hydrochlorid **47b** (1.0 mmol, 0.30 g).



Ausb.: 0.16 g (72 %), gelbliches Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (60 : 40).—

anti-48a: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.36 (s, 3 H, CCH₃), 2.50 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.02-3.25 (m, 2 H, CHCH₂OH), 3.57-4.11 (m, 3 H, CCH₂OH, CH), 7.06-7.55 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.58 (q, CCH₃), 43.19 (q, N(CH₃)₂), 45.00 (s, CH₃CPh), 60.59 (t, CHCH₂OH), 74.15 (t, CCH₂OH), 74.83 (d, CHN), 126.11, 127.05, 128.49 (d, CH_{arom}), 145.08 (s, C_{arom}).—

syn-48a: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12 (s, 3 H, CCH₃), 2.08 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.02-3.25 (m, 2 H, CHCH₂OH), 3.57-4.11 (m, 3 H, CCH₂OH, CH), 7.06-7.55 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 16.04 (q, CCH₃), 44.31 (s, CH₃CPh), 44.61 (q, N(CH₃)₂), 59.96 (t, CHCH₂OH), 73.75 (t, CCH₂OH), 74.74 (d, CHN), 126.11, 126.85, 128.96 (d, CH_{arom}), 144.37 (s, C_{arom}).—

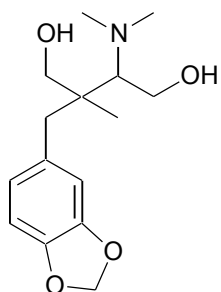
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3350, 2947, 2881, 2843, 2252, 1498, 1466, 1444, 1385, 1026, 910, 737, 650.—

MS (70 eV): m/z (%) = 223 ([M]⁺, 5), 192 (88), 176 (11), 162 (87), 147 (39), 118 (74), 115 (76), 102 (67), 88 (94), 70 (96), 58 (95), 44 (97), 28 (100).—

C₁₃H₂₁NO₂ (223.31): ber. C 69.92, H 9.48, N 6.27; gef. C 70.03, H 9.46, N 6.28.

3-Dimethylamino-2-methyl-2-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-butan-1,4-diol (48b)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47c** (1.0 mmol, 0.36 g).



Ausb.: 0.23 g (82 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 110 °C.—

Man erhält zwei Diastereomere (55 : 45).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.52 (s, 3 H, CCH₃), 2.51 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.59-2.73 (m, 2 H, CCH₂), 3.11-3.57 (m, 3 H, CHCH₂OH, CH), 3.82-4.07 (m, 2H, CCH₂OH), 5.83 (s, 2 H, OCH₂O), 6.44-6.75 (m, 3 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 21.65 (q, CCH₃), 36.30 (t, CCH₂), 41.49 (s, CH₃CCH₂), 44.39 (q, N(CH₃)₂), 59.68 (t, CHCH₂OH), 70.27 (t, CCH₂OH), 75.65 (d, CHN), 101.09 (t, OCH₂O), 108.04, 111.56, 124.08 (d, CH_{arom}), 131.78, 146.13, 147.51 (s, C_{arom}).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.88 (s, 3 H, CCH₃), 2.45 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.59-2.73 (m, 2 H, CCH₂), 3.11-3.57 (m, 3 H, CHCH₂OH, CH), 3.82-4.07 (m, 2H, CCH₂OH), 5.84 (s, 2 H, OCH₂O), 6.44-6.75 (m, 3 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 17.93 (q, CCH₃), 36.30 (t, CCH₂), 41.29 (s, CH₃CCH₂), 44.68 (q, N(CH₃)₂), 59.41 (t, CHCH₂OH), 71.37 (t, CCH₂OH), 72.65 (d, CHN), 101.23 (t, OCH₂O), 108.18, 111.35, 123.97 (d, CH_{arom}), 131.15, 146.39, 147.62 (s, C_{arom}).—

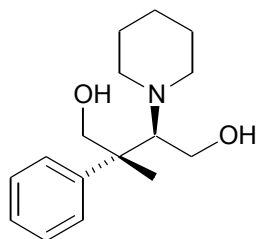
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3329, 2945, 2879, 2252, 1504, 1442, 1248, 1095, 1041, 733.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 281 ([M]⁺, 70), 249 (5), 134 (6), 113 (1), 98 (7), 88 (100), 58 (31), 44 (4).—

C₁₅H₂₃NO₄ (281.35): ber. C 64.03, H 8.24, N 4.98; gef. C 64.36, H 8.35, N 4.83.

(2*RS*,3*SR*)-2-Methyl-2-phenyl-3-piperidin-1-yl-butan-1,4-diol (*anti*-48c)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47f** (1.0 mmol, 0.34 g).



Ausb.: 0.26 g (99 %), rosa Feststoff.—

Smp.: 147 °C.—

Man erhält ein Diastereomer (99 : 1).—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.36 (s, 3 H, CCH₃), 1.41-1.64 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.11-2.52 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂) 2.67-2.84 (m, 2 H, CH₂-N-CH₂), 2.89-3.01 (m, 2 H, CHCH₂OH),

3.08 (t, 1 H, *J* = 11.9 Hz, CH), AB-Signal (*A* = 3.66, *B* = 4.04, 2 H, *J* = 9.9 Hz, CCH₂OH), 7.04-7.26 (m, 5 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 16.27 (q, CCH_3), 24.64, 27.49 (t, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 45.21 (s, CH_3CPh), 54.86 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 60.43 (t, CHCH_2OH), 74.65 (t, CCH_2O), 76.60 (d, CHN), 126.07, 126.93, 128.89 (d, CH_{arom}), 144.34 (s, C_{arom}).—

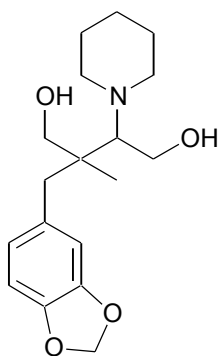
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3361, 2937, 2854, 2252, 1468, 1454, 1442, 1039, 1026, 908, 733, 650.—

MS (70 eV): m/z (%) = 263 ($[\text{M}]^+$, 8), 232 (87), 210 (33), 201 (40), 142 (92), 128 (92), 118 (87), 112 (100), 98 (91), 84 (91), 69 (71), 55 (90), 41 (98), 28 (73).—

$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ (263.38): ber. C 72.96, H 9.57, N 5.32; gef. C 73.07, H 9.49, N 5.44.

2-Methyl-2-(3,4-methylenedioxyphenylmethyl)-3-piperidin-1-yl-butan-1,4-diol (48d)

Aus dem -Formyl- -aminosäureester Hydrochlorid **47g** (1.0 mmol, 0.40 g).



Ausb.: 0.23 g (72 %), rosa Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (59 : 41).—

Überschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.50 (s, 3 H, CCH_3), 1.27-1.63 (m, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.24-2.46 (m, 2 H, CCH_2), 2.54-2.78 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.84-3.05 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.08-3.55 (m, 3 H, CH , CHCH_2OH), 3.75-4.07 (m, 2 H, CCH_2OH), 5.81 (s, 2 H, OCH_2O), 6.42-6.75 (m, 3 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 21.86 (q, CCH_3), 26.04, 27.47 (q, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 36.45 (t, CCH_2), 41.55 (s, CH_3CCH_2), 54.88 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 59.68 (t, CHCH_2OH), 70.38 (t, CCH_2OH), 77.56 (d, CHN), 101.06 (t, OCH_2O), 108.00, 111.55, 124.05 (d, CH_{arom}), 131.86, 146.10, 147.50 (s, C_{arom}).—

Unterschußdiastereomer: **$^1\text{H-NMR}$** (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.87 (s, 3 H, CCH_3), 1.27-1.63 (m, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 2.24-2.46 (m, 2 H, CCH_2), 2.54-2.78 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 2.84-3.05 (m, 6 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.08-3.55 (m, 3 H, CH , CHCH_2OH), 3.75-4.07 (m, 2 H, CCH_2OH), 5.82 (s, 2 H, OCH_2O), 6.42-6.75 (m, 3 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 18.25 (q, CCH_3), 24.65, 27.47 (q, $\text{N}(\text{CH}_2)_5$), 41.36 (s, CH_3CCH_2), 44.57 (t, CCH_2), 53.32 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 59.47 (t, CHCH_2OH), 71.27 (t, CCH_2OH), 74.27 (d, CHN), 101.21 (t, OCH_2O), 108.15, 111.35, 123.95 (d, CH_{arom}), 131.27, 146.36, 147.60 (s, C_{arom}).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3352, 2937, 2854, 2252, 1504, 1489, 1442, 1246, 1097, 1041, 910, 733, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 321 ($[\text{M}]^+$, 12), 287 (52), 257 (5), 206 (5), 175 (9), 151 (18), 134 (100), 128 (78), 98 (92), 77 (30), 41 (48).

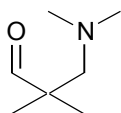
10.13 Synthese der β -Aminoaldehyde

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 12)

In einem getrockneten Kolben werden in Argonatmosphäre ein Aldehyd (2.5 mmol) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) mit dem Iminiumsalz **21a** (2.5 mmol, 0.23 g) versetzt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit HCl-Lösung (6 N, 10 mL) hydrolysiert und mit Ether (3 x 50 mL) ausgeschüttelt, um nichtbasiische Verunreinigungen zu entfernen. Die wäßrige Phase neutralisiert man unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und stellt anschließend mit 2 N NaOH auf pH 8-9 ein. Das Produkt wird mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

2-Dimethylaminomethyl-2-methyl-propanal (**49a**)

Aus 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.26 g (80 %, Lit.^[4] Ausb.: 70-80 %), gelbes Öl.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.08 (s, 6 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.46 (s, 2 H, CH_2N), 9.56 (s, 1 H, CHO).—

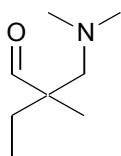
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 20.95 (q, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 47.74 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 47.89 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 67.12 (t, CH_2N), 206.91 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2962, 2770, 1728, 1460, 1261, 1095, 1018, 880, 802.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 130 ($[\text{M}+1]^+$, 2), 105 (4), 98 (100), 84, (23), 70 (5), 58 (68), 49 (25), 44 (10).

2-Dimethylaminomethyl-2-methyl-butanal (**49b**)

Aus 2-Methyl-butanal (2.5 mmol, 0.27 mL).



Ausb.: 0.32 g (90 %), gelbes Öl.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.76 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz, CCH_2CH_3), 0.98 (s, 3 H, CCH_3), 1.28-1.64 (m, 2 H, CCH_2CH_3), 2.13 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), AB-Signal ($\nu_{\text{A}} = 2.31$, $\nu_{\text{B}} = 2.45$, 2 H, $J = 13.6$ Hz, CH_2N), 9.47 (s, 1 H, CHO).—

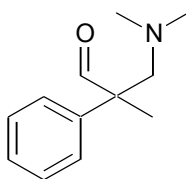
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 8.32 (q, CCH_2CH_3), 16.82 (q, CCH_3), 27.23 (t, CCH_2CH_3), 47.83 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 50.97 (s, CH_3CCH_2), 65.58 (t, CH_2N), 207.17 (d, CHO).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2968, 2943, 2821, 2771, 2700, 1724, 1458, 1265, 1043, 881, 831, 779, 453.—

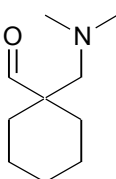
GC-MS (80 eV): m/z (%) = 143 ($[\text{M}]^+$, 5), 98 (2), 84 (2), 70 (2), 58 (100), 51 (12).

2-Dimethylaminomethyl-2-phenyl-propanal (49c)

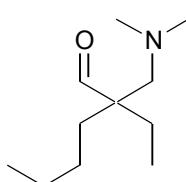
Aus 2-Phenyl-propanal (2.5 mmol, 0.33 mL).

Ausb.: 0.31 g (65 %, Lit.^[4] Ausb.: 36 %), gelbes Öl.—**¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.46 (s, 3 H, CCH₃), 2.05 (s, 6 H, N(CH₃)₂), AB-Signal (ν_A = 2.66, ν_B = 2.95, 2 H, J = 13.5 Hz, CH₂N), 7.11-7.38 (m, 5 H, Ar-H), 9.49 (s, 1 H, CHO).—**¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 18.61 (q, CCH₃), 48.18 (q, N(CH₃)₂), 55.45 (s, CH₃CPh), 66.09 (t, CH₂N), 127.56, 127.73, 129.23 (d, CH_{arom}), 140.10 (s, C_{arom}), 202.90 (d, CHO).—**IR** (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2860, 2821, 2765, 1724, 1600, 1496, 1458, 1373, 1263, 1097, 1028, 866, 760, 700.—**GC-MS** (80 eV): m/z (%) = 191 ([M]⁺, 8), 144 (2), 105 (2), 91 (3), 58 (100), 43 (4).**2-Dimethylaminomethyl-cyclohexancarbaldehyd (49d)**

Aus Cyclohexylaldehyd (2.5 mmol, 0.30 mL).

Ausb.: 0.35 g (83 %, Lit.^[281] Ausb.: 77 %), gelbliches Öl.—**¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.19-1.47 (m, 8 H, C(CH₂)₅), 1.78-1.84 (m, 2 H, C(CH₂)₅), 2.13 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.37 (s, 1 H, CH₂N), 9.50 (s, 1 H, CHO).—**¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 22.66, 26.07, 30.38 (t, C(CH₂)₅), 48.12 (q, N(CH₃)₂), 51.13 (s, C(CH₂)₅), 66.46 (d, CH₂N), 207.91 (d, CHO).—**IR** (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2931, 2856, 2819, 2767, 1724, 1454, 1263, 1030, 850, 742.—**GC-MS** (80 eV): m/z (%) = 170 ([M+1]⁺, 6), 84 (2), 58 (100), 43 (2).**2-Dimethylaminomethyl-2-ethyl-hexanal (49e)**

Aus 2-Ethyl-hexanal (2.5 mmol, 0.39 mL).

Ausb.: 0.43 g (93 %, Lit.^[281] Ausb.: 76 %), gelbes Öl.—**¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.73 (t, 3 H, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃), 0.83 (t, 3 H, J = 6.9 Hz, CH₂CH₃), 0.95-1.33 (m, 4 H, CCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.38-1.61 (m, 4 H, CH₂-C-CH₂), 2.12 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.36 (s, 1 H, CH₂N), 9.45 (s, 1 H, CHO).—**¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 7.90 (q, CCH₂CH₃), 14.31 (q, C(CH₂)₃CH₃), 22.65, 23.69, 25.59, 29.67 (t, CH₂), 47.85 (q, N(CH₃)₂), 53.77 (s, CH₃CCH₂), 63.29 (t, CH₂N), 207.90 (d, CHO).—**IR** (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2960, 2942, 2860, 2819, 2771, 1724, 1381, 1263, 1041, 885, 843, 775, 729.—**GC-MS** (80 eV): m/z (%) = 186 ([M+1]⁺, 8), 156 (1), 98 (1), 84 (2), 68 (1), 58 (100).

10.14 Die NaI/Me₃SiCl/NEt₃-vermittelte Mannich-Reaktion

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 13)

In einem trockenen Schlenkkolben wird in einer Argonatmosphäre im Hochvakuum getrocknetes NaI (5.5 mmol, 0.83 g) bei 20 °C in abs. MeCN (5 mL) gelöst. Anschließend gibt man bei dieser Temperatur nacheinander ein sekundäres Amin (2.5 mmol), NEt₃ (2.5 mmol, 0.35 mL) und Me₃SiCl (5.5 mmol, 0.7 mL) hinzu und rührt 30 min zur Generierung des Silylamins. Danach wird der Glyoxylsäureethylester (50 %-ig in Toluol, 2.5 mmol, 0.5 mL) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Die Reaktionsmischung mit dem *in situ* gebildeten Iminiumsalz **51** versetzt man mit dem Aldehyd (2.5 mmol) und rührt für 1 h weiter. Die Reaktion wird durch Hydrolyse mit HCl-Lösung (6 N, 10 mL) beendet und nichtbasische Verunreinigungen werden mit Ether (3 x 50 mL) entfernt. Die wäßrige Phase wird unter Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf einen pH-Wert von 8-9 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt.

3-Formyl-3-methyl-2-piperidin-1-yl-butansäureethylester (**39b**)

Aus Piperidin (2.5 mmol, 0.25 mL) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).

Ausb.: 0.34 g (57 %), farblose Flüssigkeit.—

Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

3-Formyl-3-methyl-2-methylbenzylamino-butansäureethylester (**39n**)

Aus Methylbenzylamin (2.5 mmol, 0.32 mL) und 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL).

Ausb.: 0.42 g (61 %), gelbe Flüssigkeit.—

Physikalische Daten siehe **Kap. 10.7**.

10.15 Synthese der 1-Dialkylamino-1-aryl-2-nitroalkane

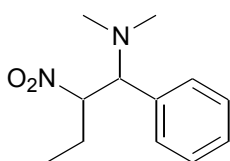
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 14)

In einem unter Argon getrockneten Kolben mit Seitenansatz wird bei 20 °C eine Nitroverbindung (2.5 mmol) in abs. CH₂Cl₂ (5 mL) gelöst und mit NEt₃ (2.5 mmol, 0.35 mL) versetzt. Bei dieser Temperatur wird das Iminiumsalz (2.5 mmol) im Argon-gegenstrom zugegeben und die Reaktionsmischung 15 h weitergerührt. Zur Aufarbeitung wird HCl-Lösung (6 N, 10 mL) zugegeben und 10 min gerührt. Nichtbasische

Verunreinigungen werden durch Extraktion mit Et₂O (3 x 50 mL) entfernt. Die wäßrige Phase wird unter kräftigem Rühren mit gesättigter NaHCO₃-Lösung neutralisiert und anschließend mit 2 N NaOH auf pH 8-9 gebracht. Das Produkt wird anschließend mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitrobutan (15a)

Aus dem Iminiumsalz **21b** (2.5 mmol, 0.42 g) und 1-Nitropropan (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.54 g (97 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 49 : 51).—

anti-**15a**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.84 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.18-2.03 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.10 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 4.02 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, NO₂CHCHN), 4.98-5.15 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.07-7.39 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.73 (q, CH₂CH₃), 25.23 (t, CH₂CH₃), 41.15 (q, N(CH₃)₂), 71.79 (d, NO₂CHCHN), 91.17 (d, NO₂CHCHN), 128.55, 128.64, 129.66 (d, CH_{arom}), 131.42 (s, C_{arom}).—

syn-**15a**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.00 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.18-2.03 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.07 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.96 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, NO₂CHCHN), 4.98-5.15 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.07-7.39 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.57 (q, CH₂CH₃), 26.04 (t, CH₂CH₃), 41.78 (q, N(CH₃)₂), 70.66 (d, NO₂CHCHN), 90.91 (d, NO₂CHCHN), 128.35, 128.80, 129.46 (d, CH_{arom}), 131.96 (s, C_{arom}).—

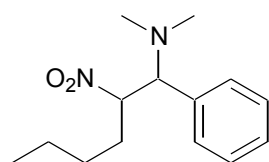
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2973, 2937, 2870, 2831, 2789, 1556, 1454, 1377, 804, 756, 704, 615.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 223 ([M+1]⁺, 51), 176 (5), 150 (12), 134 (100), 115 (5), 105 (8), 58 (8), 42 (6).—

C₁₂H₁₈N₂O₂ (222.28): ber. C 64.84, H 8.16, N 12.60; gef. C 64.93, H 7.99, N 12.69.

1-Dimethylamino-1-phenyl-2-nitrohexan (15c)

Aus dem Iminiumsalz **21b** (1.0 mmol, 0.17 g) und 1-Nitropentan (1.0 mmol, 0.12 mL).



Ausb.: 0.22 g (88 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 54 : 46).—

anti-**15c**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.72 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, (CH₂)₃CH₃), 1.03-1.43 (m, 2 H, (CH₂)₃CH₃), 2.06 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.94 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, NO₂CHCHN), 4.93-5.11 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 6.98-7.39 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.05 (q, (CH₂)₃CH₃), 22.24, 28.44, 32.36 (t, (CH₂)₃CH₃), 41.79 (q, N(CH₃)₂), 71.95 (d, NO₂CHCHN), 89.61 (d, NO₂CHCHN), 128.36, 128.81, 129.48 (d, CH_{arom}), 131.48 (s, C_{arom}).—

syn-15c: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.86 (t, 3 H, *J* = 6.8 Hz, (CH₂)₃CH₃), 1.03-1.43 (m, 2 H, (CH₂)₃CH₃), 2.04 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.87 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, NO₂CHCHN), 4.93-5.11 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 6.98-7.39 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.24 (q, (CH₂)₃CH₃), 22.55, 28.35, 31.42 (t, (CH₂)₃CH₃), 41.19 (q, N(CH₃)₂), 71.03 (d, NO₂CHCHN), 89.61 (d, NO₂CHCHN), 128.57, 128.65, 129.61 (d, CH_{arom}), 131.89 (s, C_{arom}).—

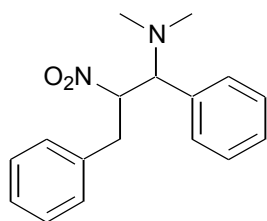
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2658, 2931, 2868, 2831, 2787, 1552, 1454, 1377, 1265, 1036, 756, 704, 617.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 251 ([M+1]⁺, 9), 204 (4), 146 (4), 134 (100), 117 (2), 58 (2), 42 (2).—

C₁₄H₂₂N₂O₂ (250.34): ber. C 67.17, H 8.86, N 11.19; gef. C 67.07, H 8.77, N 10.96.

1-Dimethylamino-1,3-diphenyl-2-nitropropan (15d)

Aus dem Iminiumsalz **21b** (1.0 mmol, 0.17 g) und 2-Phenyl-1-nitroethan (**16d**) (1.0 mmol, 0.15 g).



Ausb.: 0.23 g (81 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 49 : 51).—

anti-15d: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.04 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.56-3.31 (m, 2 H, CH₂), 4.02 (d, 1 H, *J* = 11.4 Hz, NO₂CHCHN), 5.07-5.31 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 6.87-7.37 (m, 10 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 38.93 (t, CH₂), 41.83 (q, N(CH₃)₂), 70.75 (d, NO₂CHCHN), 91.20 (d, NO₂CHCHN), 128.96, 129.34, 129.74 (d, CH_{arom}), 131.48, 136.85 (s, C_{arom}).—

syn-15d: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.02 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.56-3.31 (m, 2 H, CH₂), 3.91 (d, 1 H, *J* = 10.9 Hz, NO₂CHCHN), 5.07-5.31 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 6.87-7.37 (m, 10 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 38.08 (q, CH₂), 41.38 (q, N(CH₃)₂), 72.02 (d, NO₂CHCHN), 91.46 (d, NO₂CHCHN), 128.52, 129.14, 129.57 (d, CH_{arom}), 131.33, 136.36 (s, C_{arom}).—

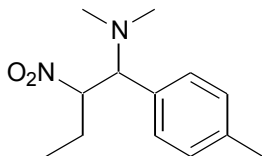
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3029, 2939, 2866, 2831, 2789, 1556, 1495, 1454, 1375, 864, 756, 702, 617.—

MS (70 eV): m/z (%) = 251 ($[M]^+$, 2), 239 (35), 208 (19), 192 (92), 162 (84), 134 (94), 115 (92), 105 (99), 91 (97), 77 (97), 58 (97), 42 (46), 28 (100).—

$C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284.35): ber. C 71.81, H 7.09, N 9.85; gef. C 71.96, H 7.17, N 9.75.

1-Dimethylamino-1-(4-methyl-phenyl)-2-nitrobutan (15h)

Aus dem Iminiumsals **21c** (2.5 mmol, 0.46 g) und 1-Nitropropan (**16e**) (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.49 g (83 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 75 °C.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 52 : 48).—

anti-**15h**: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.80 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.20-1.98 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.05 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.28 (s, 3 H, Ar- CH_3), 3.90 (d, 1 H, J = 11.4 Hz, NO_2CHCHN), 4.81-5.03 (m, 1 H, NO_2CHCHN), 6.88-7.19 (m, 4 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 10.79 (q, CH_2CH_3), 21.46 (q, Ar- CH_3), 26.08 (t, CH_2CH_3), 41.21 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 71.54 (d, NO_2CHCHN), 91.35 (d, NO_2CHCHN), 128.43, 129.10, 129.51 (d, CH_{arom}), 138.37 (s, C_{arom}).—

syn-**15h**: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.95 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.20-1.98 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.03 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.24 (s, 3 H, Ar- CH_3), 3.84 (d, 1 H, J = 10.9 Hz, NO_2CHCHN), 4.81-5.03 (m, 1 H, NO_2CHCHN), 6.88-7.19 (m, 4 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 10.65 (q, CH_2CH_3), 21.46 (q, Ar- CH_3), 25.28 (t, CH_2CH_3), 41.84 (q, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 70.45 (d, NO_2CHCHN), 91.14 (d, NO_2CHCHN), 128.88, 129.41, 129.59 (d, CH_{arom}), 138.20 (s, C_{arom}).—

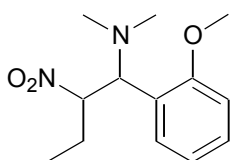
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2978, 2935, 2868, 2831, 2788, 1556, 1454, 1377, 1311, 1036, 850, 802, 725, 584.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 223 ($[M+1]^+$, 88), 190 (5), 174 (4), 164 (45), 148 (100), 119 (23), 105 (10), 91 (7), 72 (6), 58 (5), 42 (9).—

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236.31): ber. C 66.07, H 8.53, N 11.85; gef. C 65.92, H 8.64, N 11.75.

1-Dimethylamino-1-(2-methoxy-phenyl)-2-nitrobutan (15i)

Aus dem Iminiumsals **21e** (2.5 mmol, 0.50 g) und 1-Nitropropan (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.57 g (90 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 42 : 58).—

anti-**15i**: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.80 (t, 3 H, J = 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.26-1.98 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.05 (s, 6 H,

$N(CH_3)_2$, 3.74 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 4.45-4.61 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 4.91-5.03 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.13-7.28 (m, 4 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.81 (q, CH₂CH₃), 24.99 (t, CH₂CH₃), 41.53 (q, N(CH₃)₂), 55.68 (d, NO₂CHCHN), 62.98 (q, Ar-OCH₃), 91.73 (d, NO₂CHCHN), 111.67, 121.03, 129.72 (d, CH_{arom}), 129.77 (s, C_{arom}), 158.70 (s, Ar-OMe).—

syn-**15i**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.95 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.26-1.98 (m, 2 H, CH₂CH₃), 2.05 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 3.72 (s, 3 H, Ar-OCH₃), 4.45-4.61 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 4.91-5.03 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.13-7.28 (m, 4 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.76 (q, CH₂CH₃), 26.34 (t, CH₂CH₃), 42.21 (q, N(CH₃)₂), 55.92 (d, NO₂CHCHN), 62.98 (q, Ar-OCH₃), 90.99 (d, NO₂CHCHN), 111.67, 120.22, 129.56 (d, CH_{arom}), 129.77 (s, C_{arom}), 158.78 (s, Ar-OMe).—

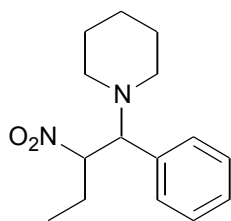
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970, 2937, 2835, 2789, 1599, 1552, 1491, 1464, 1377, 1244, 1122, 1030, 806, 758, 619.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 253 ([M+1]⁺, 13), 214 (17), 206 (6), 180 (7), 164 (100), 148 (11), 91 (2), 72 (3), 58 (8), 42 (6).—

C₁₃H₂₀N₂O₃ (252.31): ber. C 61.88, H 7.99, N 11.10; gef. C 61.93, H 8.11, N 10.96.

1-Phenyl-1-piperidin-1-yl-2-nitrobutan (**15j**)

Aus dem Iminiumsals **21g** (2.5 mmol, 0.52 g) und 1-Nitropropan (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.61 g (93 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 83 °C.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 48 : 52).—

anti-**15j**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 0.92 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.35-2.54 (m, 12 H, CH₂CH₃, N(CH₂)₅), 4.01 (d, 1 H, *J* = 11.9 Hz, NO₂CHCHN), 5.03-5.19 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.09-7.44 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.65 (q, CH₂CH₃), 24.79 (t, N(CH₂)₅), 25.21 (t, CH₂CH₃), 26.74 (t, N(CH₂)₅), 50.88 (q, CH₂-N-CH₂), 72.99 (d, NO₂CHCHN), 91.00 (d, NO₂CHCHN), 128.44, 128.49, 129.36 (d, CH_{arom}), 132.81 (s, C_{arom}).—

syn-**15j**: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.07 (t, 3 H, *J* = 7.3 Hz, CH₂CH₃), 1.35-2.54 (m, 12 H, CH₂CH₃, N(CH₂)₅), 4.00 (d, 1 H, *J* = 10.6 Hz, NO₂CHCHN), 5.03-5.19 (m, 1 H, NO₂CHCHN), 7.09-7.44 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.90 (q, CH₂CH₃), 24.67 (t, N(CH₂)₅), 26.17 (t, CH₂CH₃), 26.84 (t, N(CH₂)₅), 51.38 (q, CH₂-N-CH₂), 71.70 (d, NO₂CHCHN), 90.84 (d, NO₂CHCHN), 128.35, 128.75, 129.23 (d, CH_{arom}), 132.91 (s, C_{arom}).—

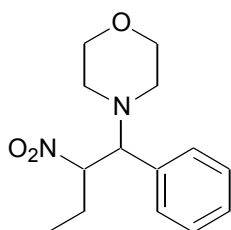
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2852, 2810, 1552, 1454, 1375, 1306, 1161, 1097, 806, 752, 704, 648.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 263 ($[\text{M}+1]^+$, 23), 213 (4), 190 (100), 174 (69), 105 (65), 56 (3), 42 (6).—

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (262.35): ber. C 68.67, H 8.45, N 10.68; gef. C 68.36, H 8.38, N 10.78.

1-Phenyl-1-morpholin-4-yl-2-nitrobutan (15k)

Aus dem Iminiumsals **21h** (2.5 mmol, 0.53 g) und 1-Nitropropan (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.52 g (79 %), gelbliches Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (*anti* : *syn* = 47 : 53).—

anti-15k: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.82 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 1.11-1.79 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.07-2.52 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.43-3.75 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.92 (d, 1 H, J = 11.4 Hz, NO_2CHCHN), 4.92-5.07 (m, 1 H, NO_2CHCHN), 6.98-

7.43 (m, 5 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 10.63 (q, CH_2CH_3), 25.09 (t, CH_2CH_3), 49.75 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 67.44 (q, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 72.35 (d, NO_2CHCHN), 90.58 (d, NO_2CHCHN), 128.81, 128.99, 129.39 (d, CH_{arom}), 132.01 (s, C_{arom}).—

syn-15k: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.96 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 1.11-1.79 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.07-2.52 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 3.43-3.75 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.87 (d, 1 H, J = 10.6 Hz, NO_2CHCHN), 4.92-5.07 (m, 1 H, NO_2CHCHN), 6.98-7.43 (m, 5 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 10.81 (q, CH_2CH_3), 26.03 (t, CH_2CH_3), 50.45 (q, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 67.44 (q, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 71.40 (d, NO_2CHCHN), 90.08 (d, NO_2CHCHN), 128.56, 129.29, 129.39 (d, CH_{arom}), 132.33 (s, C_{arom}).—

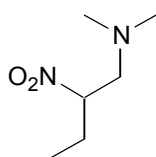
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2969, 2858, 2819, 1552, 1454, 1377, 1290, 1254, 1117, 995, 866, 804, 733, 706, 650.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 265 ($[\text{M}+1]^+$, 21), 218 (6), 176 (100), 105 (57), 86 (5), 56 (16), 42 (4).—

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (264.32): ber. C 63.62, H 7.63, N 10.60; gef. C 63.61, H 7.58, N 10.66.

1-Dimethylaminomethyl-nitropropan (15l)

Aus dem Iminiumsals **21a** (2.5 mmol, 0.23 g) und 1-Nitropropan (2.5 mmol, 0.22 mL).



Ausb.: 0.28 g (78 %, Lit.^[4] Ausb.: 70 %), farbloses Öl.—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 0.90 (t, 3 H, J = 7.4 Hz, CH_2CH_3), 1.58-1.97 (m, 2 H, CH_2CH_3), 2.19 (s, 6 H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27-2.36, 2.87-2.99 (m, 2 H, CH_2N), 4.45-4.59 (m, 1 H, NO_2CH).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 10.44 (q, CH₂CH₃), 25.52 (t, CH₂CH₃), 45.72 (q, N(CH₃)₂), 62.21 (d, CH₂N), 88.52 (d, NO₂CH).—

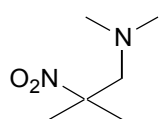
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2979, 2933, 2883, 2831, 2771, 1556, 1460, 1387, 1328, 1155, 1043, 843, 800, 542.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 147 ([M+1]⁺, 8), 100 (6), 84 (4), 58 (100), 42 (2).—

C₆H₁₄N₂O₂ (146.19): ber. C 49.30, H 9.65, N 19.16; gef. C 49.39, H 9.76, N 19.08.

2-Dimethylaminomethyl-2-nitropropan (15m)

Aus dem Iminiumsals **21a** (2.5 mmol, 0.23 g) und 2-Nitropropan (2.5 mmol, 0.23 mL).



Ausb.: 0.21 g (58 %, Lit.^[4] Ausb.: 74 %), gelbliches Öl.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.49 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 2.20 (s, 6 H, N(CH₃)₂), 2.72 (s, 2 H, CH₂N).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.50 (q, C(CH₃)₂), 47.88 (q, N(CH₃)₂), 67.94 (d, CH₂N), 89.02 (d, NO₂C).—

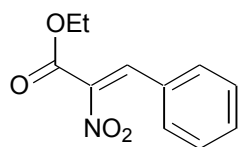
IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2985, 2949, 2827, 2779, 1539, 1456, 1346, 1049, 847.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 146 ([M]⁺, 7), 100 (19), 84 (4), 58 (100), 44 (6).—

C₆H₁₄N₂O₂ (146.19): ber. C 49.30, H 9.65, N 19.16; gef. C 49.24, H 9.54, N 19.05.

2-Nitro-3-phenyl-acrylsäureethylester (54)

Aus dem Iminiumsals **21b** (1.5 mmol, 0.25 g) und Nitroessigsäureethylester (1.5 mmol, 0.17 mL).



Ausb.: 0.29 g (87 %), gelbe Flüssigkeit.—

Man erhält zwei Isomere (60 : 40).—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.38 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.39 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz,

CH₂CH₃), 7.38-7.57 (m, 6 H, C=CH, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.43 (q, CH₂CH₃), 63.53 (t, CH₂CH₃), 129.33 (s, C_{arom}), 129.80, 130.13, 132.61 (d, CH_{arom}), 133.30 (d, C=CH) 140.62 (s, C_{arom}), 159.62 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.33 (t, 3 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 4.33 (q, 2 H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₃), 7.38-7.57 (m, 6 H, C=CH, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 14.12 (q, CH₂CH₃), 63.58 (t, CH₂CH₃), 129.32 (s, C_{arom}), 129.73, 130.87, 132.84 (d, CH_{arom}), 137.03 (d, C=CH) 140.61 (s, C_{arom}), 161.60 (s, C=O).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1734, 1645, 1566, 1537, 1333, 1267, 1209, 766, 688.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 222 ([M+1]⁺, 64), 176 (35), 148 (19), 132 (100), 102 (89), 91 (37), 66 (18), 52 (5), 43 (9).

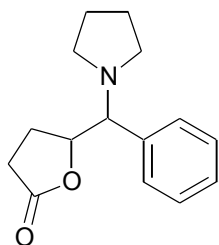
10.16 Synthese der γ -(Dialkylamino-aryl-methyl)- γ -lactone

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 15)

In einem unter Argon getrockneten Schlenkkolben wird 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, 1.5 mmol, 0.25 mL) in abs. MeCN (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argongegenstrom gibt man dann das Iminiumsalz **21** (1.5 mmol) auf einmal unter Rühren zu. Die Reaktionsmischung wird für 4 h bei dieser Temperatur weitergerührt. Danach wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand unter Aufrechterhaltung der Argonatmosphäre in abs. EtOH (5 mL) aufgenommen. Zu der Reaktionslösung gibt man Pd(OH)₂ / C (20 %, 20 mg) und leitet bis zur vollständigen Hydrierung H₂ durch eine Kapillare aus einem Ballon ein. Die Reaktion wird dünn-schichtchromatographisch verfolgt und bei Reaktionsstillstand muß nochmals eine geringe Menge Katalysator zugegeben werden. Nach vollständiger Umsetzung filtriert man über Celite und entfernt das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Die Produkte werden säulenchromatographisch an Kieselgel (CH₂Cl₂, CH₂Cl₂ : MeOH = 95 : 5) aufgereinigt.

3-(Phenyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-2-oxa-cyclopentanon (**65a**)

Aus 1-Benzyliden-pyrrolidinium-chlorid **21f** (1.5 mmol, 0.29 g).



Ausb.: 0.14 g (38 %), braunes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (60 : 40).—

¹H-NMR^[a] (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.59-2.09 (m, 4 H, N(CH₂)₄), 7.12-7.46 (m, 5 H, Ar-H).—

Überschußdiastereomer: **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 23.38, 25.68, 31.64 (t, COCH₂CH₂, N(CH₂)₄), 36.13 (t, COCH₂CH₂), 52.49 (t, CH₂-N-CH₂), 72.17 (d, OCHCHN), 80.74 (d, OCHCHN), 126.06, 128.83, 129.03 (d, CH_{arom}), 142.90 (s, C_{arom}), 179.87 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 23.45, 24.63, 28.18 (t, COCH₂CH₂, N(CH₂)₄), 35.98 (t, COCH₂CH₂), 53.88 (t, CH₂-N-CH₂), 68.24 (d, OCHCHN), 76.96 (d, OCHCHN), 126.06, 128.68, 130.41 (d, CH_{arom}), 142.90 (s, C_{arom}), 177.65 (s, C=O).—

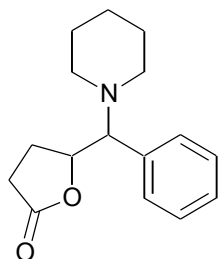
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3440, 3055, 1639, 1421, 1265, 748.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 245 ([M]⁺, 21), 185 (4), 160 (100), 91 (5), 72 (2), 42 (3).—
C₁₅H₁₉NO₂ (245.32): ber. C 73.44, H 7.81, N 5.71; gef. C 73.65, H 7.69, N 5.83.

^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.

3-(Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-2-oxa-cyclopentanon (65b)

Aus 1-Benzyliden-piperidinium-chlorid **21g** (1.5 mmol, 0.31 g).



Man erhält zwei Diastereomere (70 : 30).—

Ausb.: 0.14 g Isomer I, 0.07 g Isomer II (54 %), hellbraunes Öl.—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.27-1.66 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 2.04-2.24 (m, 2 H, COCH₂CH₂), 2.25-2.56 (m, 6 H, COCH₂CH₂, CH₂NCH₂), 3.42 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, CHN), 5.04-5.18 (m, 1 H, OCH), 7.23-7.42 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.79 (t, N(CH₂)₄), 26.06 (t, COCH₂CH₂), 26.76 (t, N(CH₂)₄), 28.42 (t, COCH₂CH₂), 52.13 (t, CH₂-N-CH₂), 73.91 (d, OCHCHN), 79.95 (d, OCHCHN), 128.09, 128.47, 130.02 (d, CH_{arom}), 135.77 (s, C_a), 177.78 (s, C=O).—
 Unterschlußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.31-1.48 (m, 6 H, N(CH₂)₅), 1.81-2.06 (m, 2 H, COCH₂CH₂), 2.24-2.64 (m, 6 H, COCH₂CH₂, CH₂-N-CH₂), 3.51 (d, 1 H, *J* = 6.6 Hz, OCHCHN), 4.90-5.08 (m, 1 H, OCHCHN), 7.22-7.44 (m, 5 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 24.89 (t, N(CH₂)₄), 26.26 (t, COCH₂CH₂), 26.70 (t, N(CH₂)₄), 28.79 (t, COCH₂CH₂), 52.77 (t, CH₂-N-CH₂), 73.86 (d, OCHCHN), 81.23 (d, OCHCHN), 128.18, 128.66, 129.62 (d, CH_{arom}), 137.28 (s, C_{arom}), 177.79 (s, C=O).—

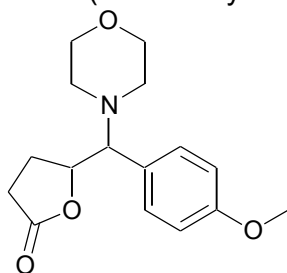
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448, 2931, 1774, 1180, 750, 705.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 260 ([M+1]⁺, 20), 174 (100), 91 (2), 42 (4).—

C₁₆H₂₁NO₂ (259.34): ber. C 74.10, H 8.16, N 5.40; gef. C 73.96, H 8.07, N 5.36.

3-[(4-Methoxy-phenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-2-oxa-cyclopentanon (65c)

Aus 4-(4-Methoxy-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid **21f** (1.5 mmol, 0.36 g).



Ausb.: 0.25 g (57 %), rot-braunes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (72 : 28).—

¹H-NMR^[a] (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.34-2.53 (m, 4 H, CH₂-N-CH₂), 3.51-3.64 (m, 4 H, CH₂-O-CH₂), 3.72 (s, 3 H, OCH₃) 6.71-6.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.07-7.24 (m, 2 H, Ar-H).—

Überschußdiastereomer: **¹³C-NMR** (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 26.45 (t, COCH₂CH₂), 28.61 (t, COCH₂CH₂), 52.07 (t, CH₂-N-CH₂), 55.57 (q, OCH₃), 67.34 (t, CH₂-O-CH₂), 73.18 (d, OCHCHN), 81.45 (d, OCHCHN), 114.23 (d, CH_{arom}), 128.50 (s, C_{arom}), 130.56 (d, CH_{arom}), 159.71 (s, Ar-OMe), 177.67 (s, C=O).—

^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.

Unterschußdiastereomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 25.26 (t, COCH_2CH_2), 28.01 (t, COCH_2CH_2), 51.56 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 55.57 (q, OCH_3), 67.34 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 72.99 (d, OCHCHN), 78.73 (d, OCHCHN), 114.10 (d, CH_{arom}), 127.38 (s, C_{arom}), 131.24 (d, CH_{arom}), 159.27 (s, Ar-OMe), 177.09 (s, C=O).—

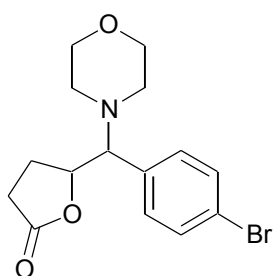
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055, 2987, 1774, 1514, 1421, 1265, 1180, 896, 750, 703.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 291 ($[\text{M}]^+$, 17), 205 (100), 134 (3), 121 (11), 105 (5).—

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (291.34): ber. C 65.96, H 7.27, N 4.81; gef. C 66.06, H 7.37, N 4.89.

3-[(4-Brom-phenyl)-morpholin-4-yl-methyl]-2-oxa-cyclopentanon (65d)

Aus 4-(4-Brom-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid **21j** (1.5 mmol, 0.44 g).



Ausb.: 0.27 g (53 %), gelbes Öl.—

Man erhält zwei Diastereomere (74 : 26).—

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 2.01-2.79 (m, 8 H, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$, COCH_2CH_2 , COCH_2CH_2), 3.42-3.65 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 3.81-4.02 (m, 1 H, OCHCHN), 4.90-5.10 (m, 1 H, OCHCHN), 7.08-7.39 (m, 4 H, Ar-H).—

Überschußdiastereomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 26.74 (t, COCH_2CH_2), 28.50 (t, COCH_2CH_2), 52.21 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 66.59 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 74.12 (d, OCHCHN), 80.65 (d, OCHCHN), 129.07, 129.71, 130.47 (d, CH_{arom}), 135.22 (s, C_{arom}), 177.23 (s, C=O).—

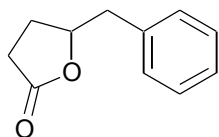
Unterschußdiastereomer: $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 25.32 (t, COCH_2CH_2), 28.02 (t, COCH_2CH_2), 51.40 (t, $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$), 67.05 (t, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$), 73.36 (d, OCHCHN), 78.45 (d, OCHCHN), 129.25, 130.18, 131.30 (d, CH_{arom}), 134.92 (s, C_{arom}), 177.62 (s, C=O).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3431, 3055, 1774, 1635, 1421, 1265, 896, 738, 704.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 340 ($[\text{M}]^+$, 13), 261 (20), 201 (6), 176 (100), 105 (11), 91 (5), 56 (4), 42 (3).

3-Benzyl-2-oxa-cyclopentanon (66a)

Fällt bei der Bildung von **65a** und **65b** als Nebenprodukt an, gelbes Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.88-2.38 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 2.40-3.19 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 3.03 (dq, 2 H, $J = 6.0$ Hz, $J = 14.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4.70-4.85 (m, 1 H, CH), 7.19-7.43 (m, 5 H, Ar-H).—

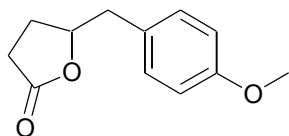
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 27.57 (t, COCH_2CH_2), 29.09 (t, COCH_2CH_2), 41.75 (t, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 81.23 (d, CH), 127.42, 129.09, 129.89 (d, CH_{arom}), 136.30 (s, C_{arom}), 177.49 (s, C=O).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3444, 3055, 1633, 1421, 1265, 896, 740, 705.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 176 ($[\text{M}]^+$, 100), 158 (36), 116 (33), 91 (41), 85 (21), 65 (22), 57 (11), 41 (7).

3-(4-Methoxy-benzyl)-2-oxa-cyclopentanon (66b)

Fällt bei der Bildung von **65c** als Nebenprodukt an, gelbes Öl.



$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.89-2.37 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 2.67-2.93 (m, 2 H, COCH_2CH_2), 3.08-3.26 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 3.82 (s, 3 H, OCH_3), 4.08-4.30 (m, 1 H, CH), 6.87 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 7.15 (d, 2 H, $J = 8.6$ Hz, Ar-

H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 28.29 (t, COCH_2CH_2), 35.59 (t, COCH_2CH_2), 41.65 (d, CH), 55.67 (q, OCH_3), 66.99 (t, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 114.48, 13.33 (d, CH_{arom}), 130.73 (s, C_{arom}), 158.84 (s, Ar-OMe), 179.28 (s, C=O).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3055, 2987, 1768, 1513, 1421, 1265, 896, 740, 706.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 206 ($[\text{M}]^+$, 41), 188 (6), 160 (7), 133 (5), 121 (100), 89 (3).

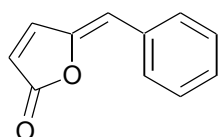
10.17 Synthese der γ -Arylidenbutenolide

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 16)

In einem unter Argon getrockneten Schlenkkolben wird 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, 1.5 mmol, 0.25 mL) in abs. MeCN (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Argongegenstrom gibt man dann das Iminiumsalz **21** (1.5 mmol) auf einmal unter Rühren zu. Die Reaktionsmischung wird für 2 h bei dieser Temperatur weitergerührt und anschließend für 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen hydrolysiert man mit HCl-Lösung (6 N, 5 mL) und rührt noch 10 min. Das Produkt wird mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer einengt. Die Produkte werden säulenchromatographisch an Kieselgel (CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : MeOH = 95 : 5) aufgereinigt.

5-Benzyliden-5H-furan-2-on (70a)

Aus 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, 0.7 mmol, 0.11 mL) und Benzyliden-dimethyl-ammonium-chlorid **21b** (0.7 mmol, 0.12 g).



Man erhält zwei Isomere ($Z : E = 66 : 34$)^[248,253-257].—

Ausb.: 0.05 g *Z*-Isomer, 0.03 g *E/Z*-Gemisch, 0.03 g *E*-Isomer (91 %, Lit.^[257] Ausb.: 87 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 85 °C / Et₂O (Lit.^[257] Smp.: 86-87 °C).—

Z-70a: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 6.06 (s, 1 H, OC=CH), 6.23 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, COCH=CH), 7.34-7.48 (m, 3 H, Ar-H), 7.53 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, COCH=CH), 7.76-7.86 (m, 2 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 114.72 (d, OC=CH), 118.51 (d, COCH=CH), 129.28, 129.76, 131.18 (d, CH_{arom}), 133.26 (s, C_{arom}), 145.80 (d, COCH=CH), 148.85 (s, OC=CH), 170.68 (s, C=O).—

E-70a: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 6.37 (dd, 1 H, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.8 Hz, COCH=CH), 6.84 (s, 1 H, OC=CH), 7.34-7.51 (m, 6 H, COCH=CH, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 116.39 (d, OC=CH), 122.21 (d, COCH=CH), 129.48, 129.60, 131.18 (d, CH_{arom}), 133.38 (s, C_{arom}), 141.15 (d, COCH=CH), 150.65 (s, OC=CH), 169.69 (s, C=O).—

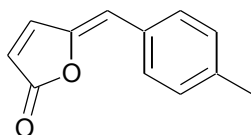
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3444, 3055, 2987, 1635, 1421, 1265, 896, 744, 705.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 172 ([M]⁺, 100), 144 (8), 115 (18), 89 (10), 63 (5).—

C₁₁H₈O₂ (172.18): ber. C 76.73, H 4.68; gef. C 76.78, H 4.79.

5-(4-Methyl-benzyliden)-5H-furan-2-on (70b)

Aus (4-Methyl-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid **21c** (1.5 mmol, 0.26 g).



Man erhält zwei Isomere (*Z* : *E* = 78 : 22).—

Ausb.: 0.05 g *Z*-Isomer, 0.12 g *E/Z*-Gemisch, 0.04 g *E*-Isomer (75 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 81 °C.—

Z-70b: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.39 (s, 3 H, CH₃), 6.03 (s, 1 H, OC=CH), 6.20 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, COCH=CH), 7.23 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H), 7.51 (d, 1 H, *J* = 5.3 Hz, COCH=CH), 7.71 (d, 2 H, *J* = 8.1 Hz, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 21.93 (q, CH₃), 114.98 (d, OC=CH), 117.94 (d, COCH=CH), 130.06 (d, CH_{arom}), 130.53 (s, C_{arom}), 131.21 (d, CH_{arom}), 140.23 (s, C_{arom}), 145.82 (d, COCH=CH), 148.32 (s, OC=CH), 170.93 (s, C=O).—

E-70b: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.42 (s, 3 H, CH₃), 6.36 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, COCH=CH), 6.81 (s, 1 H, OC=CH), 7.21-7.35 (m, 4 H, Ar-H), 7.86 (d, 1 H, *J* = 5.5 Hz, COCH=CH).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 21.75 (q, CH₃), 116.60 (d, OC=CH), 121.73 (d, COCH=CH), 129.55, 130.23 (d, CH_{arom}), 130.51, 139.62 (s, C_{arom}), 141.09 (d, COCH=CH), 150.19 (s, OC=CH), 169.83 (s, C=O).—

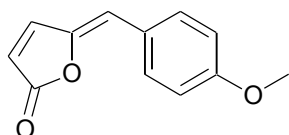
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3055, 2987, 1763, 1421, 1265, 894, 741, 706.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 186 ($[M]^+$, 100), 170 (11), 156 (6), 128 (5), 115 (13), 105 (4), 89 (2), 63 (3).—

$C_{12}H_{10}O_2$ (186.21): ber. C 77.40, H 5.41; gef. C 77.53, H 5.37.

5-(4-Methoxy-benzyliden)-5H-furan-2-on (70c)

Aus (4-Methyl-benzyliden)-dimethyl-ammonium-chlorid **21d** (1.5 mmol, 0.30 g).



Man erhält zwei Isomere ($Z : E = 80 : 20$)^[248,253-257].—

Ausb.: 0.13 g *Z*-Isomer, 0.08 g *E/Z*-Gemisch, (69 %, Lit.^[257]

Ausb.: 85 %), gelb-brauner Feststoff.—

Smp.: 109 °C / Et₂O (Lit.^[257] Smp.: 107-110 °C).—

Z-70c: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.84 (s, 3 H, OCH₃), 6.00 (s, 1 H, OC=CH), 6.15 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz, COCH=CH), 6.92 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz, Ar-H), 7.48 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz, COCH=CH), 7.76 (d, 2 H, $J = 8.9$ Hz, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 55.76 (q, OCH₃), 114.76 (d, OC=CH), 114.81 (d, CH_{arom}), 117.19 (d, COCH=CH), 126.12 (s, C_{arom}), 132.94 (d, CH_{arom}), 145.71 (d, COCH=CH), 147.49 (s, OC=CH), 160.94 (s, Ar-OMe), 171.06 (s, C=O).—

E-70c: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 3.86 (s, 3 H, CH₃), 6.28-6.36 (m, 1 H, COCH=CH), 6.75 (s, 1 H, OC=CH), 6.88-7.01 (m, 2 H, Ar-H), 7.28-7.39 (m, 1 H, COCH=CH), 7.71-7.88 (m, 2 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 55.82 (q, CH₃), 115.05 (d, CH_{arom}), 116.47 (d, OC=CH), 121.38 (d, COCH=CH), 125.82 (s, C_{arom}), 131.273 (d, CH_{arom}), 140.94 (d, COCH=CH), 149.48 (s, OC=CH), 160.73 (s, Ar-OMe), 169.91 (s, C=O).—

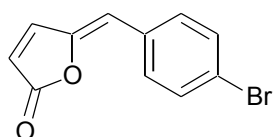
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448, 3055, 1759, 1604, 1421, 1265, 895, 741, 706.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 202 ($[M]^+$, 100), 173 (5), 156 (2), 130 (9), 115 (4), 103 (14), 91 (6), 63 (2).—

$C_{12}H_{10}O_3$ (202.21): ber. C 71.28, H 4.98; gef. C 71.36, H 5.13.

5-(4-Brom-benzyliden)-5H-furan-2-on (70d)

Aus 4-(4-Brom-benzyliden)-morpholin-4-ium-chlorid **21j** (1.5 mmol, 0.44 g).



Man erhält zwei Isomere ($Z : E = 83 : 17$).—

Ausb.: 0.23 g *Z*-Isomer, 0.04 g *E/Z*-Gemisch, (72 %), gelblicher Feststoff.—

Smp.: 77 °C.—

Z-70d: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 5.98 (s, 1 H, OC=CH), 6.20 (dd, 1 H, $J = 5.3$ Hz, $J = 0.7$ Hz, COCH=CH), 7.46-7.57 (m, 2 H, Ar-H), 7.51 (d, 1 H, $J = 5.3$ Hz, COCH=CH), 7.59-7.70 (m, 2 H, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 113.28 (d, OC=CH), 118.94 (d, COCH=CH), 124.07 (s, C_{arom}), 132.46 (d, CH_{arom}), 132.16 (s, C_{arom}), 145.65 (d, COCH=CH), 149.16 (s, OC=CH), 170.32 (s, C=O).—

E-70d: ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 6.44 (dd, 1 H, *J* = 5.6 Hz, *J* = 1.7 Hz, COCH=CH), 6.76 (s, 1 H, OC=CH), 7.55-7.80 (m, 5 H, COCH=CH, Ar-H).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 114.52 (d, OC=CH), 120.61 (s, C_{arom}), 122.42 (d, COCH=CH), 132.39 (d, CH_{arom}), 133.81 (s, C_{arom}), 141.49 (d, COCH=CH), 150.78 (s, OC=CH), 169.45 (s, C=O).—

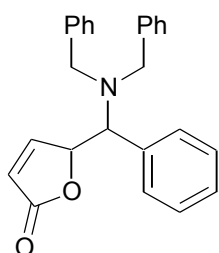
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3097, 1747, 1547, 1103, 1072, 1011, 931, 881, 811, 765.—

GC-MS (80 eV): *m/z* (%) = 251 ([M]⁺, 100), 221 (3), 170 (18), 143 (16), 115 (100), 89 (34), 63 (12), 53 (5).—

C₁₁H₇BrO₂ (251.08): ber. C 52.62, H 2.81; gef. C 52.73, H 3.01.

5-(Dibenzylamino-phenyl-methyl)-5H-furan-2-on (18a)

In einem unter Argon getrockneten Kolben wird eine Lösung des Benzotriazolamins **31h** (1.5 mmol, 0.61 g) in abs. MeCN (5 mL) mit AlCl₃ (4.5 mmol, 0.60 g) versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend kühlt man auf - 40 °C ab, gibt 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, 1.5 mmol, 0.25 mL) zu und rührt noch 2-3 h. Dabei darf die Temperatur bis ca. - 20 °C ansteigen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung für 15 h bei dieser Temperatur gelagert. Das Reaktionsgemisch wird dann auf eine im Eisbad gekühlte gesättigte NaHCO₃-Lösung (50 mL) gegeben, mit CH₂Cl₂ (50 mL) versetzt und mit 2 N NaOH auf einen pH-Wert von 10-12 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ und engt am Rotationsverdampfer ein.



Man erhält zwei Diastereomere (55 : 45), farbloser Feststoff.—

Überschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = AB-Signal (*A* = 3.35, *B* = 3.97, 4 H, *J* = 13.8 Hz, CH₂Ph), 3.82 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, OCHCHN), 5.59-5.68 (m, 1 H, OCHCHN), 6.02-6.20 (m, H, COCHCH), 7.21-7.55 (m, 15 H, Ar-H), 7.88 (d, 1 H, *J* = 5.7 Hz, COCHCH).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 55.37 (t, CH₂Ph), 65.78 (d, OCHCHN), 83.55 (d, OCHCHN), 121.74 (d, COCHCH), 127.86, 128.89, 129.04, 129.43 (d, CH_{arom}), 134.06, 139.42 (s, C_{arom}), 157.43 (d, COCHCH), 173.53 (s, C=O).—

Unterschußdiastereomer: **¹H-NMR** (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = AB-Signal (*A* = 3.25, *B* = 4.02, 4 H, *J* = 13.8 Hz, CH₂Ph), 3.82 (d, 1 H, *J* = 8.4 Hz, OCHCHN), 5.59-5.68

(m, 1 H, OCHCHN), 6.02-6.20 (m, H, COCHCH), 7.03 (d, 1 H, $J = 5.7$ Hz, COCHCH), 7.21-7.55 (m, 15 H, Ar-H).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 55.08 (t, CH_2Ph), 65.20 (d, OCHCHN), 84.36 (d, OCHCHN), 122.03 (d, COCHCH), 127.65, 128.81, 129.28, 129.87 (d, CH_{arom}), 135.76, 139.82 (s, C_{arom}), 156.62 (d, COCHCH), 173.80 (s, C=O).

3-Benzyl-2-oxa-cyclopentanon (66a)

Aus 5-(Dibenzylamino-phenyl-methyl)-5H-furan-2-on (**18a**, 0.7 mmol, 0.26 g).

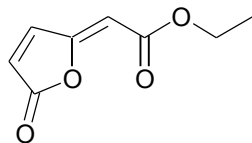
Ausb.: 0.11 g (89 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 74 °C.—

Physikalische Daten siehe oben.

(5-Oxo-5H-furan-2-yliden)-essigsäureethylester (70e)

In einem unter Argon getrockneten Kolben wird eine Lösung des Benzotriazolaminals **31a** (1.0 mmol, 0.25 g) in abs. MeCN (5 mL) mit AlCl_3 (3.0 mmol, 0.40 g) versetzt und 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend kühlt man auf -40 °C ab, gibt 2-(Trimethylsiloxy)-furan (**17**, 1.0 mmol, 0.16 mL) zu und rührt noch 6 h. Dabei darf die Temperatur bis ca. -20 °C ansteigen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung für 1 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit HCl-Lösung (6 N, 15 mL) hydrolysiert und noch 10 min gerührt. Das Produkt extrahiert man mit CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und engt am Rotationsverdampfer ein.



Ausb.: 0.14 g (83 %), gelber Feststoff.—

Smp.: 74 °C (Lit.^[282] Smp.: 75-77 °C).—

Man erhält zwei Isomere (Z : E = 77 : 23)^[282,283].—

Z-70e: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.25 (t, 3 H, $J =$

7.1 Hz, CH_2CH_3), 4.18 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 5.85 (s, 1 H, OC=CH), 6.38-6.49 (m, 1 H, COCH=CH), 8.32 (d, 1 H, $J = 5.5$ Hz, COCH=CH).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.48 (q, CH_2CH_3), 61.48 (t, CH_2CH_3), 102.97 (d, OC=CH), 124.78 (d, COCH=CH), 142.42 (d, COCH=CH), 160.59, 165.14, 168.18 (s, OC=CH, C=O).—

E-70e: $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.25 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 4.18 (q, 2 H, $J = 7.1$ Hz, CH_2CH_3), 5.47 (s, 1 H, OC=CH), 6.38-6.49 (m, 1 H, COCH=CH), 7.59 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz, COCH=CH).—

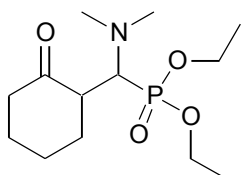
$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 14.48 (q, CH_2CH_3), 61.48 (t, CH_2CH_3), 102.30 (d, OC=CH), 124.11 (d, COCH=CH), 145.48 (d, COCH=CH), 156.79, 163.44, 168.72 (s, OC=CH, C=O).—

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3440, 1729, 1639, 1421, 1265, 894, 739, 706.

10.18 Synthese der phosphono-aminomethylierten Produkte

Dimethylamino-(2-oxo-cyclohexyl)-methyl-phosphonsäurediethylester (**82**)

In einem unter Argon getrockneten Kolben wird das Iminiumsalz **81** (2.5 mmol, 0.57 g) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst und auf $-80\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Dann tropft man Cyclohex-1-enylpyrrolidin (2.5 mmol, 0.40 mL) zu und rührt noch 2-3 h. Dabei darf die Temperatur bis ca. $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ansteigen. Zur Vervollständigung der Reaktion wird die Reaktionsmischung für 15 h bei dieser Temperatur gelagert. Anschließend hydrolysiert man mit HCl-Lösung (6 N, 5 mL) und rührt noch 10 min. Nichtbasische Verunreinigungen werden mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit 2 N NaOH auf pH 8-9 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und engt am Rotationsverdampfer ein.



Ausb.: 0.30 g (42 %), gelb-braunes Öl.—

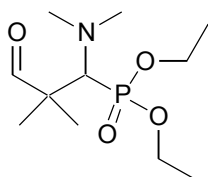
$^1\text{H-NMR}^{[a]}$ (200 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.24 (dt, 6 H, $J = 7.0$ Hz, $^4J_{\text{HP}} = 2.3$ Hz, OCH_2CH_3), 1.46-2.02 (m, 8 H, $(\text{CH}_2)_4$), 2.40 (d, 6 H, $^4J_{\text{HP}} = 2.3$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.12 (d, 1 H, $^2J_{\text{HP}} = 21.9$ Hz, CH), 3.95-4.19 (m, 4 H, OCH_2CH_3).—

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): [ppm] = 16.81 (q, $^3J_{\text{CP}} = 4.7$ Hz, OCH_2CH_3), 22.67, 28.34, 30.44, 40.46 (q, $(\text{CH}_2)_4$), 42.51 (q, $^3J_{\text{CP}} = 2.8$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 50.50 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.0$ Hz, COCH), 60.66 (d, $^1J_{\text{CP}} = 136.3$ Hz, CHN), 61.27 (t, $^2J_{\text{CP}} = 7.5$ Hz, OCH_2CH_3), 211.35 (s, $^3J_{\text{CP}} = 13.5$ Hz, $\text{C}=\text{O}$).

1-Dimethylamino-2-formyl-2-methyl-propyl-phosphonsäurediethylester (**83**)

In einem trockenen Kolben wird unter Argonatmosphäre das Iminiumsalz **81** (2.5 mmol, 0.57 g) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) gelöst, mit 2-Methyl-propanal (2.5 mmol, 0.23 mL) versetzt und 15 h gerührt. Anschließend hydrolysiert man mit HCl-Lösung (6 N, 5 mL) und rührt weitere 10 min. Nichtbasische Verunreinigungen werden mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und mit 2 N NaOH auf pH 8-9 gebracht. Das Produkt extrahiert man mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und engt am Rotationsverdampfer ein.

^[a] Es werden nur die Signale angegeben, die eindeutig zuzuordnen sind.



Ausb.: 0.32 g (49 %), gelbliche Flüssigkeit.—

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.12 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.20 (s, 3 H, C(CH₃)₂), 1.26 (dt, 6 H, J = 6.9 Hz, ⁴J_{HP} = 2.7 Hz, OCH₂CH₃), 2.46 (d, 6 H, ⁴J_{HP} = 2.1 Hz, N(CH₃)₂), 3.12 (d, 1 H, ²J_{HP} = 21.9 Hz, CH), 3.97-4.13 (m, 4 H, OCH₂CH₃), 9.38 (s, 1 H,

CHO).—

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): [ppm] = 16.84 (q, ³J_{CP} = 6.0 Hz, OCH₂CH₃), 20.09, 21.53 (q, ³J_{CP} = 4.9 Hz, C(CH₃)₂), 44.99 (q, ³J_{CP} = 2.8 Hz, N(CH₃)₂), 50.89 (q, ³J_{CP} = 12.1 Hz, C(CH₃)₂), 61.56 (t, ²J_{CP} = 7.3 Hz, OCH₂CH₃), 66.76 (d, ¹J_{CP} = 134.0 Hz, CH), 203.75 (d, ³J_{CP} = 11.1 Hz, C=O).—

³¹P-NMR (300 MHz, CDCl₃): [ppm] = 25.89 (s).—

IR (Film): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 2933, 2873, 2840, 2800, 1728, 1454, 1390, 1242, 1163, 1047, 962, 800, 582.—

GC-MS (80 eV): m/z (%) = 265 ([M]⁺, 12), 194 (34), 128 (100), 100 (18), 84 (8), 58 (3), 42 (4).

11 Literaturverzeichnis

- [1] F. F. Blicke, *Org. React.* **1942**, 1, 303-341.
- [2] H. Hellmann, G. Opitz, *Angew. Chem.* **1956**, 68, 265-272.
- [3] B. Reichert, *Die Mannich-Reaktion*, Springer, Berlin, **1959**.
- [4] H. Hellmann, G. Opitz, *α -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1960**.
- [5] M. Tramontini, *Synthesis* **1973**, 703-775.
- [6] M. Tramontini, L. Angiolino, *Tetrahedron* **1990**, 46, 1791-1837.
- [7] M. Tramontini, L. Angiolino, *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*, CRC, Boca Raton, FL, **1994**.
- [8] L. E. Overmann, D. J. Ricca, *The intramolecular Mannich and Related Reactions in Comprehensive Organic Synthesis*, (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl., Bd. 2, Kapitel 4.4, 1007.
- [9] C. Mannich, *Arch. Pharm.* **1917**, 255, 261-276.
- [10] C. Mannich, B. Lessner, F. Silten, *Ber. dtsch. chem. Ges.* **1932**, 65, 378.
- [11] C. Mannich, F. Borkowsky, W. Ho Liu, *Arch. Pharm.* **1957**, 275, 54.
- [12] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.
- [13] C. Schöpf, G. Lehmann, *Liebigs Ann. Chem.* **1935**, 518, 1.
- [14] W. Werner, W. Jungstand, W. Gutsche, *Arzneimittelforsg.* **1970**, 20, 246-249.
- [15] H. Schönberger, T. Bastug, D. Adam, *Arzneimittelforsg.* **1969**, 19, 1082-1091.
- [16] K. von Thiele, U. Schimassek, A. von Schlichtegroll, *Arzneimittelforsg.* **1966**, 16, 1064-1067.
- [17] G. Ehrhart, H. Ruschig, *Arzneimittel*, Verlag Chemie, Weinheim, **1972**.
- [18] E. Mutschler, *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, **1973**.
- [19] S. Ebel, *Synthetische Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1979**.
- [20] A. Kleemann, E. Lindler, J. Engel, *Arzneimittel*, VCH, Weinheim, **1987**.
- [21] J. R. Dimmock, E. Erciyas, S. K. Raghavan, D. L. Kirkpatrick, *Pharmazie* **1990**, 45, 755-757.
- [22] J. R. Dimmock, K. K. Sidhu, M. Chen, R. S. Reid, T. M. Allen, G. Y. Kao, G. A. Truitt, *Eu. J. Med. Chem.* **1993**, 28, 313.
- [23] P. Traxler, U. Trinks, E. Buchdunger, H. Mett, T. Meyer, M. Müller, U. Regenaß, J. Rösel, N. Lydon, *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2441-2448.
- [24] J. P. Yardley, H. Fletcher, P. B. Russel, *Experientia* **1978**, 34, 1124-1125.

- [25] E. F. Kleinman, *The Bimolecular Aliphatic Mannich and Related Reactions in Comprehensive Organic Synthesis*, (Hrsg.: B. M. Trost), Pergamon Press, Oxford, **1991**, 1. Aufl., Bd. 2, Kapitel 4.1, 893.
- [26] H. Böhme, P. Wagner, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2651.
- [27] L. Henry, *Bull. Acad. Roy. Belgique* **1896**, *32*, 33.
- [28] L. Henry, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1905**, *38*, 2027.
- [29] H. O. House, *The Mannich Reaction in modern Synthetic Reactions*, (Hrsg.: W. A. Benjamin), Menlo Park, **1972**, 2. Aufl., 654.
- [30] H. Böhme, M. Haake, *Adv. Org. Chem.* **1976**, *9*, 107.
- [31] E. Winterfeldt, *J. Prakt. Chem.* **1994**, *336*, 91-92.
- [32] G. Kinast, L. F. Tietze, *Angew. Chem.* **1976**, *88* (8), 261-262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 239-240.
- [33] Y. Jasor, M. Gaudry, M. J. Luche, A. Marquet, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 253-255.
- [34] Y. Jasor, M. Gaudry, M. J. Luche, A. Marquet, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 295-303.
- [35] H. Volz, H. H. Kiltz, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1917.
- [36] H. Volz, H. H. Kiltz, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *752*, 86.
- [37] M. Gaudry, Y. Jasor, T. B. Khac, *Org. Synth.* **1979**, *59*, 153-168.
- [38] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6066-6075.
- [39] J. L. Roberts, P. S. Borromeo, C. Roulter, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1621-1624.
- [40] N. L. Holy, Y. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (3), 944-946.
- [41] P. F. Schuda, C. B. Ebner, T. Morgan, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2567-2570.
- [42] S. Danishefsky, T. Kitahara, R. McKee, P. F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6715-6717.
- [43] N. Holy, R. Fowler, E. Burnett, R. Lorenz, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 613-619.
- [44] S. Danishefsky, M. Prisbylla, B. Lipisko, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 805-808.
- [45] S. Danishefsky, M. Kahn, M. Silvestri, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1419-1422.
- [46] M. Wada, Y. Nishihara, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5405-5408.
- [47] C. Rochin, O. Babot, J. Dunoguès, F. Duboudin, *Synthesis* **1986**, 228-229.
- [48] R. Caputo, C. Ferreri, D. Mastroianni, G. Palumbo, E. Wenkert, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2305-2312.
- [49] H. Böhme, K. Osmers, P. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2785.
- [50] N. Risch, A. Esser, *Z. Naturforschung* **1989**, *44b*, 208-210.
- [51] N. Risch, A. Esser, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 233-237.

- [52] R. Kober, K. Papadopoulus, W. Miltz, D. Enders, W. Steglich, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 1693-1701.
- [53] A. Pohland, H. R. Sullivan, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3400-3401.
- [54] A. Pohland, L. R. Peters, H. R. Sullivan, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2483-2484.
- [55] A. S. Angeloni, G. Gottarelli, M. Tramontini, *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4147-4151.
- [56] D. Enders, H. Eichenauer, U. Baus, H. Schubert, K. A. M. Kremer, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1345-1359.
- [57] D. Enders, H. Kipphardt, P. Fey, *Org. Synth.* **1987**, *65*, 183-202.
- [58] V. Vinkovic, V. Sunjic, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 689-696.
- [59] M. Arend, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3047-3049; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2873-2874.
- [60] K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **1999**, *111* (23), 3713-3715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3504-3506.
- [61] C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. Gonzáles-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. Gonzáles, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1105-1107. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1063-1065.
- [62] S. G. Nelson, K. L. Spencer, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1379-1381; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 1323-1325.
- [63] N. Nishiwaki, K. R. Knudsen, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113* (16), 3080-3083; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2992-2995.
- [64] K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083-3085; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 2995-2997.
- [65] G. Opitz, H. Hellmann, H. W. Schubert, *Liebigs Ann. Chem.* **1959**, *623*, 117.
- [66] H. Böhme, K. Hartke, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1305-1309.
- [67] H. Böhme, G. Auterhoff, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2013-2017.
- [68] U. Jahn, W. Schroth, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5863-5866.
- [69] W. Schroth, U. Jahn, D. Ströhl, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 2013-2022.
- [70] N. Risch, M. Arend, *Addition of Enolates and Related Compounds to Imino Groups in Houben-Weyl, Methods of Organic Chemistry* (Hrsg.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), G. Thieme, Stuttgart – New York **1995**, Bd. E21b, 1908.
- [71] M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1994**, *106* (23,24), 2531-2533; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2422-2423.
- [72] M. Arend, N. Risch, *Angew. Chem.* **1995**, *107* (23,24), 2861-2862; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2639-2640.
- [73] M. Arend, *Dissertation*, Universität Paderborn **1996**.

- [74] M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, 8, 974-976.
- [75] M. Arend, N. Risch, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6205-6206.
- [76] B. Merla, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341 (5), 472-476.
- [77] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096-1122;
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1998**, 37, 1044-1070.
- [78] H.-J. Grumbach, M. Arend, N. Risch, *Synthesis* **1996**, 883-887.
- [79] H.-J. Grumbach, *Dissertation*, Universität Paderborn **1999**.
- [80] H.-J. Grumbach, B. Merla, N. Risch, *Synthesis* **1999**, 1027-1033.
- [81] B. Merla, *Dissertation*, Universität Paderborn **1997**.
- [82] B. Merla, M. Arend, N. Risch, *Synlett* **1997**, 8, 177-179.
- [83] B. Merla, N. Risch, *Synthesis* **2002**, 1365-1372.
- [84] B. Merla, H.-J. Grumbach, N. Risch, *Synthesis* **1998**, 1609-1614.
- [85] J. Delbos-Krampe, *Dissertation*, Universität Paderborn **2002**.
- [86] J. Delbos-Krampe, N. Risch, U. Flörke, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, im Druck.
- [87] U. Westerwelle, A. Esser, N. Risch, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 571-576.
- [88] U. Westerwelle, N. Risch, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34 (11), 1775-1778.
- [89] U. Westerwelle, R. Keuper, N. Risch, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2263-2266.
- [90] R. Keuper, N. Risch, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 717-723.
- [91] R. Keuper, N. Risch, U. Flörke, H.-J. Haupt, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 5 (9), 705-715.
- [92] R. Keuper, N. Risch, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2609-2615.
- [93] N. Risch, R. Keuper, *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 424-429.
- [94] D. Sielemann, R. Keuper, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **1999**, 341, 487-491.
- [95] D. Sielemann, R. Keuper, N. Risch, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 543-548.
- [96] D. Lucet, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2724-2772;
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1998**, 37, 2580-2628.
- [97] G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi, *Synlett* **1999**, 9, 1333-1350.
- [98] S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron* **2001**, 57, 3221-3242.
- [99] M. Zief, J. P. Mason, *J. Org. Chem.* **1943**, 8 (1), 1-6.
- [100] S. V. Liebermann, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77 (5), 1114-1116.
- [101] H. Groß, J. Freiberg, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 3260-3267.
- [102] H. Groß, J. Gloede, *Angew. Chem.* **1966**, 78 (17), 823-824.
- [103] H. Groß, J. Gloede, J. Freiberg, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, 702, 68-74.
- [104] J. Gloede, J. Freiberg, W. Bürger, G. Ollmann, H. Groß, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1969**, 302 (5), 354-361.
- [105] A. R. Katritzky, S. Rachwal, G. J. Hichings, *Tetrahedron* **1991**, 47, 2683-2732.

- [106] A. R. Katritzky, X. Lan, J. Yang, O. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 409-548.
- [107] A. R. Katritzky, J. Z. Yang, J. N. Lam, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4971-4978.
- [108] A. R. Katritzky, X. Lan, W.-Q. Fan, *Synthesis* **1994**, 445-456.
- [109] A. R. Katritzky, L. Urogdi, A. Mayence, *Synthesis* **1989**, 323-327.
- [110] J. R. Lindsay Smith, J. Sadd, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 1181-1184.
- [111] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, W. Kuzmierkiewicz, J. M. Aurrecoechea, G. J. Palenik, A. E. Koziol, M. Szczesniak, R. Skrsjune, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 2673-2679.
- [112] A. R. Katritzky, J. Van Eynde, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 639-642.
- [113] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 225-233.
- [114] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, *Heterocycles* **1989**, *28* (2), 1121-1134.
- [115] A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, H. Lang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1994**, 1867-1870.
- [116] E. J. Dubois, M. El-Alauoi, J. Toullec, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (18), 5393-5401.
- [117] J. Toullec, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4401.
- [118] Y. Chiang, A. J. Kresge, P. A. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (20), 6314-6320.
- [119] S. Takano, K. Inomata, K. Samizu, S. Tomita, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara, K. Ogasawara, *Chem. Lett.* **1989**, 1283.
- [120] J. G. Parsons, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8263.
- [121] J. Delbos-Krampe, *persönliche Mitteilung*.
- [122] A. G. Cook, *Structure and Physical Properties of Enamines in Enamines: Synthesis, Structure and Reactions* (Hrsg.: A. G. Cook), M. Dekker, New York and Basel **1988**, 2. Aufl., 1.
- [123] G. H. Alt, A. G. Cook, *Elektrophilic Substitutions and Additions to Enamines in Enamines: Synthesis, Structure and Reactions* (Hrsg.: A. G. Cook), M. Dekker, New York and Basel **1988**, 2. Aufl., 181.
- [124] H.-O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, G. Thieme, Stuttgart – New York **1984**, 568.
- [125] T. Bretschneider, W. Miltz, P. Münster, W. Steglich, *Tetrahedron* **1988**, *44* (17), 5403-5414.
- [126] E. A. Zheltonogova, V. P. Kobzareva, A. G. Shipov, Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1989**, *59* (1.2), 200-201; *Zh. Obshch. Khim* **1989**, *59* (1), 231-232.

- [127] A. G. Shipov, E. A. Zheltonogova, V. P. Kobzareva, N. A. Orlova, Yu. I. Baukov, *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Trans.)* **1991**, 61 (19), 2142-2150; *Zh. Obshch. Khim* **1991**, 61 (19), 2308-2317.
- [128] F. W. Holly, R. A. Barnes, F. R. Koniuszy, K. Folkers, *Chem. Ber.* **1948**, 81, 3088-3090.
- [129] T. Bretschneider, H. Haas, *Monatsh. Chem.* **1951**, 82, 427-431.
- [130] H. Faulstich, J. Dölling, T. Wieland, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 560-565.
- [131] J. N. Freskos, *Synth. Commun* **1994**, 24 (4), 557-564.
- [132] N. Kawahata, M. Weisberg, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4362-4369.
- [133] R. Aldea, H. Alper, *J. Organomet. Chem.* **2000**, 593-594 (1), 454-457.
- [134] M. Fujino, M. Inoue, J. Ueyanagi, A. Miyake, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, 38, 515-517.
- [135] H. Yoshioka, T. Aoki, H. Goko, K. Nakatsu, T. Noda, H. Sakakibara, T. Take, A. Nagata, J. Abe, T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 23, 2043-2046.
- [136] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, D. J. Birch, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 256-257.
- [137] I. Uchida, N. Shigematsu, M. Ezaki, M. Hashimoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 3053-3056.
- [138] J. Stubbe, J. W. Kozarich, *Chem. Rev.* **1987**, 87, 1107-1136.
- [139] S. Shinagawa, T. Kanamaru, S. Harada, M. Asai, H. Okazaki, *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1458-1463.
- [140] M. A. Eisenberg, in *Escherichia coli and Salmonella typhimurium* (Hrsg.: F. C. Neidhardt), Am. Soc. for Microbiology, Washington DC **1987**, Vol. 1, 544-550.
- [141] M. Otsuka, T. Masuda, A. Haupt, M. Ohno, T. Shiraki, Y. Sugiura, K. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 838-845.
- [142] A. Marquet, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1249-1252.
- [143] J. Szmuszkovicz, P. F. von Voigtlander, M. P. Kane, *J. Med. Chem.* **1981**, 24, 1230-1236.
- [144] Z. Zubovics, L. Toldy, A. Varró, G. Rablóczy, M. Kürthy, P. Dvortsák, G. Jerkovich, E. Tomori, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1986**, 21, 370-378.
- [145] E. T. Michalson, J. Szmuszkovicz, *Prog. Drug Res.* **1989** 33, 135-149.
- [146] B. Rosenberg, L. VanCamp, J. E. Trosko, V. H. Mansour, *Nature* **1969**, 222, 385-386.
- [147] A. Pasini, F. Zunino, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 632-641; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 615-624.

- [148] H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger, H. Schönenberger, *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 35-44.
- [149] H. Brunner, P. Hankofer, U. Holzinger, B. Treitinger, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1029-1038.
- [150] R. Gust, T. Burgemeister, A. Mannschreck, H. Schöneberger, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2535-2544.
- [151] L. R. Kelland, G. Abel, M. J. McKeage, M. Jones, P. M. Goddard, M. Valenti, B. A. Murrer, K. R. Harrap, *Cancer Res.* **1993**, *53*, 2581-2586.
- [152] D.-K. Kim, Y.-W. Kim, K. H. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 643-646.
- [153] J. Reedijk, *Chem. Commun.* **1996**, 801-806.
- [154] A. R. Khokhar, S. Al-Baker, S. Shamsuddin, Z. H. Siddik, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *40*, 112-116.
- [155] J. Szmuszkovicz, P. F. von Voigtlander, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1125-1126.
- [156] G. F. Costello, R. James, J. S. Shaw, A. M. Slater, N. C. J. Stutchbury, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 181-189.
- [157] J. A. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes, H. W. Kosterlitz, *Nature* **1977**, *267*, 495-499.
- [158] S. J. Paterson, L. E. Robson, H. W. Kosterlitz, *Br. Med. Bull.* **1983**, *39*, 31-36.
- [159] A. Cowan, D. E. Gmerek, *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, *7*, 69-72.
- [160] M. J. Millan, *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 70-76.
- [161] B. R. de Costa, W. D. Bowen, S. B. Hellewell, R. B. Rothman, A. A. Reid, J. M. Walker, A. E. Jacobson, K. C. Rice, *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1996-2002.
- [162] B. R. de Costa, K. C. Rice, W. D. Bowen, A. Thurkauf, R. B. Rothman, L. Band, A. E. Jacobson, L. Radesca, P. C. Contreras, N. M. Gray, I. Daly, S. Iyengar, D. T. Finn, J. M. Walker, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3100-3110.
- [163] L. Radesca, W. D. Bowen, L. Di Paolo, B. R. de Costa, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 3058-3065.
- [164] W. H. Schlicher, A. W. Frahm, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 329-332.
- [165] A.-C. Chang, A. E. Takemori, W. H. Ojala, W. B. Gleason, P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4490-4498.
- [166] B. V. Cheney, J. Szmuszkovicz, R. A. Lahti, D. A. Zichi, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1853-1864.
- [167] M. Kawashima, R. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2002-2005.
- [168] H. Brunner, H. Schiessling, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 130-131; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 125-126.
- [169] P. Mangeney, A. Alexakis, J. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *9*, 2677-2680.

- [170] A. Alexakis, P. Mangeney, I. Marek, F. Rose-Munch, E. Rose, A. Semra, F. Robert, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8288-8290.
- [171] A. Alexakis, P. Mangeney, N. Lensen, J.-P. Tranchier, R. Gosmini, S. Raussou, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 531-534.
- [172] D. Cuvinot, P. Mangeney, A. Alexakis, J.-F. Normant, J.-P. Lellouche, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2420-2425.
- [173] A. Alexakis, J. C. Frutos, P. Mangeney, *Tetrahedron: Asymmetry.* **1993**, *4*, 2431-2434.
- [174] A. S. Kende, J. S. Mendoza, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1699.
- [175] M. A. Sturgess, D. J. Yarberr, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4743-4746.
- [176] K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (24), 5843-5844.
- [177] D. Enders, J. Wiedemann, *Synthesis* **1996**, 1443-1450.
- [178] D. Lucet, L. Toupet, T. L. Gall, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2683-2683.
- [179] R. Ramage, D. Hopton, M. J. Parrot, G. W. Kenner, G. A. Moore, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1357.
- [180] R. Ramage, B. Atrash, D. Hopton, M. J. Parrot, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1217.
- [181] A. B. Smith, J. w. Leahy, I. Noda, S. W. Remiszewski, N. J. Liverton, R. Zibuck, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2995-3007.
- [182] A. V. Bogatsky, N. G. Lukyanenko, V. N. Pastushok, *Synthesis* **1983**, 992-994.
- [183] K. Taniguchi, K. Okumura, K. Take, K. Tsubaki, T. Terai, I. Nakanishi, Y. Shiokawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43* (1), 71-77.
- [184] J. E. Fernandez, J. S. Fowler, S. Glaros, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2787-2791.
- [185] M. Mühlstädt, B. Schulze, *J. Prakt. Chem.* **1971**, *313* (4), 745-753.
- [186] A. Garming, D. Redwan, P. Gelbke, D. Kern, U. Dierkes, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, (10), 1744-1764.
- [187] A. V. Kalinin, É. T. Apasov, S. L. Ioffe, V. P. Kozyukov, Vik. P. Kozyukov, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Trans.)* **1985**, *34* (11), 2442-2443; *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1985**, *11*, 2635-2636.
- [188] W. H. Darlington, J. Szmuszkovicz, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1883-1886.
- [189] Z. I. Demireva, A. S. Polyanskaya, I. Mladenov, V. V. Pereklin, *J. Org. Chem. USSR (Engl. Tr.)* **1976**, *12*, 1199-1203; *Zh. Org. Khim.* **1976**, *12*, 1192-1197.
- [190] P. L. Southwick, J. R. Stemniski, *Synthesis* **1982**, 599-600.
- [191] R. Mohan, Y.-L. Chou, R. Bihovsky, W. C. Lumma, P. W. Erhardt, K. J. Shaw, *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (8), 2402-2410.

- [192] W. Kliegel, G. Lubkowitz, S. J. Rettig, J. Trotter, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2027-2032.
- [193] C. J. Easton, P. Roselt, E. R. Tiekink, *Tetrahedron* **1995**, *51* (28), 7809-7822.
- [194] P. A. Coghlan, C. J. Easton, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4745-4748.
- [195] F. Lehr, J. Gonnermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2258-2275.
- [196] D. Seebach, F. Lehr, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2239-2257.
- [197] D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101-1133.
- [198] A. G. M. Barrett, C. Robyr, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1233-1234.
- [199] D. Seebach, R. Henning, J. Gonnermann, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 234-248.
- [200] K. Yamada, S. Tanaka, S. Kohmoto, M. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 110-111.
- [201] P. L. Southwick, J. E. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6222-6229.
- [202] V. M. Belikov, Y. N. Belokon, M. M. Dolgaya, N. S. Martinkova, *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1199-1216.
- [203] K. Yoshida, S. Nakajima, T. Wakamatsu, Y. Ban, M. Shibasaki, *Heterocycles* **1988**, *77* (5), 1167-1168.
- [204] R. C. Bernotas, R. V. Cube, *Synth. Commun.* **1990**, *20* (8), 1209-1213.
- [205] J. M. Andrés, R. Barrio, M. A. Martínez, R. Pedrosa, A. Pérez-Encabo, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4210-4213.
- [206] A. J. Burke, S. G. Davies, C. J. G. Hedgecock, *Synlett* **1996**, *7*, 621-622.
- [207] S. Buifraden, J.-P. Lavergne, J. Martinez, P. Villefont, C. Riche, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 949-955.
- [208] R. S. Sundberg, G. S. Hamilton, J. Laurino, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 976-983.
- [209] F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibé, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109-6113.
- [210] S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, C. Dupuis, J. P. Genêt, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, *132*, 1157-1166.
- [211] D. A. Evans, E. B. Sjogren, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26* (32), 3783-3786.
- [212] D. Lucet, P. Heyse, A. Gissot, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3575-3579.
- [213] R. L. Crumbie, J. S. Nmitz, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4040-4045.
- [214] D. A. Evans, D. H. B. Ripin, D. Halstead, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (29) 6816-6826.
- [215] A. Sekine, N. Kumagai, K. Uotsu, T. Oshima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (4), 509-513.
- [216] D. L. Zbrowski, A. E. Moormann, K. Beck, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4501.

- [217] B. Jayachandran, M. Sasidharan, A. Sudalai, T. Ravindranathan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1523.
- [218] J. M. Vega-Perez, J. I. Candela, F. Iglesias-Guerra, *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (19), 6608-6611.
- [219] K. Krohn, J. Kupke, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 19, 679-682.
- [220] E. J. Corey, H. Estreicher, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1113.
- [221] E. J. Corey, B. Samuelsson, F. A. Luzzio, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106 (12), 3682-3683.
- [222] R. Ballini, E. Marcantoni, M. Petrini, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4835.
- [223] F. P. Ballistreri, E. Barbuzzi, G. A. Tomaselli, R. M. Toscano, *Synlett* **1996**, 7, 1093-1094.
- [224] P. Ceccherelli, M. Crini, F. Epifano, M. C. Marcotullio, O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39 (24), 4385-4386.
- [225] S. F. Martin, C. W. Clark, J. W. Corbett, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3236-3242.
- [226] S. F. Martin, C. W. Clark, M. Ito, M. Mortimore, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (40), 9804-9805.
- [227] S. F. Martin, S. J. Liras, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10450-10451.
- [228] R. V. Stevens, J. R. Pruitt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1425.
- [229] Y. Morimoto, M. Iwahashi, *Synlett* **1995**, 1221-1222.
- [230] A. I. Meyers, D. B. Millers, F. White, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4778-4787.
- [231] J.-A. H. Näsman, K. G. Pensar, *Synthesis* **1985**, 786-788.
- [232] W. Benson, E. Winterfeld, *Chem. Ber.* **1979**, 112, 1913-1915.
- [233] J. W. Guiles, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1991**, 56 (24), 6873-6878.
- [234] R. L. Bharat, D. C. Liotta, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35 (4), 547-550.
- [235] T. L. Stuk, A. R. Haight, D. Scarpetti, M. S. Allen, J. A. Menzia, T. A. Robbins, S. I. Parekh, D. C. Langridge, J. J. Tien, R. J. Pariza, F. A. Kerdesky, *J. Org. Chem.* **1994**, 59 (15), 4040-4041.
- [236] T. K. Chakraborty, K. A. Hussain, D. Thippeswamy, *Tetrahedron* **1995**, 51 (13), 3873-3880.
- [237] L. Pégorier, M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2753.
- [238] D. E. Evans, K. E. Rittle, C. F. Homnick, J. P. Springer, J. Hirshfield, D. F. Veber, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 4615-4625.
- [239] D. J. Kempf, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3921-3926.
- [240] A. H. Fray, R. L. Kaye, E. F. Kleinman, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4828-4833.
- [241] A. Dondoni, D. Perrone, M. T. Semola, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7927-7933.

- [242] M. Pastó, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1233-1236.
- [243] D. H. Rich, *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 263-273.
- [244] J. R. Luly, N. BaMaung, J. Soderquist, K. L. Fung, H. Stein, H. D. Kleinert, P. A. Marcotte, D. A. Egan, B. Bopp, I. Merits, G. Bolis, J. Greer, T. J. Perun, J. Plattner, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2264-2276.
- [245] A. Giannis, T. Kolter, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1303-1326; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1244-1267.
- [246] J. Gante, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1780-1802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
- [247] M. L. Vazquez, M. L. Bryant, M. Clare, G. A. DeCrescenzo, E. M. Doherty, J. N. Freskos, D. P. Getman, K. A. Houseman, J. A. Julien, G. P. Kocan, A. R. Mueller, H.-S. Shieh, C. W. Stallings, *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (4), 581-584.
- [248] M. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 582-687.
- [249] S. Miao, R. J. Andersen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (22), 6275-6280.
- [250] X. Yang, Y. Shimizu, J. R. Steiner, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 761.
- [251] J. Boukouvalas, F. Maltais, N. Lachance, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7897.
- [252] E. Negishi, M. Kotora, *Tetrahedron* **1997**, *53* (20), 6707-6738.
- [253] M. Kotora, E. Negishi, *Synthesis* **1997**, 121-128.
- [254] K. Yamada, Y. Todawa, T. Kato, Y. Hirata, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 5445-5451.
- [255] L. Xiyang, H. Xiaoling, M. Shengming, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5963-5966.
- [256] Y. Ogawa, M. Marun, T. Wakamatsu, *Heterocycles* **1995**, *41* (11), 2587-2599.
- [257] M. Pohmakotr, T. Patoomratana, P. Premkaisorn, V. Reutrakul, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11297-11304.
- [258] G. Casiraghi, G. Rassu, P. Spanu, L. Pinna, *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (14), 3760-3763.
- [259] G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, E. Gaetani, G. Casiraghi, *J. Med. Chem.* **1997**, *40* (2), 168-180.
- [260] G. Poli, S. C. Baffoni, G. Gimbastiani, G. Reginato, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10403-10418.
- [261] H. Groß, B. Costisella, *Liebigs Ann. Chem.* **1971**, *750*, 44-52.
- [262] H. Groß, B. Costisella, *J. Prakt. Chem.* **1969**, *311*, 925-929.
- [263] A. Winter, A. Lefarth-Risse, *persönliche Mitteilung*.
- [264] M. Mikolajczyk, M. Witczak, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1977**, 2213-2222.
- [265] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, 2. Aufl., Pergamon Press, Oxford, **1980**.

- [266] Autorenkollektiv, *Organikum*, 19. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1986**.
- [267] H. Böhme, M. Haake, G. Auterhoff, *Arch. Pharm.* **1972**, 305, 10-17.
- [268] C. Bretschart, B. Schmidt, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 1999-2021.
- [269] M. Kerfanto, A. Brault, F. Venien, J. M. Morvan, A. L. Rouzig, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 196-200.
- [270] R. Keuper, *Dissertation*, Universität Paderborn **1996**.
- [271] Wenn die Zuordnung der ^1H -NMR-Signale zu den Benzotriazol-1-yl und Benzotriazol-2-yl-Isomeren möglich ist, sind diese im Datensatz entsprechend mit Bt-(1) bzw. Bt-(2) gekennzeichnet. Bei Überlagerung der Signale findet keine entsprechende Zuordnung statt.
- [272] Soweit eine Zuordnung der ^{13}C -NMR-Signale zu den Benzotriazol-1-yl und Benzotriazol-2-yl-Isomeren möglich ist, sind diese im Datensatz entsprechend mit Bt-(1) bzw. Bt-(2) gekennzeichnet. Bei Überlagerung der Signale, bzw. wenn sich die Signale nicht eindeutig zuordnen lassen, findet keine entsprechende Zuordnung statt.
- [273] A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5206-5214.
- [274] E. Benzing, *Angew. Chem.* **1959**, 71, 521.
- [275] A. K. Sinhababu, R. T. Borchardt, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 227-230.
- [276] B. H. Kim, J. Y. Lee, *Tetrahedron Asymmetry* **1991**, 2, 1359-1370.
- [277] M. A. Brimble, M. T. Brimble, J. J. Gibson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 179-184.
- [278] L.-F. Tietze, T. Eicher, *Reaktionen und Synthesen im organisch chemischen Praktikum*, 1. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1981**.
- [279] A. Esser, *Dissertation*, Universität Bielefeld **1989**.
- [280] S. Laugraud, A. Guingant, J. d'Angelo, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4788-4790.
- [281] M. S. Newman, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1003-1006.
- [282] M. Janda, J. Srogl, E. Körblová, I. Stibor, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1980**, 45, 1361-1365.
- [283] W. A. Pieken, W. Kozarich, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3029-3035.