



Carl von Ossietzky
**Universität
Oldenburg**

**Untersuchungen zur stereoselektiven Cyanid-katalysierten
Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern**

der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

zur Erlangung des Grades und Titels

eines Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

angenommene Dissertation

von

Oliver Groben

geboren am 17.08.1991 in Wiesbaden

Oldenburg, im Dezember 2024

Die vorliegende Dissertation wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. Jens Christoffers im Zeitraum vom August 2021 bis November 2024 am Institut für Chemie der Carl von Ossietzky-Universität in Oldenburg angefertigt. Die Disputation fand am 28.11.2024 statt.

Erster Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Hilt

Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Jens Christoffers für die Betreuung meiner Dissertation und die vertrauensvolle Vergabe eines Arbeitsplatzes an der Carl von Ossietzky Universität. Prof. Dr. Gerhard Hilt danke ich für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens.

Außerdem danke ich den analytischen Abteilungen für die Durchführung NMR-spektroskopischer, massenspektrometrischer und kristallographischer Messungen.

Ich möchte der alten Doktorandengeneration für die freundschaftliche Aufnahme im Arbeitskreis danken: Lukas, Jean-Marico, Nils, Enno und David. Der aktuellen Doktorandengeneration danke ich für die schöne kürzere zweite Hälfte meiner Zeit im Arbeitskreis: immer noch Lukas, Meemke, Gülsera, Julian, Jonathan und Neels. Weiterhin danke ich den weiteren Mitarbeitern Lisa, Gisela und Francesco.

Meinen Forschungspraktikanten Thies und Jonas danke ich für die gute Zusammenarbeit und ihren Beitrag zu meiner Forschung.

Abschließend danke ich meiner Familie, meinen Freunden und meiner Lebensgefährtin, die mich bei meinem Promotionsvorhaben unterstützt haben.

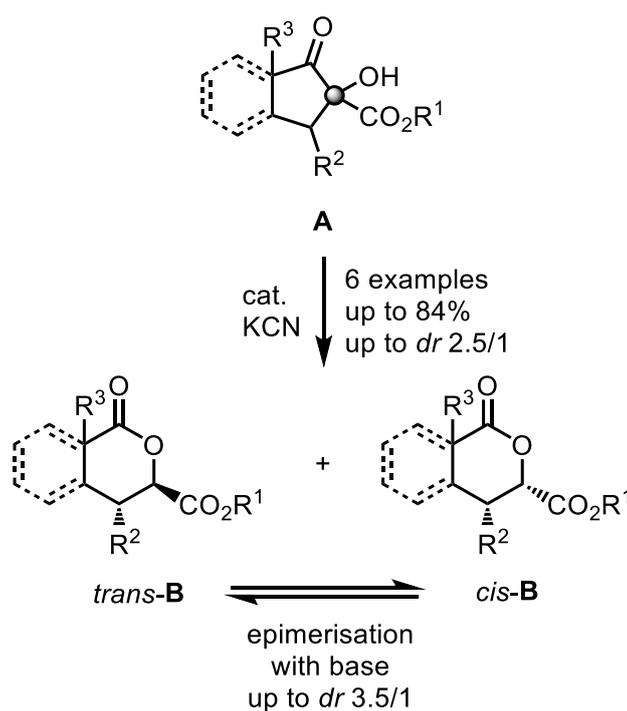
Inhaltsverzeichnis

I	Short Summary	1
II	Kurzzusammenfassung	4
1	Einleitung	7
1.1	Vorkommen und Wirkung natürlicher δ -Lactone	7
1.2	Organokatalyse und China-Alkaloide	7
1.3	α -Funktionalisierung von β -Oxosulfonen	11
1.4	Vorarbeiten im Arbeitskreis Christoffers	13
2	Zielsetzung	21
3	Durchführung	24
3.1	Voruntersuchungen	24
3.2	Diastereoselektive Ringtransformation zum δ -Lacton	25
3.2.1	Synthese substituierter α -Hydroxy- β -oxoester mit Stereodyade	25
3.2.2	Diastereoselektive Synthese der Lactone	33
3.3	Enantioselektive Ringtransformation zum δ -Lacton	38
3.3.1	Ringtransformation mit chiralen Thiolaten	38
3.3.2	Synthese der 2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureester	42
3.3.3	Synthese chiraler Ammoniumcyanide	43
3.3.4	Ringtransformation mit chiralen Ammoniumcyaniden	57
3.4	β -Oxosulfone	63
3.5	Untersuchungen zur Totalsynthese optisch aktiver Chebulasäure	67
4	Zusammenfassung	74
4.1	Diastereoselektive Ringtransformation zum δ -Lacton	74
4.2	Enantioselektive Ringtransformation zum δ -Lacton	77
4.3	β -Oxosulfone	80
4.4	Untersuchungen zur Totalsynthese optisch aktiver Chebulasäure	81
5	Experimenteller Teil	84
5.1	Allgemeine Hinweise	84

5.1.1	Synthesetechnik	84
5.1.2	Synthesechemikalien und Lösungsmittel	84
5.1.3	Präparative Säulenchromatographie	84
5.1.4	Analytik	85
5.2	Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten	86
5.2.1	Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.2	87
5.2.2	Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.3	117
5.2.3	Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.4	166
5.2.4	Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.5	169
6	Kristallographische Daten	173
7	Literaturverzeichnis.....	175
8	Abkürzungsverzeichnis	179
9	Publikation	183
10	Liste der synthetisierten Verbindungen	184
11	Curriculum Vitae	187
12	Eidesstattliche Erklärung.....	188

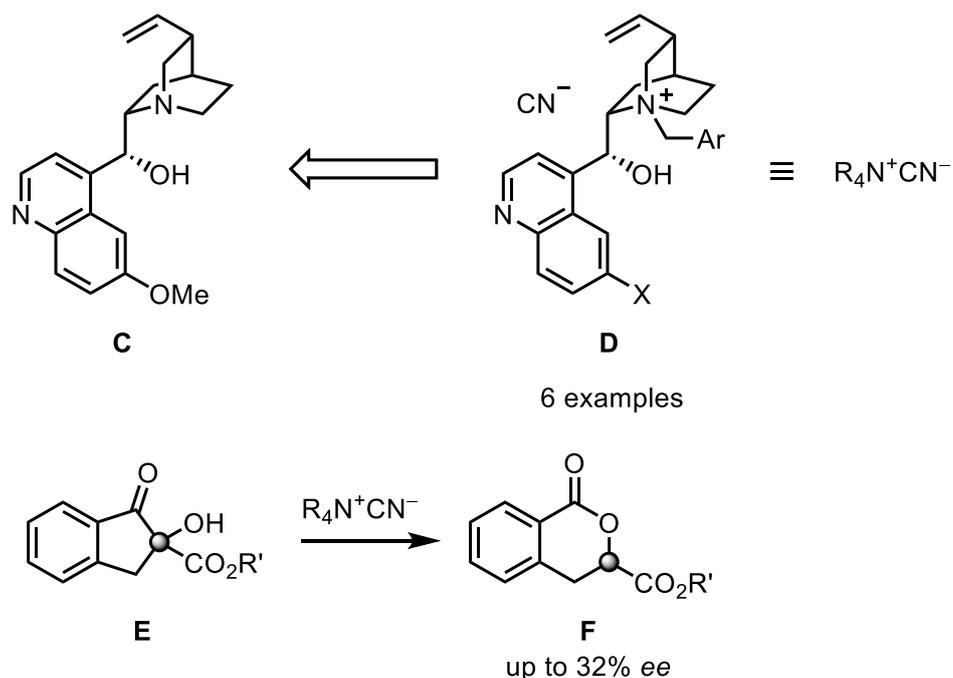
I Short Summary

The objective of this thesis was the stereoselective cyanide-catalysed ring-transformation of α -hydroxy- β -oxoesters to δ -lactones. One topic was enabling a diastereoselective reaction by installing a stereocenter prior to the ring-transformation. α -Hydroxy- β -oxoesters **A** were transformed into δ -lactones **B** with diastereomeric ratios up to 2.5/1. By epimerization, *trans*-**B** could be enriched with diastereomeric ratios up to 3.5/1 (Scheme I).



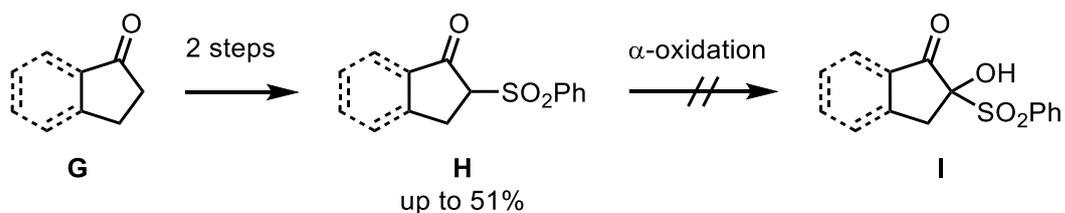
Scheme I: Diastereoselective ring-transformation of α -hydroxy- β -oxoesters **A** to δ -lactones **B**.

Another objective was the preparation and application of optically active catalysts for the ring-transformation of α -hydroxy- β -oxoesters. Optically active ammonium cyanides were obtained by quaternisation of the nitrogen-centers of optically active alkaloids and by pairing them with a cyanide-counterion. Apart from other alkaloids quinine **C** was mainly applied in the preparation of ammonium cyanides **D**. α -Hydroxy- β -oxoesters **E** were treated with ammonium cyanides. δ -Lactones **F** were obtained with enantiomeric excesses of up to 32% ee (Scheme II).



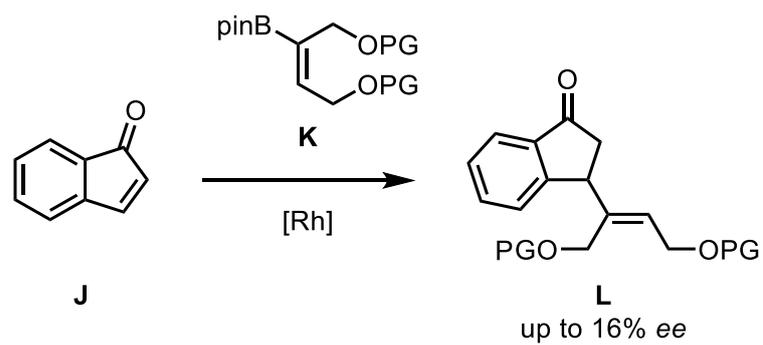
Scheme II: Preparation and application of quinine based catalysts **D**.

By analogy to the use of α -hydroxy- β -oxoesters, α -hydroxy- β -oxosulfones **I** were planned to be prepared and submitted to the ring-transformation and finally be investigated within the context of the stereoselective reaction. However, β -oxosulfones **H** turned out to be inadequate substrates for the α -oxidation procedures (Scheme III).



Scheme III: Failed preparation of α -hydroxy- β -oxosulfones **I**.

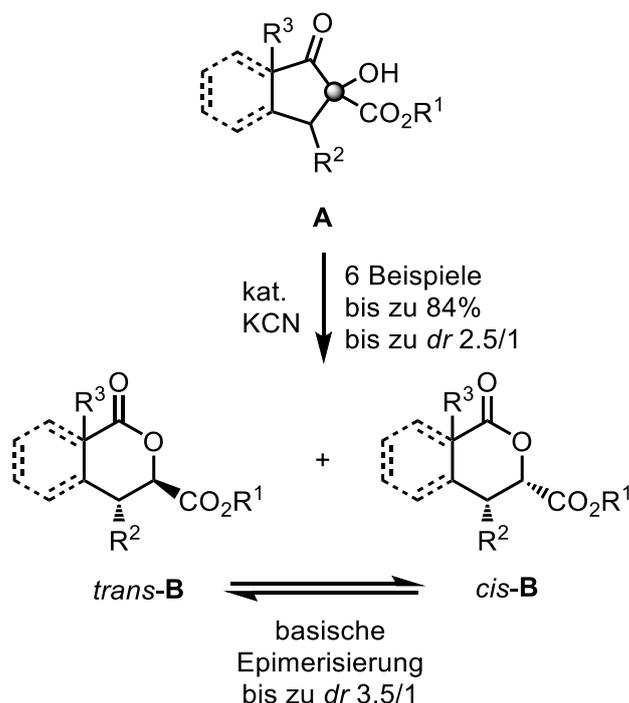
In order to enable the preparation of optically active chebulic acid a method for the metal-catalysed asymmetric addition of protected dihydroxybutenylboronates to indanone-derivatives was investigated. In the context of the present work it was only possible to prepare alkenylindanone **L** with an enantiomeric excess of up to 16% ee (Scheme IV).



Scheme IV: Asymmetric conjugated addition of a vinylboronate **K** to indenone **J**. PG = TBDPS; pin = pinacolato.

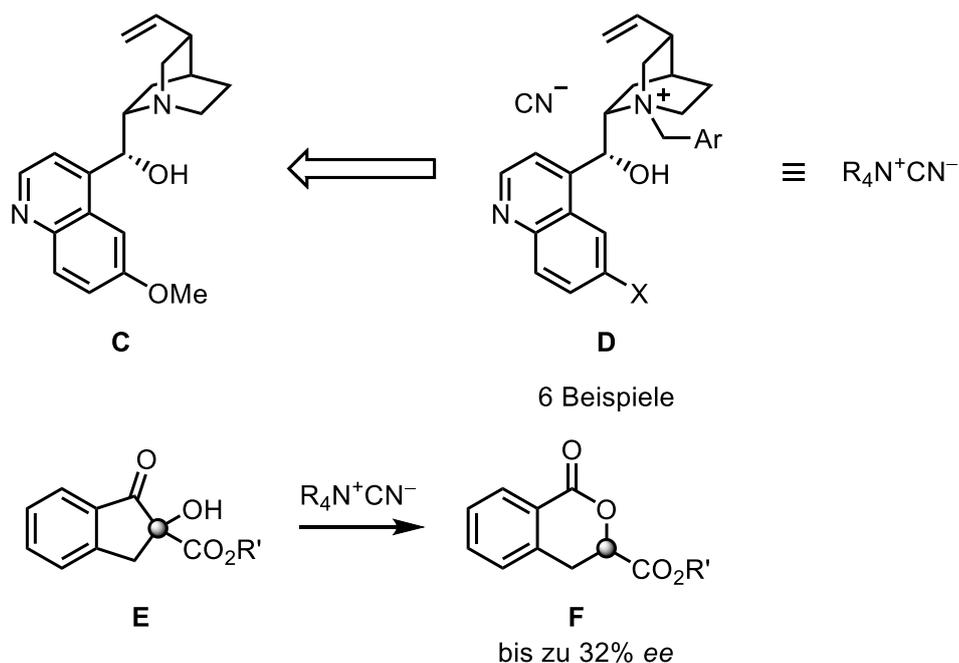
II Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit der stereoselektiven Cyanid-katalysierten Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern zu δ -Lactonen. Ein Ziel war es, eine diastereoselektive Reaktionsführung durch Installation eines Stereozentrums vor der Transformation zu ermöglichen. Die α -Hydroxy- β -oxoester **A** konnten mit Diastereoisomerenverhältnissen von bis zu 2.5 zu 1 in die δ -Lactone **B** umgesetzt werden. Diese ließen sich weiterhin mit Diastereoisomerenverhältnissen von bis zu 3.5/ 1 epimerisieren (Schema I).



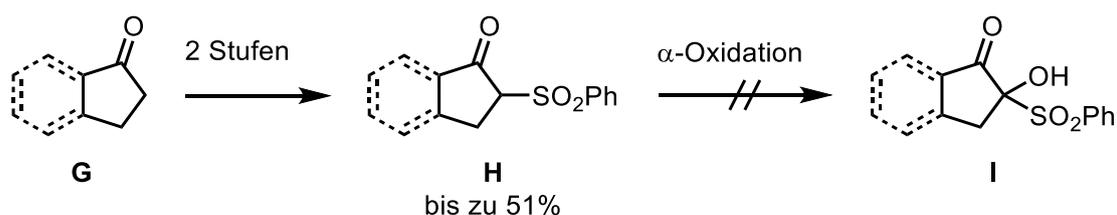
Schema I: Diastereoselektive Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern **A** zu δ -Lactonen **B**.

Ein weiteres Ziel war die Synthese und Anwendung optisch aktiver Katalysatoren für die Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern. Diese wurden durch die Quaternisierung des Stickstoffzentrums optisch aktiver Alkaloide und durch die Paarung mit einem Cyanid-Gegenion gewonnen. Neben anderen Alkaloiden wurde hauptsächlich Chinin **C** für die Synthese der optisch aktiven Ammoniumcyanide **D** verwendet. Die α -Hydroxy- β -oxoester **E** wurden mit den optisch aktiven Ammoniumcyaniden umgesetzt. Dabei konnten Enantiomerenüberschüsse von bis zu 32% ee erhalten werden (Schema II).



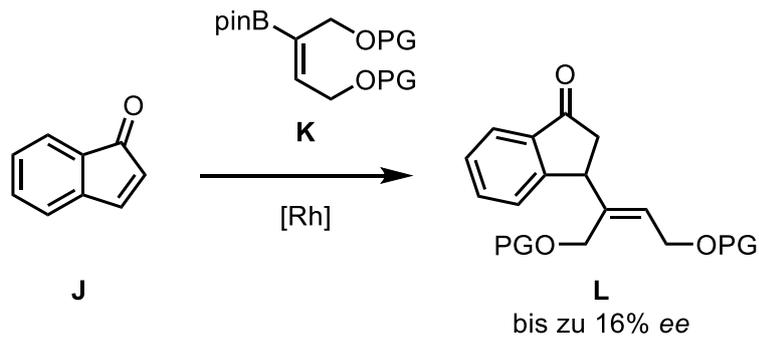
Schema II: Synthese und Einsatz Chinin-basierter Katalysatoren **D**.

In Analogie zur Ringtransformation der α -Hydroxy- β -oxoester sollten α -Hydroxy- β -oxosulfone **I** hergestellt und der Ringtransformation unterzogen werden, um schließlich den Einfluss der Sulfonylgruppe auf die Stereoselektivität zu untersuchen. Jedoch ließen sich die β -Oxosulfone **H** in der α -Position nicht hydroxylieren (Schema III).



Schema III: Versuchte Synthese von α -Hydroxy- β -oxosulfonen **I**.

Für Synthese optisch aktiver Chebulasäure sollte eine Methode für die metallkatalysierte asymmetrische konjugierte Addition von geschützten Dihydroxybutenylboronaten an Indenonderivate entwickelt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte Alkenylindanon **L** mit Enantiomerenüberschüssen von lediglich bis zu 16% ee synthetisiert werden (Schema IV).



Schema IV: Asymmetrische konjugierte Addition eines Vinylboronats **K** an Indenon **J**. PG = TBDPS; pin = pinakolato.

1 Einleitung

1.1 Vorkommen und Wirkung natürlicher δ -Lactone

Das δ -Lacton ist ein Strukturmotiv einiger in der Natur vorkommender bioaktiver Stoffe. Chebulasäure (**1**) ist ein Dihydroisocumarinderivat mit drei Carbonsäuregruppen und kommt in den Früchten des Baumes *Terminalia chebula*, heimisch in Südasien, vor.^[1] Diese Verbindung zeigte in Experimenten einen hepatoprotektiven Effekt gegen oxidativen Stress.^[2] Der Atzteken-Salbei (*Salvia divinorum*) ist beheimatet im heutigen Mexiko und enthält die trizyklische Verbindung Salvorin A (**2**), welche Anwendung als halluzinogenes Rauschmittel findet. Die meisten bekannten Halluzinogene wirken vor allem an bestimmten Serotoninrezeptoren. Die Besonderheit von Salvorin A (**2**) ist dessen Wirkung am κ -Opioidrezeptor, weshalb die Verbindung für die Entwicklung neuer Psychopharmaka interessant ist.^[3] Das 3-arylierte Isocumarin Phyllodulcin (**3**) kommt in bestimmten Hortensienarten (*Hydrangea macrophylla* und *Hydrangea serrata*) vor und hat fungizide Wirkung und ist außerdem ein natürlicher Süßstoff (Abbildung 1).^[4]

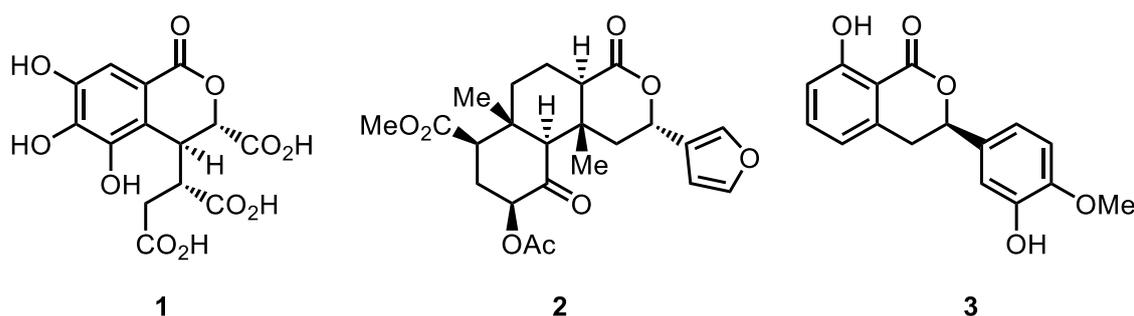
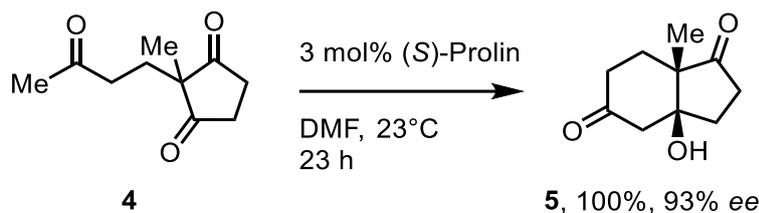


Abbildung 1: Drei Naturstoffe mit einem δ -Lacton-Strukturmotiv.

1.2 Organokatalyse und China-Alkaloide

In der asymmetrischen Organokatalyse werden optisch aktive organische Verbindungen als Katalysatoren zur Synthese von chiralen Produkten eingesetzt.^[5] Als wegweisend für dieses Forschungsfeld gilt der Einsatz von (*S*)-Prolin in asymmetrischen Aldoladditionen im Jahre 1971 durch zwei voneinander unabhängige Forschungsgruppen um einerseits Hajos und Parrish, sowie um Eder, Sauer und Wiechert. Erstere setzten Triketon **4** mit (*S*)-Prolin zum optisch aktiven Aldol **5** in quantitativer Ausbeute und mit hohem Enantiomerenüberschuss um (Schema 1).^[6]



Schema 1: (S)-Prolin als Organokatalysator in der Hajos-Parrish-Reaktion.^[6]

Etwa 20 Jahre nach diesen Entdeckungen fing die Zahl der Publikationen um die Organokatalyse an praktisch exponentiell zu steigen. Die Forscher Benjamin List und David MacMillan wurden schließlich 2021 mit einem Nobelpreis für ihre Forschung zur Organokatalyse ausgezeichnet.^[7] Neben den oft eingesetzten Aminosäuren finden China-Alkaloide und deren Derivate häufig Anwendung als Organokatalysatoren. Diese kommen in Pflanzen der Gattung *Cinchona* vor. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe sind die Chinolin-Alkaloide Chinin (**6**) und Cinchonidin (**7**) sowie deren pseudoenantiomere Formen Chinidin (**8**) und Cinchonin (**9**) (Abbildung 3).^[8]

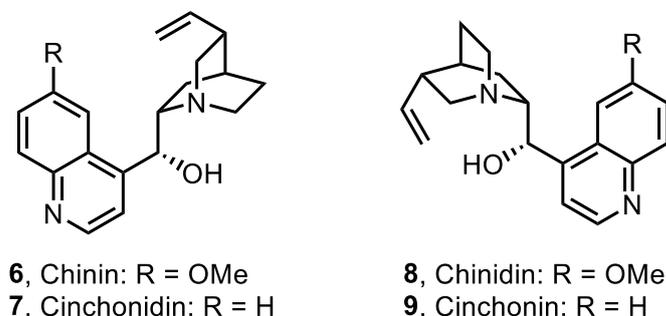


Abbildung 2: Die vier prominentesten Vertreter der China-Alkaloide.

Die China-Alkaloide sind vielseitig einsetzbare Grundgerüste für die Organokatalyse, da sie eine hohe Funktionalisierung mit einer hohen Dichte stereogener Zentren aufweisen und in rigiden Konformationen vorliegen. Sie sind kostengünstig aus der Natur zugänglich und liegen außerdem in Paaren zweier Pseudoenantiomere vor, wodurch oft beide Produktenantimere einer katalysierten Reaktion selektiv zugänglich sind.^[9] So liegt neben der aromatischen Chinolingruppe eine Quinuclidinogruppe (1-Azabicyclo[2.2.2]octan) vor. Diese zeichnet sich durch ein stereogenes und besonders nucleophiles

Stickstoffzentrum aus. An der Hydroxygruppe sind leicht weitere Derivatisierungen möglich. Weiterhin kann die Methoxygruppe nach einer Demethylierung als Ausgangspunkt für weitere Modifizierungen genutzt werden (Abbildung 4).

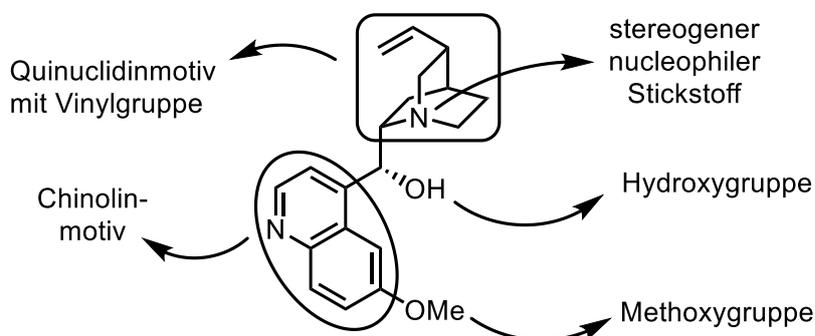
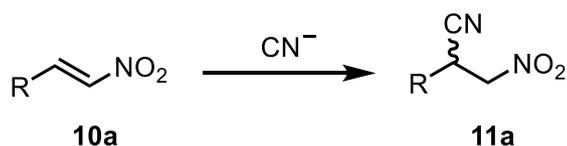


Abbildung 3: Strukturmerkmale des Chinins.

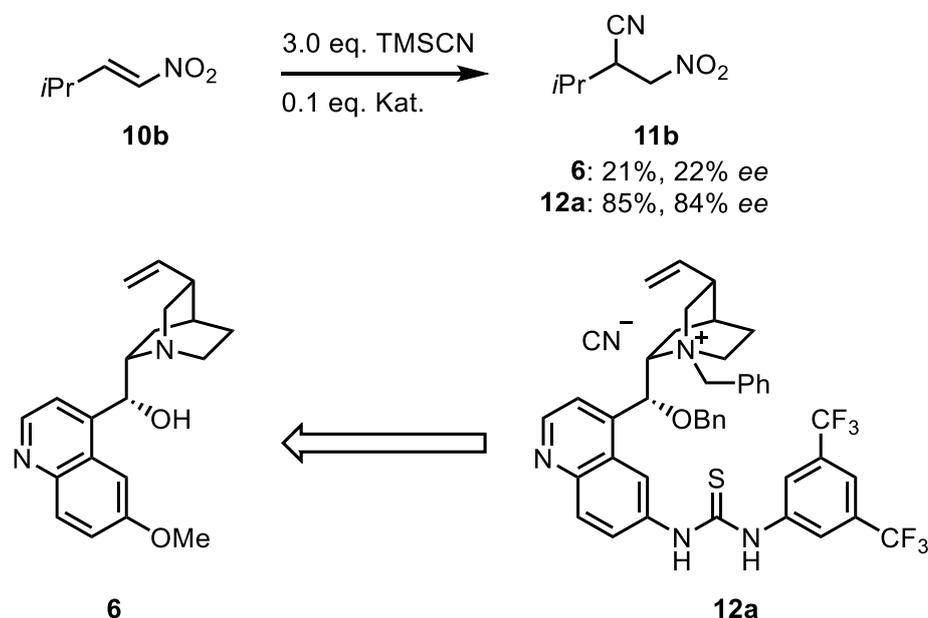
Bernal *et al.* untersuchten die konjugierte Addition von Cyanidionen an α,β -ungesättigten Nitroverbindungen **10a** für die Synthese von β -Nitronitrilen **11a**, da diese potenzielle Intermediate beispielsweise für β -Aminosäuren sind. Hierfür war es jedoch unerlässlich, eine stereoselektive Methode zu entwickeln (Schema 2).^[10]



Schema 2: Von Bernal *et al.* untersuchte Synthese von β -Nitronitrilen **11a**.^[10]

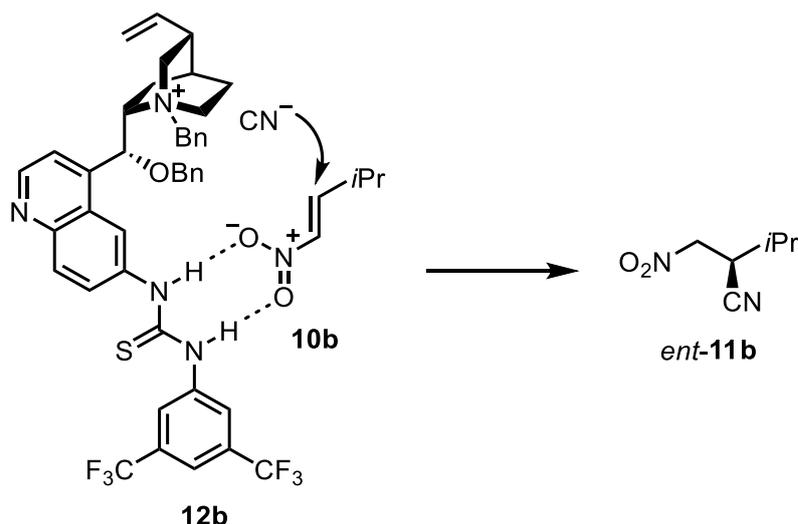
Auf der Suche nach einem geeigneten Organokatalysator griff die Forschungsgruppe auf China-Alkaloide zurück. Nitroalken **10b** wurde mit Trimethylsilylcyanid in Gegenwart eines Organokatalysators zum β -Nitronitril **11b** umgesetzt. Dabei lieferte Chinin (**6**) lediglich eine Ausbeute von 21% und einen Enantiomerenüberschuss von 22% ee. Jedoch zeigt sich an der Publikation die Vielseitigkeit der China-Alkaloide. Denn durch einige Modifikationen des Chinins konnte dieses Ergebnis erheblich verbessert werden. So wurde der Stickstoff der Quinuclidingruppe mit Benzylchlorid quaternisiert, die Hydroxygruppe in einen Benzylether umgewandelt und anstelle der Methoxygruppe eine Thioharnstoffgruppe eingeführt. Außerdem wurde das erhaltene Ammoniumchlorid durch einen Ionenaustausch mit Kaliumcyanid zum Ammoniumcyanid umgesetzt. Dadurch

wurde sichergestellt, dass die Cyanidionen stets in chiraler Umgebung des Kations sind und nicht von Chloridionen verdrängt werden. Die Ausbeute von β -Nitronitril **11b** konnte so auf 85% erhöht und ein Enantiomerenüberschuss von 84% ee erhalten werden (Schema 3).^[10]



Schema 3: Ausschnitt des Katalysatorscreenings für die Synthese von β -Nitronitril **11b**.^[10]

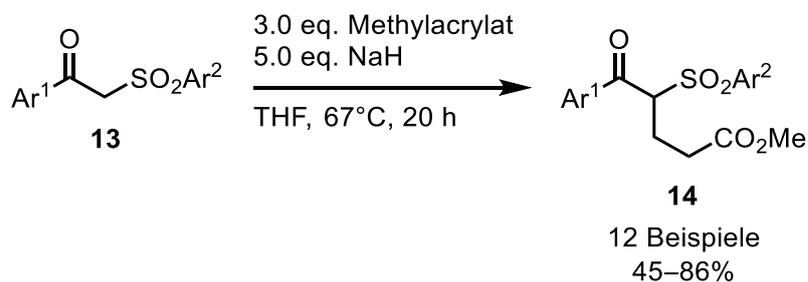
Bernal *et al.* haben auf Grundlage von bereits bestehender Forschung ein stereochemisches Modell für die konjugierte Addition formuliert. Die Grundüberlegung ist, dass das chirale Kation die Reaktanden über nicht-kovalente Bindungen in einem definierten Übergangszustand zueinander ausrichtet. Die Thioharnstoffgruppe hat polarisierte Wasserstoffatome und verankert das Nitroalken über Wasserstoffbrückenbindungen zu dessen Sauerstoffatomen. Durch die Nähe des Cyanidions zum Ammoniumion kann eine Si-faciale konjugierte Addition erfolgen (Schema 4).^[10]



Schema 4: Stereochemisches Modell der asymmetrischen Synthese von β -Nitronitril **11b**.

1.3 α -Funktionalisierung von β -Oxosulfonen

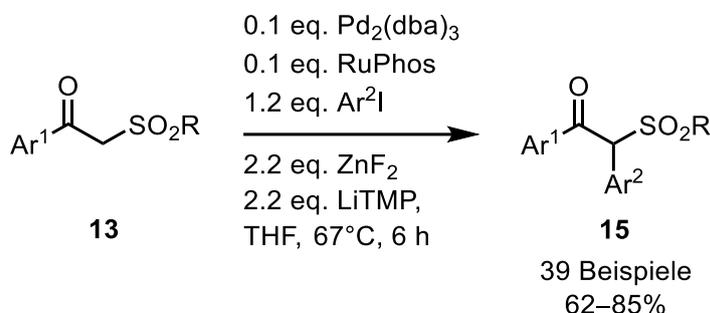
β -Oxosulfone sind vielseitig einsetzbare Bausteine für die Synthese komplexer organischer Verbindungen.^[11] Meng-Yang Chang publizierte einige Methoden zur α -Funktionalisierung von β -Oxosulfonen. Die α -Position dieser Verbindungen geht mit einer erhöhten Azidität einher, wobei die β -Oxosulfone etwas azider als β -Oxoester sind.^[12] So lässt sich durch Deprotonierung eines β -Oxosulfons **13** ein Kohlenstoffnucleophil erzeugen, welches in einer Michael-Addition an Methylacrylat zu den α -alkylierten Produkten **14** in mäßigen bis guten Ausbeuten umgesetzt werden kann (Schema 5).^[13]



Schema 5: α -Alkylierung von β -Oxosulfonen **14**.^[13]

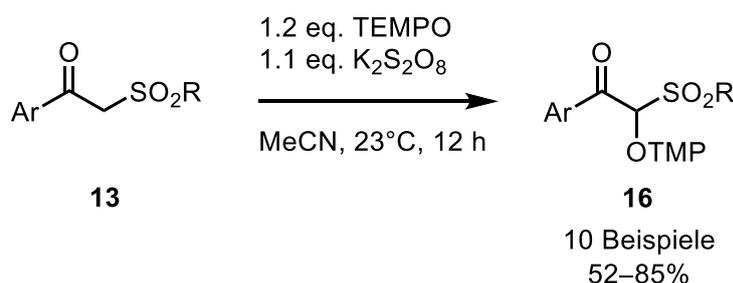
In einer Palladium-katalysierten α -Arylierung von β -Oxosulfonen **13** mit Aryliodiden in Gegenwart von Zink(II)-fluorid und einer Amidbase konnten die α -Aryl- β -oxosulfone **15** in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Methode war angesichts der relativ stabilen

Ausbeuten bei Einsatz verschiedener Aromaten vielseitig einsetzbar. Für die Aryliodide konnten Akzeptor- wie Donor-substituierte Aromaten eingesetzt werden. Bei der Arylgruppe des β -Aryloxosulfons **15** wurden ebenfalls Akzeptor- und Donor-substituierte Aromaten und weiterhin ein Heteroaromat toleriert (Schema 6).^[14]



Schema 6: α -Arylierung von β -Oxosulfonen **15**.^[14]

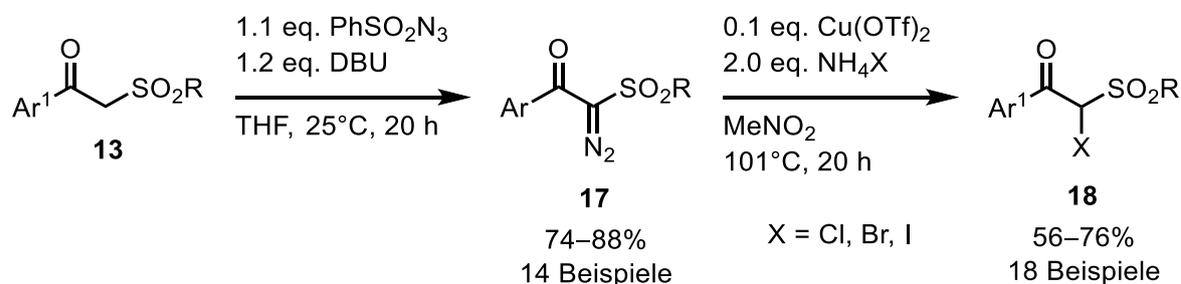
Eine α -Hydroxylierung ist bisher unbekannt, jedoch lässt sich ein Sauerstoffatom durch eine Oxidation mit Kaliumperoxodisulfat und TEMPO einführen. Die α -Alkoxyaminierung von β -Oxosulfonen **13** mit TEMPO lieferte in mäßigen bis guten Ausbeuten α -Aminoxy- β -oxosulfone **16**. Die Methode konnte bei Nitro-, Fluor- und Alkylaromaten, sowie bei nicht-substituierten Aromaten mit guten Ausbeuten durchgeführt werden. Lediglich Methoxy-substituierte Arylketone und Arylsulfone bewirkten Ausbeuteverluste (Schema 7). Weiterhin konnte auch das 4-Hydroxy-Derivat des TEMPOs eingesetzt werden, wobei die Hydroxygruppe keinen Einfluss auf die Ausbeute hatte.^[15]



Schema 7: α -Alkoxyaminierung von β -Oxosulfonen **13** mit TEMPO.^[15]

Auch eine Halogenierung ist möglich. Über eine DBU vermittelte Diazotierung der β -Oxosulfone **13** mit Phenylsulfonylazid konnten die α -Diazo- β -oxosulfone **17** in guten Ausbeuten erhalten werden. Die Halogenierung zu den α -Halogen- β -oxosulfonen **18**

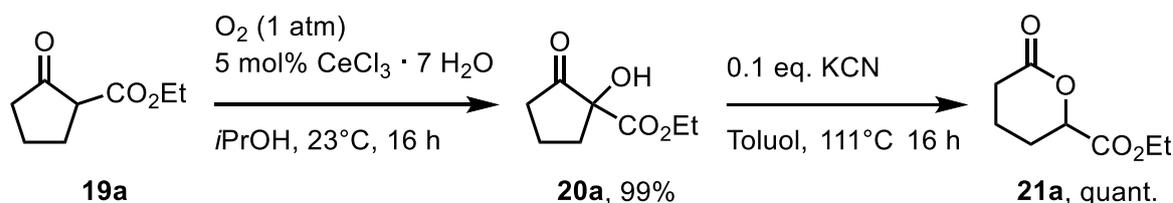
erfolgte schließlich Kupfer-katalysiert mit einem Ammoniumhalogenid. Das Chlorid sowie das Bromid konnten mit guten Ausbeuten eingesetzt werden. Ammoniumiodid lieferte mäßige Ausbeuten, während Ammoniumfluorid nicht mehr zur Halogenierung führte (Schema 8).^[16]



Schema 8: α -Halogenierung von β -Oxosulfonen **13**.^[16]

1.4 Vorarbeiten im Arbeitskreis Christoffers

Im Arbeitskreis Christoffers wurde eine Methode zur Synthese von δ -Valerolactonen ausgehend von β -Oxoestern entwickelt. Dies umfasst zwei Schritte. Zunächst wird ein Oxoester **19a** mit Sauerstoff in Gegenwart von katalytischen Mengen Cer(III)-chlorid zum α -Hydroxy- β -oxoester **20a** umgesetzt.^[17] Anschließend folgt eine Cyanid-katalysierte Ringtransformation zum δ -Valerolactonen **21a** (Schema 9).^[18]



Schema 9: Synthese von δ -Valerolactonen nach Christoffers.^[17,18]

Die Cyanid-katalysierte Ringtransformation zeigte sich als anwendbar auf verschiedene Derivate (Abbildung 4). So konnte auch ein sterisch anspruchsvollerer Ester eingesetzt werden (Verbindung **21a**). Eine Acetyl- anstelle der Estergruppe wurde in der Reaktion ebenfalls toleriert (Verbindung **21b**). Weiterhin können substituierte α -Hydroxy- β -oxoester eingesetzt werden (Verbindung **21c**). Die 5-Oxa- und 5-Aza-Derivate lieferten jedoch geringere Ausbeuten (Verbindungen **21d** und **21e**). Schließlich konnten auch

benzanellierte sowie heteroaromatische Verbindungen eingesetzt werden (Verbindungen **21f-i**).

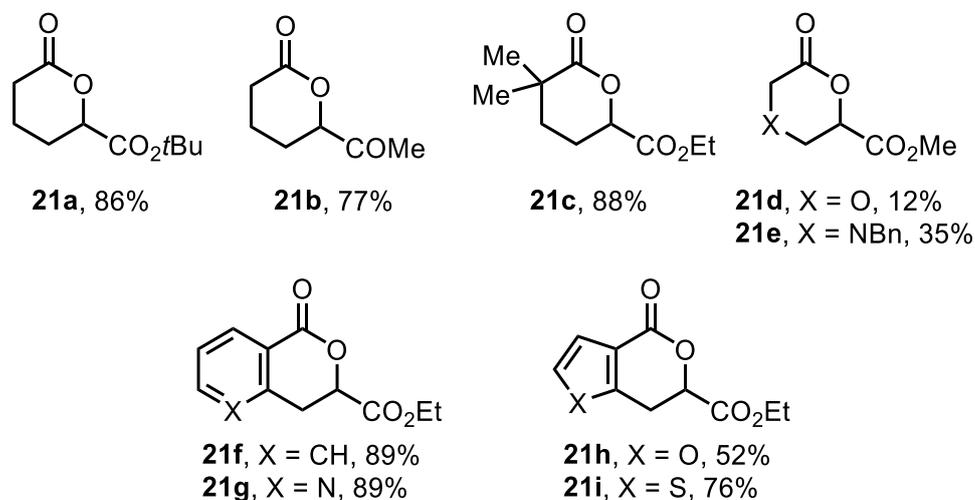
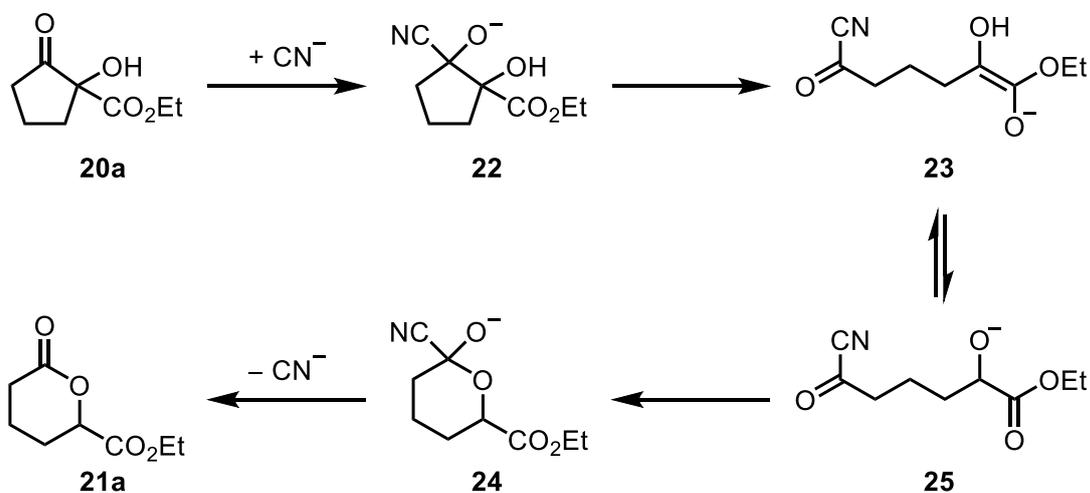


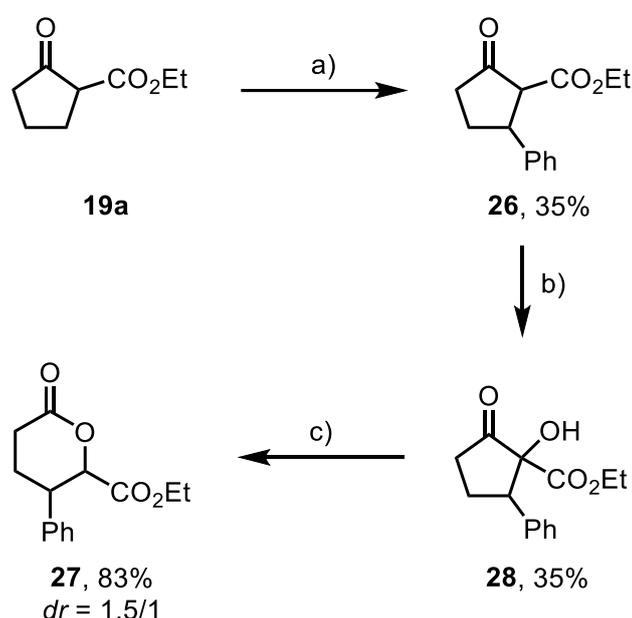
Abbildung 4: Beispiele für die durch die Cyanid-katalysierte Ringtransformation synthetisierten δ -Lactone **21a-i**.^[18]

Für die Ringtransformation wurde ein Mechanismus mit einer Retro-Dieckmann-Kondensation mit anschließender intramolekularer Veresterung postuliert.^[18] Das Cyanidion greift Keton **20a** nucleophil an. Anschließend wird der Ring der tetraedrischen Zwischenstufe **22** geöffnet. Das Enolat **23** steht mit dem Alkoholat **25** in einem Protolysegleichgewicht. Alkoholat **25** wird schließlich durch eine intramolekulare Acylsubstitution mit einem Cyanidion als Abgangsgruppe zum Lacton **21a** umgesetzt (Schema 10).



Schema 10: Postulierter Mechanismus der Cyanid-katalysierten Ringtransformation.^[18]

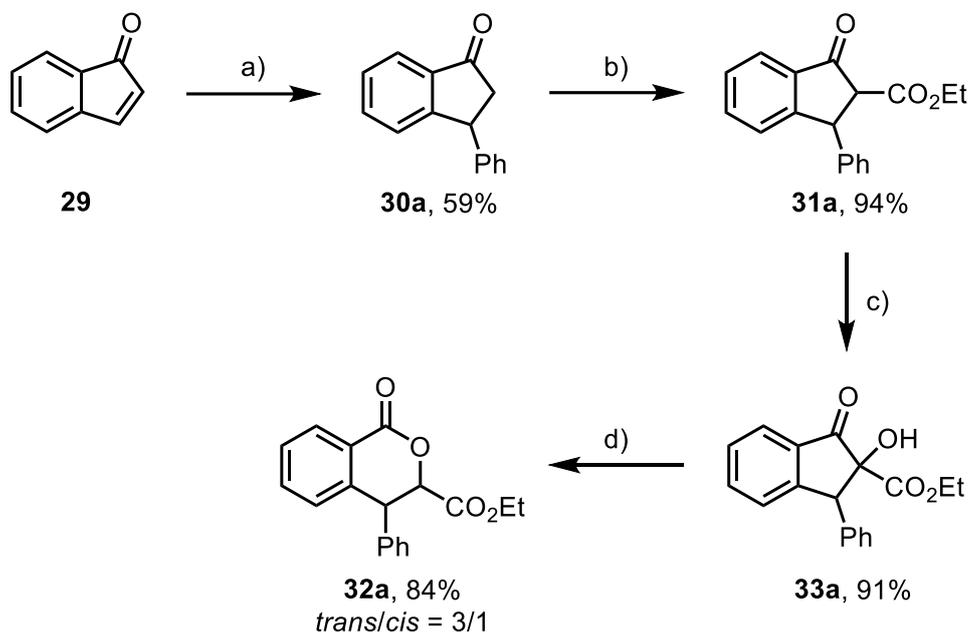
Kieslich hat bereits erste Untersuchungen durchgeführt, um in der Ringtransformation eine asymmetrische Induktion zu erzielen. Ein Ansatz war die interne Stereoinduktion durch Installation eines zweiten stereogenen Zentrums vor der Ringtransformation. Hierfür wurde ein Phenylrest durch eine Palladium-katalysierte β -Arylierung an Verbindung **19a** mit einer Ausbeute von 35% eingeführt. Anschließend erfolgte die Cer-katalysierte α -Hydroxylierung mit Luftsauerstoff, ebenfalls mit 35% Ausbeute. In der Ringtransformation wurde erstmalig eine Stereoinduktion erzielt. δ -Valerolacton **27** wurde mit einer Ausbeute von 83% und einem Diastereoisomerenverhältnis von 1.5/1 erhalten (Schema 11).^[19]



Schema 11: Diastereoselektive Synthese von Lacton **27**. Reaktionsbedingungen: a) 3.0 eq. PhI, 2.0 eq. AgOAc, 0.1 eq. Pd(OAc)₂, TFA, 50°C, 18 h; b) 5 mol% CeCl₃ · 7 H₂O, *i*PrOH, 48 h; c) 0.2 eq. KCN, Tol, 111°C, 3 d.^[19]

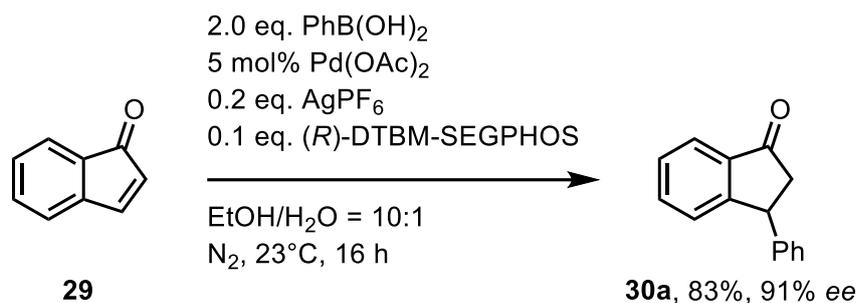
Aufbauend auf diesem Ergebnis hat Kieslich ein weiteres Derivat untersucht. Im nächsten Schritt sollte die Stereoselektivität durch den Einsatz einer benzanellierten Verbindung erhöht werden. Indenon **29** wurde in einer Rhodium-katalysierten konjugierten Addition mit Phenylboronsäure zum Phenylindanon **30a** umgesetzt. Anschließend wurde die Esterfunktion in einer Claisen-Kondensation eingeführt. β -Oxoester **31a** wurde mit einer Ausbeute von 94% erhalten. Die α -Hydroxylierung lieferte α -Hydroxy- β -oxoester **33a** mit einer Ausbeute von 91%. In der Ringtransformation zeigte sich schließlich eine höhere Stereoselektivität im Vergleich zum nicht-benzanellierten Derivat **27**. Lacton **32a** wurde

mit einer Ausbeute von 84% und einem Diastereoisomerenverhältnis von 3/1 erhalten. Dabei wurde das *trans*-Produkt bevorzugt gebildet (Schema 12).^[19]



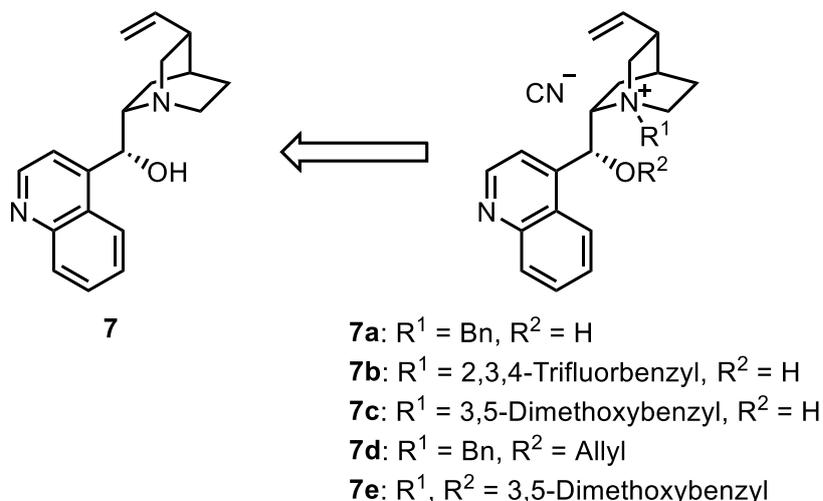
Schema 12: Diastereoselektive Synthese von Lacton **32a**. Reaktionsbedingungen: a) 3 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 2.4 eq. $\text{PhB}(\text{OH})_2$, 2.4 eq. K_3PO_4 , 1,4-Dioxan/ H_2O , 60°C , 18 h; b) 2.8 eq. NaH , 2.0 eq. $\text{CO}(\text{OEt})_2$, abs. THF, 67°C , 2 h, dann 23°C , 18 h; c) 5 mol% $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, *i*PrOH, 18 h; d) 0.1 eq. KCN, Tol, 111°C , 18 h.^[19]

Um Lacton **32a** in optisch aktiver Form zu erhalten, hat Kieslich weiterhin eine asymmetrische Methode für die konjugierte Addition mit Phenylboronsäure untersucht. Es zeigte sich, dass die Palladium-katalysierte Reaktion mit dem chiralen Liganden DTBM-SEGPHOS und dem Additiv Silberhexafluorophosphat in einem Wasser-Ethanol-Gemisch einen hohen Enantiomerenüberschuss von 91% ee lieferte. Die Reaktion wurde jedoch nicht im präparativen Maßstab durchgeführt, weshalb die Route mit optisch aktivem Material nicht bis zum Lacton durchgeführt wurde (Schema 13).^[19]



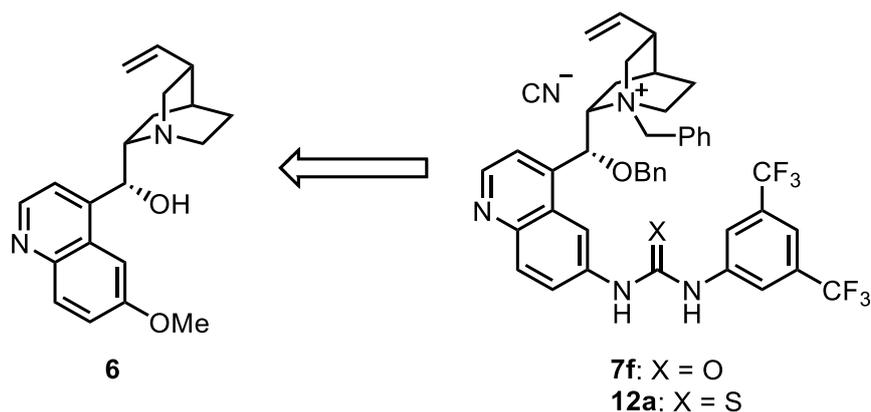
Schema 13: Stereoselektive Synthese von Phenylindanon **30a** (Ausbeute per GC bestimmt).^[19]

Neben der diastereoselektiven Methode hat Kieslich auch den Ansatz der asymmetrischen Katalyse untersucht. Als Katalysatoren wurden die bereits beschriebenen Ammoniumcyanide benutzt. Kieslich hat fünf Derivate ausgehend von Cinchonidin **7** synthetisiert. Derivatisierungen nahm er am Stickstoffatom der Quinuclidin-Gruppe und an der Hydroxygruppe vor (Schema 14).



Schema 14: Die von Kieslich synthetisierten Ammoniumcyanide **7a-e** basierend auf Cinchonidin **7**.^[19]

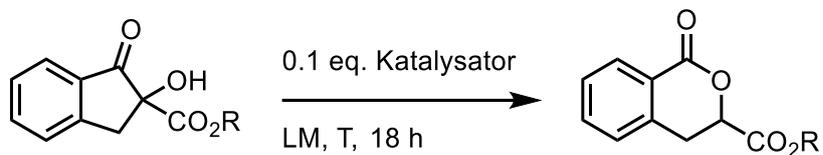
Außerdem wurden zwei Harnstoffderivate synthetisiert. Neben Derivatisierungen am Stickstoff und an der Hydroxygruppe, wurde die Methoxygruppe der Chinolineinheit durch eine Harnstoff- bzw. Thioharnstoffgruppe ersetzt (Schema 15).



Schema 15: Die Harnstoffderivate der von Kieslich synthetisierten Ammoniumcyanide **7f** und **12a** basierend auf Chinin **6**.^[19]

Die verschiedenen Ammoniumcyanide wurden in der Ringtransformation eingesetzt. Dabei wurden der Rest der Estergruppe des α -Hydroxy- β -Oxoesters, die Temperatur und das Lösungsmittel variiert (Tabelle 2). Es zeigte sich zunächst, dass der Enantiomerenüberschuss bei verschiedenen Temperaturen relativ konstant war (Einträge 1 bis 4). Als Lösungsmittel kamen Hexan und DMSO nicht in Frage. DMF und MTBE lieferten etwas bessere Enantiomerenüberschüsse als Toluol (Einträge 4 bis 8). Bei der Untersuchung verschiedener Katalysatoren lieferte das Dimethoxybenzylderivat **7c** den höchsten Enantiomerenüberschuss mit 22% ee (Einträge 4 und 9 bis 14). Schließlich lieferten die Isopropyl- und Isobutylester geringere Enantiomerenüberschüsse als der Ethylester (Einträge 10, 15 und 16).

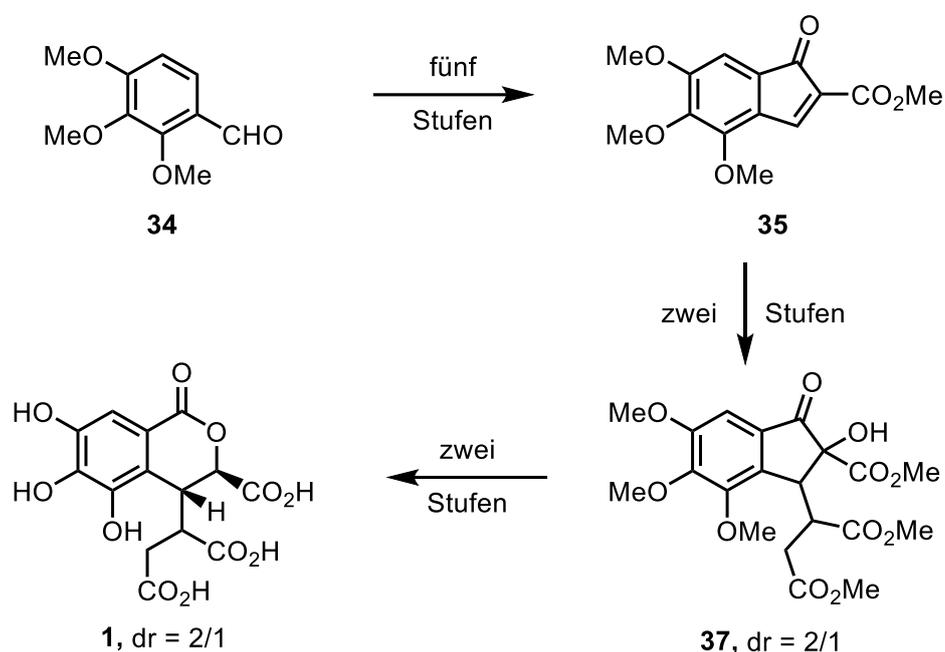
Tabelle 1: Ausschnitt der Untersuchungen zur stereoselektiven Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern mit chiralen Ammoniumcyaniden bei Kieslich.^[19]



Eintrag	R	Katalysator	T/°C	LM	ee/%
1	Et	7a	160	Toluol	15
2	Et	7a	111	Toluol	14
3	Et	7a	23	Toluol	15
4	Et	7a	50	Toluol	12
5	Et	7a	50	MTBE	16
6	Et	7a	50	Hexan	5
7	Et	7a	50	DMSO	6
8	Et	7a	50	DMF	16
9	Et	7b	50	Toluol	10
10	Et	7c	50	Toluol	22
11	Et	7d	50	Toluol	12 ^[a]
12	Et	7e	50	Toluol	9
13	Et	7f	50	Toluol	<i>rac</i>
14	Et	12a	50	Toluol	13
15	<i>i</i> Pr	7c	50	Toluol	10
16	<i>i</i> Bu	7c	50	Toluol	12

^[a] Katalysator **7d** lieferte das andere Enantiomer.

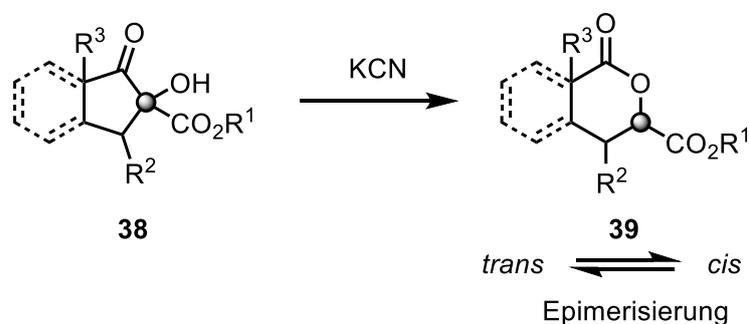
Die diastereoselektive Ringtransformation wurde schließlich eingesetzt, um den Naturstoff Chebulasäure (**1**) in racemischer Form zu synthetisieren. Dabei wurden die zwei natürlich vorkommenden Diastereoisomere erhalten, beide jeweils mit *trans*-Konfiguration der Substituenten an der Lactoneinheit. Trimethoxybenzaldehyd **34** wurde über fünf Stufen zu Enon **35** transformiert. Über eine konjugierte Addition und eine α -Hydroxylierung wurde α -Hydroxy- β -Oxoester **37** erhalten. Die Ringtransformation lieferte das Lacton mit einem Diastereoisomerenverhältnis von 2/1. Abschließend wurde global demethyliert. Chebulasäure (**1**) wurde mit einer Ausbeute von 15% über neun Stufen erhalten (Schema 16).^[1]



Schema 16: Racemische Synthese von Chebulasäure (**1**) über neun Stufen mit einer Ausbeute von 15%.^[1]

2 Zielsetzung

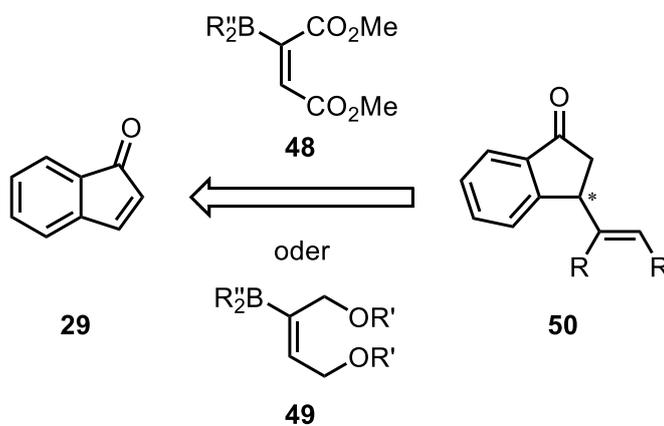
Das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer stereoselektiven Reaktionsführung der bereits bekannten katalytischen Ringtransformation zu δ -Lactonen. Für die diastereoselektive Variante sollten α -Hydroxy- β -oxoester **38** durch Installation eines Substituenten R^2 oder R^3 mit einem zweiten Stereozentrum versehen werden, um dadurch eine Stereoinduktion auf das sich neu bildende Stereozentrum zu erreichen (siehe Markierung in Schema 17). Weiterhin sollte der Rest R^1 an der Estergruppe variiert werden, um dessen Einfluss auf die Diastereoselektivität zu prüfen. Schließlich sollte untersucht werden, ob sich eines der erhaltenen Diastereomere durch eine Epimerisierung anreichern lässt (Schema 17).



Schema 17: Diastereoselektive Ringtransformation substituierter α -Hydroxy- β -oxoester **38**.

Mit optisch aktiven Katalysatoren sollte die enantioselective Variante untersucht werden. Diese sollten zum Einen aus Alkaloiden, hauptsächlich China-Alkaloiden, gewonnen werden, indem der Stickstoff quarternisiert und mit einem nucleophilen Cyanid-Gegenion gepaart wird. Weiterhin sollten optisch aktive Thiolate als chirale Nucleophile eingesetzt werden. Deren Synthese sollte aus leicht verfügbaren optisch aktiven Alkoholen erfolgen (Schema 18).

konjugierten Addition entwickelt werden. Als Modellverbindung sollte Indenon **29** fungieren (Schema 20).

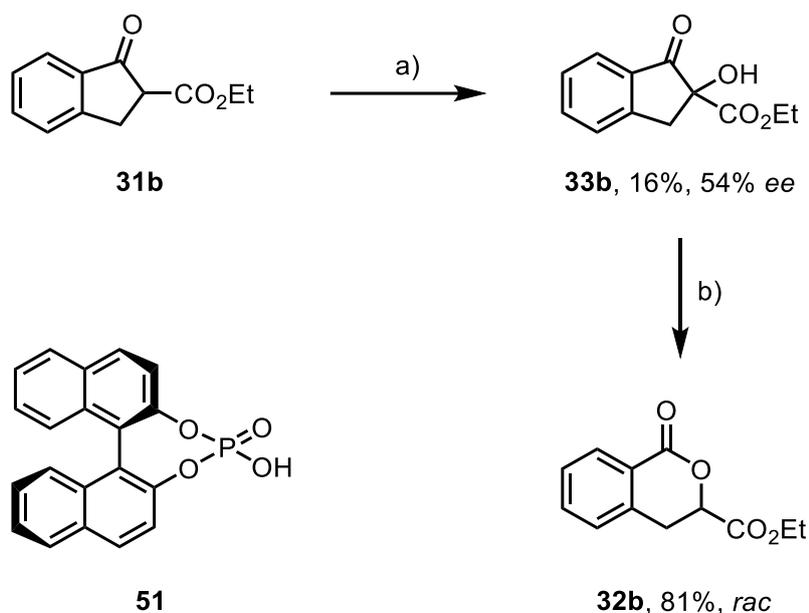


Schema 20: Geplante Untersuchung zur Synthese optisch aktiver Chebulasäure über eine asymmetrische konjugierte Addition mit neuen Vinylboronaten **48** und **49** an der Modellverbindung **29**.

3 Durchführung

3.1 Voruntersuchungen

Ausgangspunkt der Untersuchung einer stereoselektiven Ringtransformation zum δ -Lacton war der Einsatz eines optisch aktiven α -Hydroxy- β -oxoesters, um zu prüfen, ob eine Retention der Konfiguration in der Reaktion möglich ist. Für die Synthese des optisch aktiven α -Hydroxy- β -oxoesters **33b** wurde Oxoester **31b** mit Nitrosobenzol und einem chiralen Phosphorsäureester **51** in katalytischen Mengen umgesetzt.^[20] α -Hydroxy- β -oxoester **33b** konnte mit einem Enantiomerenüberschuss von 54% ee erhalten werden. Verbindung **33b** wurde im zweiten Schritt mit Kaliumcyanid in Toluol zum Lacton **32b** transformiert.^[18] Dabei wurde jedoch eine Racemisierung beobachtet (Schema 21). Dies steht im Einklang mit dem in der Literatur vorgeschlagenen Mechanismus, welcher eine Enolat-Zwischenstufe enthält (Schema 10).^[18]



Schema 21: Stereoselektive α -Hydroxylierung des Oxoesters **31b** und Ringtransformation des α -Hydroxy- β -oxoesters **33b**. Reaktionsbedingungen: a) 3.0 eq. PhNO, 0.1 eq. **51**, abs. Tol, 0°C, 18 h; b) 0.1 eq. KCN, Tol, 111°C, 18 h.

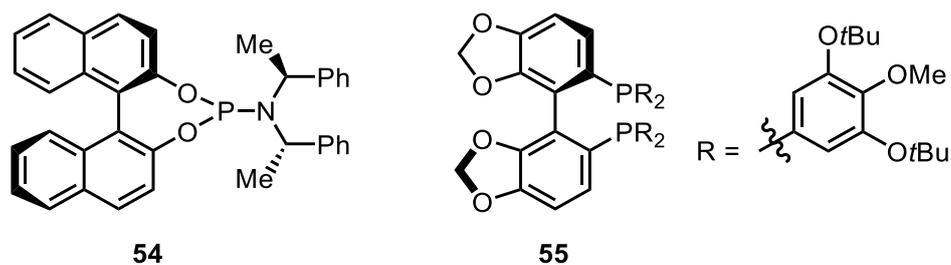
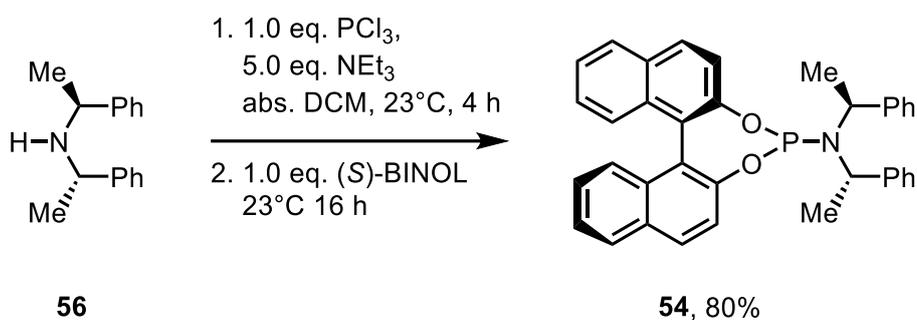


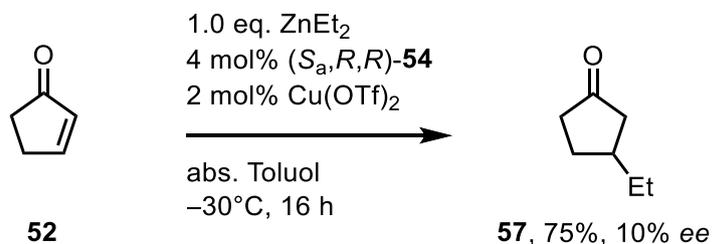
Abbildung 5: Verwendete Liganden **54** und **55** in der stereoselektiven konjugierten Addition an 2-Cyclopentenon (**52**).

Für die Synthese des Phosphoramidits **54** wurde das chirale Amin **56** nach einer Literaturvorschrift mit Phosphorylchlorid und (*R*)-BINOL umgesetzt.^[22] Der Ligand **54** konnte so in einer guten Ausbeute von 80% erhalten werden (Schema 23).



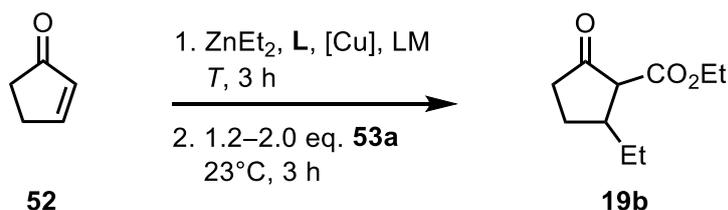
Schema 23: Synthese des Phosphoramidits **54**.

Der Ausgangspunkt für die asymmetrische 1,4-Addition war eine Vorschrift von Feringa. Hier wurde 2-Cyclopentenon (**52**) zum 3-Ethylcyclopentanon (**57**) in hoher Ausbeute, aber mit niedrigem Enantiomerenüberschuss umgesetzt (Schema 24).^[21]



Schema 24: Asymmetrische Synthese von 3-Ethylcyclopentanon (**57**) nach Feringa.^[21]

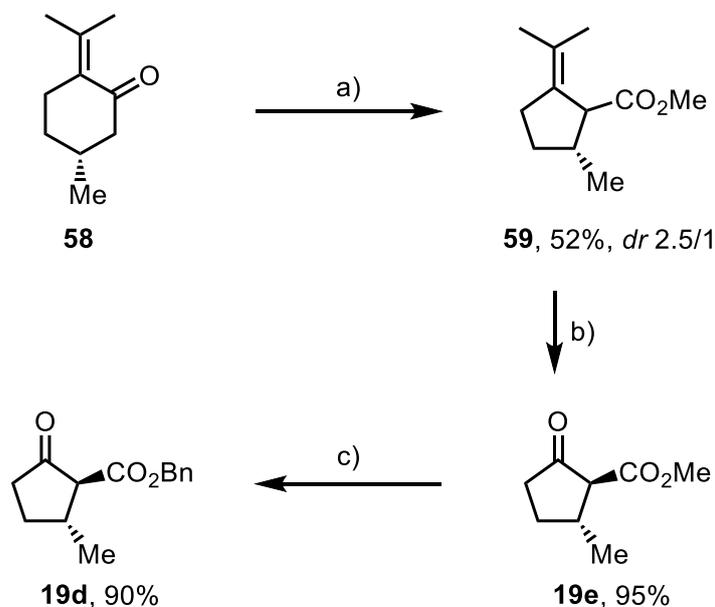
Diese Versuchsbedingungen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zunächst übernommen. Benutzt wurde allerdings die enantiomere Form (R_a,S,S) des Liganden **54**. Außerdem wurde die Reaktionszeit auf 3 h reduziert, da das Edukt per DC-Reaktionskontrolle nicht mehr detektiert wurde. Weiterhin wurde das intermediäre Enolat mit dem Acylimidazol **53a** umgesetzt, um den erwünschten Oxoester **19b** zu erhalten (Tabelle 2). Inkongruent mit der Literatur konnten ein deutlich höherer Enantiomerenüberschuss von 79% ee, jedoch eine geringere Ausbeute von 27% erzielt werden (Eintrag 1). Ausgehend von diesem Ergebnis, wurden das Lösungsmittel, die Temperatur, der Ligand und die Menge des Diethylzinks variiert. So wurde zunächst das Lösungsmittel Diethylether und Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat eingesetzt. Die Ausbeute wurde dadurch ein wenig verschlechtert und der Enantiomerenüberschuss lieferte mit 50% ee ein schlechteres Ergebnis (Eintrag 2). Bessere Enantiomerenüberschüsse konnten mit dem Ligand **55** erzielt werden. In den Versuchen der Einträge 3-5 wurden keine Ausbeuten ermittelt, da zunächst nur der Enantiomerenüberschuss von Interesse war. Die Menge des Kupfersalzes und des Liganden wurden halbiert und ein Kupfer(I)triflat-Benzol-Komplex wurde verwendet, da diese Bedingungen in der Literatur mit Erfolg eingesetzt wurden.^[23] Außerdem wurde die Menge des Diethylzinks erhöht. Bei -10°C konnte ein Enantiomerenüberschuss von 86% ee erhalten werden (Eintrag 3). Die Erhöhung der Temperatur auf 0°C lieferte einen Enantiomerenüberschuss von 90% ee. Eine weitere Erhöhung auf 10°C bewirkte eine Verringerung des Enantiomerenüberschusses auf 76% ee (Eintrag 5). Den höchsten Enantiomerenüberschuss von 92% ee lieferte schließlich der Einsatz von Toluol als Lösungsmittel bei 0°C . Jedoch war hier die Ausbeute mit 8% sehr gering (Eintrag 6). An dieser Stelle ist nicht klar, warum die Ausbeuten der sowohl racemischen als auch asymmetrischen Dominoreaktionen so gering ausfielen, da vergleichbare 1,4-Additionen zum 3-Ethylcyclopentanon in der Literatur Ausbeuten von 50–92% erzielten.^[21,23] Es stellt sich die Frage, ob die Acylierung mit einem geringeren Umsatz einhergeht und somit der limitierende Faktor der Dominoreaktion ist. Betrachtet man jedoch die ebenfalls geringe Ausbeute von 37% der 1,4-Addition an 1-Indenon **29** ohne Acylierung, ist davon auszugehen, dass die Acylierung nicht der limitierende Faktor innerhalb der Dominoreaktion ist (Schema 29). Vergleicht man jedoch Einträge 1, 2 und 6, kann man die Verringerung der Ausbeute mit der Halbierung der Katalysatormenge in Verbindung bringen. Eine Erhöhung der Katalysatormenge würde eventuell eine höhere Ausbeute hervorbringen.

Tabelle 2: Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Oxoester **19b**.

#	ZnEt_2	L	$[\text{Cu}]$	LM	$T/^\circ\text{C}$	Y/%	ee ^[a] /%
1	1.0 eq.	4 mol% 54	2 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$	Toluol	–30	27%	79
2	1.0 eq.	4 mol% 54	2 mol% CuTC	Et_2O	–30	24%	50
3	1.5 eq.	2 mol% 55	1 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})$	Et_2O	–10	–	86
4	1.5 eq.	2 mol% 55	1 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})$	Et_2O	0	–	90
5	1.5 eq.	2 mol% 55	1 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})$	Et_2O	10	–	76
6	1.5 eq.	2 mol% 55	1 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})$	Toluol	0	8	92

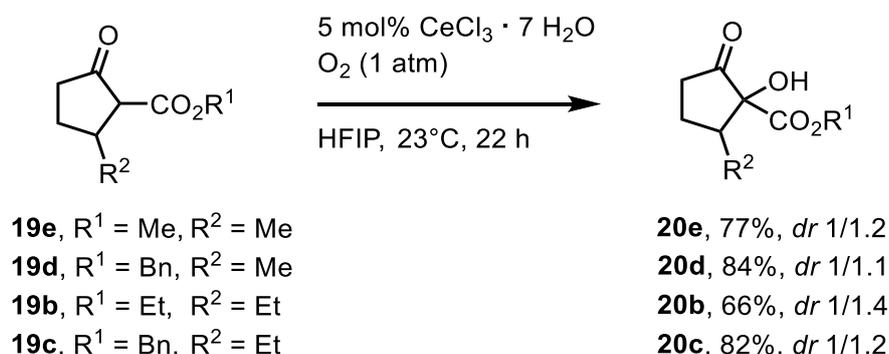
^[a] Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses mittels GC an chiraler Phase wurde Oxoester **19b** zum entsprechenden α -Hydroxy- β -oxoester **20b** umgesetzt.

Neben dem Ethylrest wurde weiterhin der Einsatz eines Methylrestes in der 5-Position untersucht. Der Vorteil hier war die Verwendung eines chiralen Naturstoffs als Startmaterial im Sinne einer Ex-Chiral-Pool-Strategie. Dafür wurde (+)-Pulegon (**58**) gemäß einer Literaturvorschrift zunächst bromiert und anschließend in einer Favorski-Umlagerung mit Natriummethanolat zu Ester **59** in moderater Ausbeute umgesetzt.^[24] Die Ketofunktion wurde durch die Ozonolyse von Alken **59** mit sehr guter Ausbeute eingeführt.^[25] Um weiterhin den Rest der Esterfunktion zu variieren, wurde Oxoester **19e** gemäß der Literatur in Cyclohexan am Wasserabscheider mit Benzylalkohol umgeestert (Schema 25).^[19]



Schema 25: Synthese der chiralen Oxoester **19d** und **19e**. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1.0 eq. Br₂, AcOH, 0°C, 1 h; 2. 3.7 eq. NaOMe, MeOH, 36°C, 30 min, 65°C, 2 h; b) 1. O₃, DCM/MeOH = 1/6, -80°C, 2 h; 2. 4.0 eq. Zinkpulver, 4.0 eq. AcOH, 23°C, 45 min; c) 1.1 eq. BnOH, 5 mol% DMAP, CyH, Wasserabscheider, 81°C, 16 h.

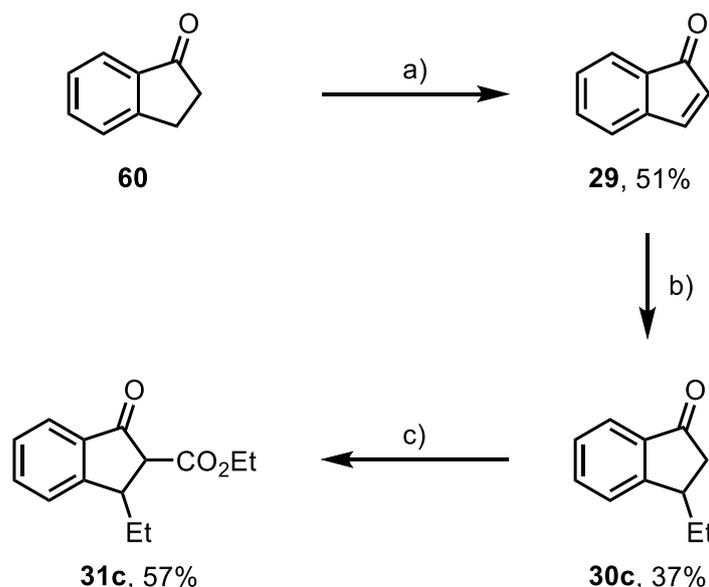
Die α -Hydroxylierung der β -Oxoester **19b-e** wurde schließlich nach einer modifizierten Vorschrift von Christoffers durchgeführt.^[17] In der Literatur wurden β -Oxoester in Isopropanol mit einem Cerkatalysator unter Luftatmosphäre oxidiert. Für die hier verwendeten 5-substituierten Cyclopentanone wurden große Mengen Retro-Dieckmann-Produkt unter Verwendung der Lösungsmittel Ethanol, Isopropanol und Trifluorethanol gefunden. Bei der Verwendung von HFIP unter einer Sauerstoffatmosphäre konnte die Retro-Dieckmann-Reaktion vermieden werden und die α -Hydroxy- β -oxoester **20b-e** wurden in guten Ausbeuten erhalten (Schema 26).



Schema 26: Synthese der 5-substituierten α -Hydroxy- β -oxoester **20b-e**.

3.2.1.3 3-Substituierte 2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureester

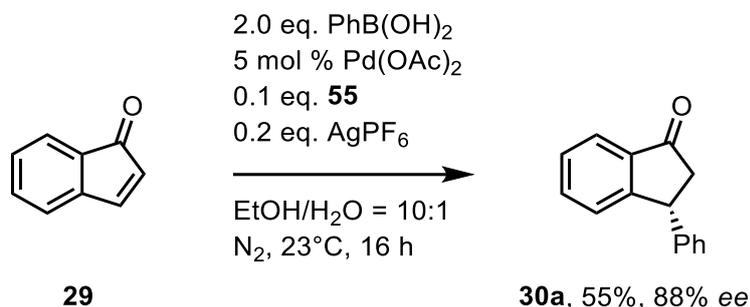
Eine weitere Strategie, um die interne Stereoinduktion zu erhöhen, ist der Einsatz von benzanellierten Cyclopentanonen. Es wurde vermutet, dass der Aromat im entscheidenden Übergangszustand der Ringtransformation für eine Verankerung der reagierenden Gruppen und somit für eine Erhöhung der Stereoselektivität sorgt. Hierfür wurden 3-substituierte 1-Indanonderivate verwendet. Für deren Synthese wurde Indanon **60** gemäß einer Literaturvorschrift mit NBS bromiert und anschließend wurde Bromwasserstoff eliminiert, um Indenon **29** zu erhalten.^[27] Die Einführung des Ethylrestes erfolgte nach der oben beschriebenen konjugierten Addition mit Diethylzink.^[21] Ethylindenon **30c** wurde mit einer Ausbeute von 37% erhalten. Die Umsetzung zum Oxoester **31c** erfolgte schließlich mit Natriumhydrid und Diethylcarbonat.^[28] Dies gelang mit einer Ausbeute von 56% (Schema 29).



Schema 29: Synthese von Oxoester **31c**. Reaktionsbedingungen: a) 1. 1.1 eq. NBS, 1 mol% AIBN, CHCl_3 , 61°C , 3.5 h; 2. 3.0 eq. NEt_3 , MTBE, 23°C , 2 h; b) 2 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 4 mol% PPh_3 , 1.1 eq. ZnEt_2 , abs. Tol, 10°C , 3 h; c) 2.8 eq. NaH , 2.0 eq. Diethylcarbonat, abs. THF, 66°C , 4 h.

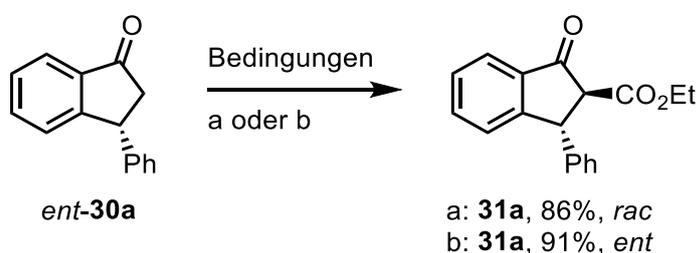
Zusätzlich zum Ethylrest wurde ein Phenylrest in 3-Position installiert. Hierfür wurde nach einer Vorschrift von Kieslich Indenon **29** mit Phenylboronsäure, einem Palladiumkatalysator und dem chiralen Liganden **55** (vgl. Abbildung 5, Seite 26) umgesetzt. (*S*)-3-

Phenylindanon **30a** wurde mit einer Ausbeute von 55% und mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% ee erhalten (Schema 30).^[11]



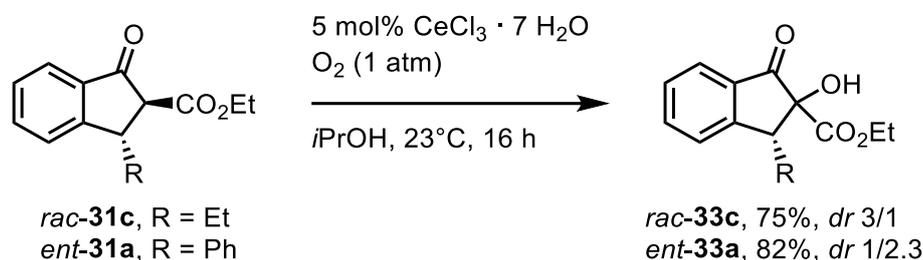
Schema 30: Asymmetrische Synthese von Phenylindanon **30a**.

Um die Esterfunktion einzuführen wurde eine Literaturvorschrift verwendet.^[28] Phenylindanon **30a** wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und in siedendem Tetrahydrofuran mit Diethylcarbonat umgesetzt. Hierbei konnte eine gute Ausbeute erzielt werden, jedoch wurde das Produkt racemisch erhalten. Bei der 3-Position handelt es sich um ein dibenzylisches Zentrum, welches weiterhin phenylog zur Ketogruppe steht, weshalb die Position ausreichend azide ist, um unter den Reaktionsbedingungen deprotoniert zu werden und schließlich racemisiert. Um selektiv die 2-Position zu adressieren wurde das kinetische Enolat mit einer Lithiumamidbase bei tiefen Temperaturen erzeugt. Das Enolat wurde mit einem Carbonsäurecyanid umgesetzt, sodass Raumtemperatur für die Acylierung ausreichte. Oxoester **31a** wurde in sehr guter Ausbeute und unter Erhalt der Stereoinformation erhalten (Schema 31).



Schema 31: Synthese von Oxoester **31a**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0 eq. NaH, 5.0 eq. Diethylcarbonat, abs. THF, 66°C, 5 h; b) 1. 2.0 eq. LiHMDS, abs. Et₂O, -80°C, 2 h. 2. 4.0 eq. NC(CO)CO₂Et, -80°C→23°C, 4 h.

Die Hydroxylierung der Oxoester **31a** und **31c** erfolgte nach Christoffers in Isopropanol, in Gegenwart von Cer(III)-chlorid und unter einer Luftatmosphäre.^[17] Die α -Hydroxy- β -oxoester **33a** und **33c** wurden in guten Ausbeuten erhalten (Schema 32).

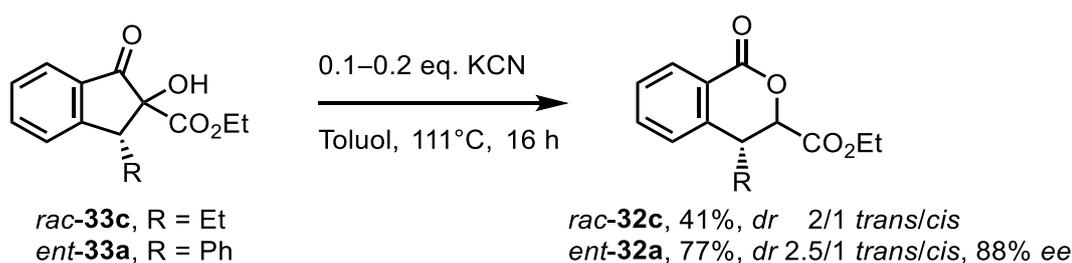


Schema 32: Synthese der α -Hydroxy- β -oxoester **33a** und **33c**.

3.2.2 Diastereoselektive Synthese der Lactone

3.2.2.1 Synthese der benzanellierten Lactone

Für die Ringtransformation wurde die Vorschrift von Christoffers übernommen. Die α -Hydroxy- β -oxoester wurden in siedendem Toluol mit katalytischen Mengen Kaliumcyanid umgesetzt.^[18] So konnte bei der Ringtransformation der benzanellierten α -Hydroxy- β -oxoester **33a** und **33c** eine Diastereoselektion festgestellt werden. Das Phenylderivat **32a** fiel mit einem Diastereoisomerenverhältnis von 2.5/1 an. Das sterisch weniger anspruchsvolle Ethylderivat **32c** hatte ein Diastereomerenverhältnis von 2/1 (Schema 33).



Schema 33: Diastereoselektive Synthese der benzanellierten Lactone **32a** und **32c**.

Weiterhin konnten die Diastereoisomere von Verbindung *ent*-**32a** säulenchromatographisch getrennt werden. Eine gaschromatographische Analyse an chiraler Phase bestätigte die Retention des initial erhaltenen Enantiomerenüberschusses von 88% ee. Die absolute Konfiguration des Überschussdiastereoisomers konnte durch Kristall-

strukturanalyse festgestellt werden [Flack-Parameter = 0.01(3)]. Es handelt sich dabei um das (*R,R*)-Enantiomer (Abbildung 6). Folglich kann erwartet werden, dass in der Ringtransformation 3-substituierter Indanonderivate das thermodynamisch stabilere *trans*-Produkt bevorzugt gebildet wird.

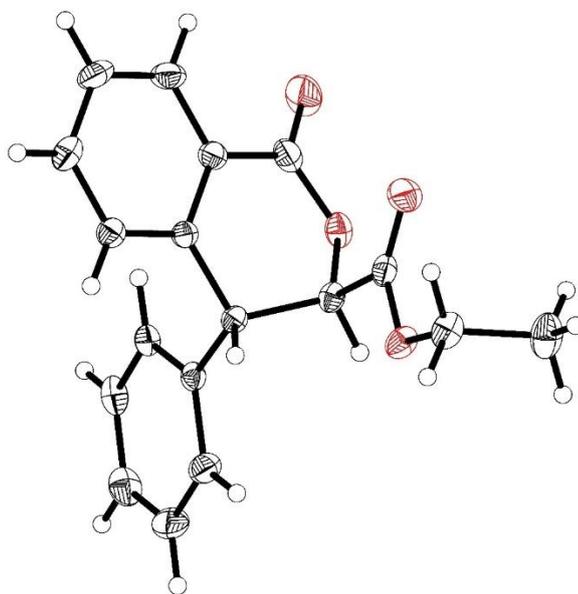
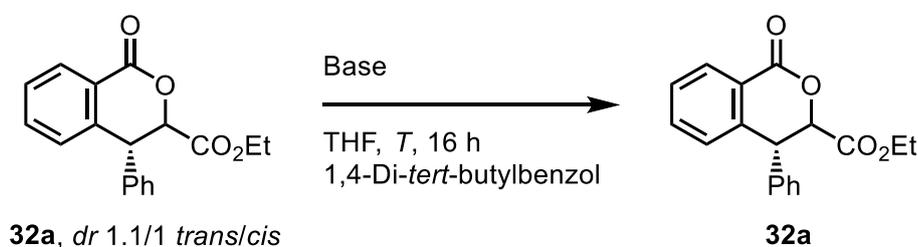


Abbildung 6: ORTEP-Repräsentation der Kristallstruktur von Lacton (*R,R*)-**32a**.

Um die Ausbeute des Lactons (*R,R*)-**32a** zu erhöhen, wurde untersucht, ob eine Epimerisierung des *cis*-Diastereoisomers möglich ist. So wurde ein Diastereoisomerenmisch von Lacton **32a** in einem Screeningexperiment mit verschiedenen Basen umgesetzt. Dabei wurden mittels Gaschromatographie das Diastereoisomerenverhältnis und die Mengenänderung der jeweiligen Isomere, bezogen auf einen inerten Standard, bestimmt (Tabelle 3). Zunächst konnte festgestellt werden, dass das Diastereoisomerenverhältnis nur beim Einsatz von Kaliumphosphat nicht angestiegen ist, während es zum Abbau beider Isomere kam (Eintrag 1). Unter Einsatz von LDA, LiHMDS, DBU und Caesiumcarbonat stieg zwar das Diastereoisomerenverhältnis zugunsten des *trans*-Produktes, jedoch sank dabei die Menge beider Isomere (Einträge 2 bis 5). Beim Einsatz von Kalium-*tert*-butanolat stieg das Diastereoisomerenverhältnis auf 2.3/1. Jedoch blieb die Menge des *trans*-Produktes konstant, während der Anteil des *cis*-Produktes stark sank (Eintrag 6). Der Einsatz der Basen Natriummethanolat und Natriumtritylalkoholat lieferte schließlich eine Erhöhung des Diastereoisomerenverhältnis ohne Nettoverlust des *trans*-Produktes (Einträge 7 und 8). Dabei lieferte der Einsatz von Natriumtrityl-

alkoholat mit einem Anstieg des *trans*-Produktes von 59% das beste Ergebnis. Zuletzt wurden die Temperatur bzw. die Äquivalente der Base Natriumtritylalkoholat variiert. Eine Erhöhung der Temperatur auf 70°C verschlechterte das Diastereoisomerenverhältnis geringfügig (Eintrag 9). Eine Verdopplung der Äquivalente führte zu einem hohen Diastereoisomerenverhältnis, jedoch entfiel dieser zum großen Teil auf den hohen Abbau des *cis*-Produktes bei gleichzeitig geringerem Zugewinn an *trans*-Produkt.

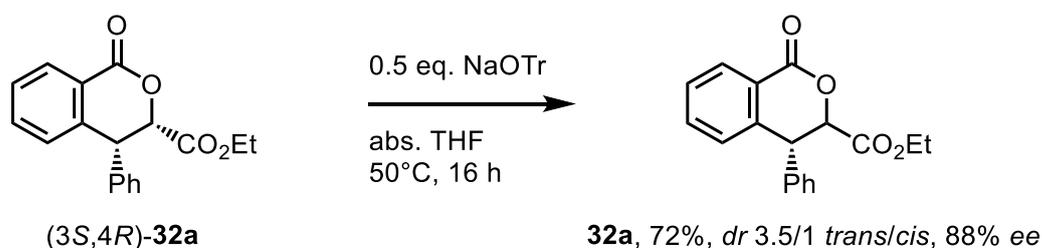
Tabelle 3: Basenscreening für die Epimerisierung von Lacton **32a**. Die Stoffmengenänderung Δn des jeweiligen Diastereoisomers über die Reaktion wurde durch die Referenzierung auf 1,4-Di-*tert*-butylbenzol als internen Standard durch Gaschromatographie ermittelt.



#	Base	T/°C	<i>dr trans/cis</i>	$\Delta n_{trans}/\%$	$\Delta n_{cis}/\%$
1	0.5 eq. K ₃ PO ₄	50	1.1/1	-22	-18
2	0.5 eq. LDA	50	1.4/1	-32	-47
3	0.5 eq. LiHMDS	50	1.6/1	-23	-45
4	0.5 eq. DBU	50	1.2/1	-11	-19
5	0.5 eq. Cs ₂ CO ₃	50	1.3/1	-7	-16
6	0.5 eq. KO ^t Bu	50	2.3/1	0	-51
7	0.5 eq. NaOEt	50	6.2/1	+17	-88
8	0.5 eq. NaOTr	50	2.7/1	+59	-44
9 ^[a]	0.5 eq. NaOTr	70	2.6/1	+11	-41
10 ^[a]	1.0 eq. NaOTr	50	5.6/1	+22	-68

^[a] In diesem Ansatz wurde ein Diastereoisomerengemisch von *trans/cis* = 1.4/1 eingesetzt.

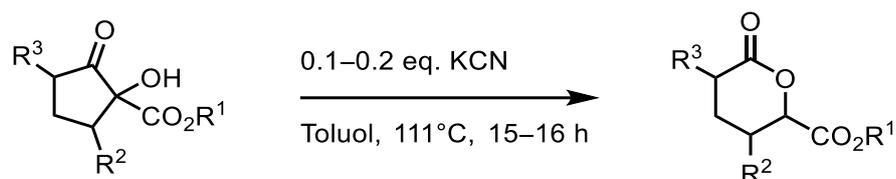
Die Epimerisierung wurde schließlich mit dem enantiomerenangereicherten einzelnen *cis*-Diastereoisomer (3*S*,4*R*)-**32a** mit Natriumtritylalkoholat bei 50°C in präparativem Maßstab durchgeführt. Lacton **32a** konnte mit einer Ausbeute von 72% und einem Diastereoisomerenverhältnis von 3.5/1 erhalten werden. Der Erhalt des Enantiomerenüberschusses wurde nochmals mittels Gaschromatographie an chiraler Phase bestätigt (Schema 34).



Schema 34: Epimerisierung von Lacton (3*S*,4*R*)-**32a**.

3.2.2.2 Synthese der nicht benzanellierten Lactone

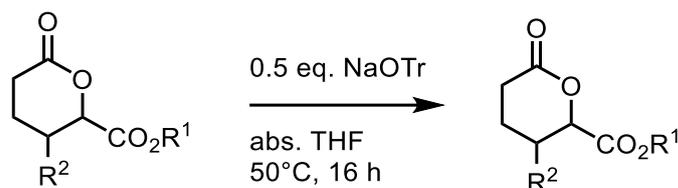
Die Ringtransformation der nicht benzanellierten Cyclopentanone **20b-g** lieferte geringere Diastereoisomerenverhältnisse (Tabelle 4). Die Diastereoisomere konnten säulenchromatographisch nicht oder nur teilweise getrennt werden. Die relative Konfiguration wurde deshalb analytisch nicht ermittelt. Ausgehend von den Ergebnissen der Ringtransformation des 3-Phenylindanonderivates **33a**, kann vermutet werden, dass es sich bei dem Überschussdiastereoisomer in allen Ringtransformationen mit vicinaler Stereodyade um das thermodynamisch stabilere *trans*-Isomer handelt. So lieferte bei den optisch aktiven 5-Methylcyclopentanonen **20d** und **20e** der Benzylester ein geringfügig höheres Diastereoisomerenverhältnis. Sollte der sterisch anspruchsvollere Benzylrest einen Einfluss haben, fällt dieser also sehr gering aus (Einträge 1 und 2). Bei den 5-Ethylcyclopentanonen **20b** und **20c** ist der Unterschied zwischen Benzyl- und Ethylester bezogen auf das Diastereoisomerenverhältnis höher (Einträge 3 und 4). Vergleicht man Einträge 1 bis 4, wird deutlich, dass die Erhöhung des sterischen Anspruchs beider Reste R¹ und R² für die höchste Stereoinduktion sorgt. Bei den 3-substituierten Cyclopentanonen **20f** und **20g** wurde eine geringe Stereoselektion festgestellt. Das 3-Methylderivat konnte ein geringfügig besseres Diastereoisomerenverhältnis als das 3-Allylderivat liefern. Da die Stereoselektion in diesem Experiment kontraintuitiv mit steigendem sterischen Anspruch des Rests R³ geringfügig sinkt, ist davon auszugehen, dass der Einfluss der Substituenten in 3-Position gering ist (Einträge 5 und 6).

Tabelle 4: Diastereoselektive Synthese der Lactone **21b-g**.

#	Edukt/Produkt	R ¹	R ²	R ³	Y/%	<i>dr trans/cis</i>
1	20e/21e	Me	Me	H	60	1.3/1
2	20d/21d	Bn	Me	H	54	1.4/1
3	20b/21b	Et	Et	H	84	1.2/1
4	20c/21c	Bn	Et	H	72	1.8/1
5	20f/21f	Et	H	Me	74	1.4/1 ^[a]
6	20g/21g	Et	H	Allyl	63	1.2/1 ^[a]

^[a] Über die relative Konfiguration liegt keine Information vor.

Die Diastereoisomere der nicht-benzanellierten Lactone konnten säulenchromatographisch nicht oder nicht vollständig getrennt werden. Es wurden dennoch Epimerisierungsexperimente entsprechend der oben erarbeiteten Vorschrift (Schema 34) durchgeführt (Tabelle 5). So wurde das Diastereoisomerenverhältnis der 3-Methylactone **21d** und **21e** von 1.3/1 bzw. 1.4/1 auf 1.6/1 erhöht. Dabei machte der Rest der Estergruppe keinen Unterschied bezogen auf die Stereoselektion (Einträge 1 und 2). Das *cis*-Isomer von 3-Ethyllacton **21c** konnte durch Säulenchromatographie angereichert werden. Die Epimerisierung veränderte das Diastereoisomerenverhältnis von 1/2 auf 1/1.5 zugunsten des *trans*-Isomers (Eintrag 3).

Tabelle 5: Epimerisierung der Lactone **21c-e**.

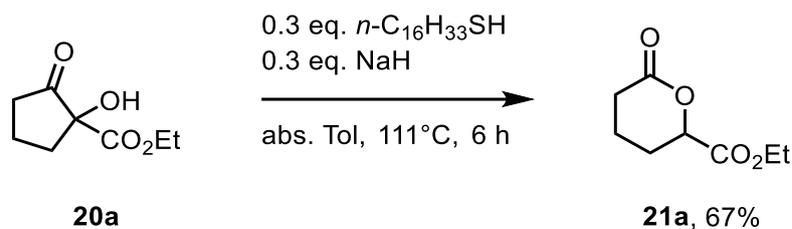
#	Verbindung	R ¹	R ²	<i>dr trans/cis</i>	
				Edukt	Produkt
1	21e	Me	Me	1.3/1	1.6/1
2	21d	Bn	Me	1.4/1	1.6/1
3	21c	Bn	Et	1/2	1/1.5

Abschließend ist zu sagen, dass eine vicinale Stereodyade in der Ringtransformation der α -Hydroxy- β -oxoester, sowie in der Epimerisierung der Lactone für eine Stereoselektion sorgt. Der Effekt steigt mit sterisch anspruchsvollen Resten. Weiterhin fällt die Diastereoselektivität bei der Verwendung von benzanellierten Derivaten stärker aus. Dies gilt insbesondere für die Epimerisierung.

3.3 Enantioselektive Ringtransformation zum δ -Lacton

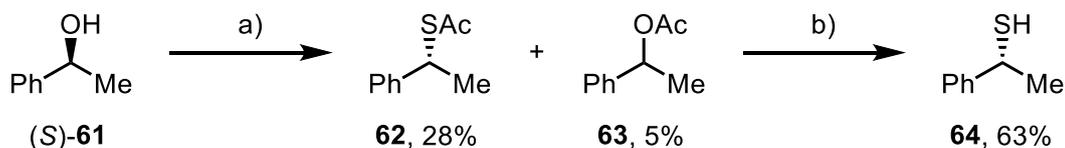
3.3.1 Ringtransformation mit chiralen Thiolaten

Kieslich hat für die Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern verschiedene nucleophile Katalysatoren untersucht. Darunter auch ein Thiol, welches allerdings nicht zur Bildung des Produktes führte.^[18] Auf der Suche nach einem Katalysator für eine asymmetrische Ringtransformation sollte der Einsatz von Thiolen revidiert werden, da sie im Gegensatz zum Cyanidion als funktionelle Gruppe an einem chiralen Kohlenstoffgerüst kovalent verknüpft sein können. Da Thiole hier aber nicht zur Ringtransformation führen, sollten die nucleophileren Thiolate untersucht werden. So konnte α -Hydroxy- β -oxoester **20a** mit katalytischen Mengen Natriumhexadecanthiolat in siedendem Toluol zum Lacton **21a** in mäßiger Ausbeute umgesetzt werden (Schema 35).



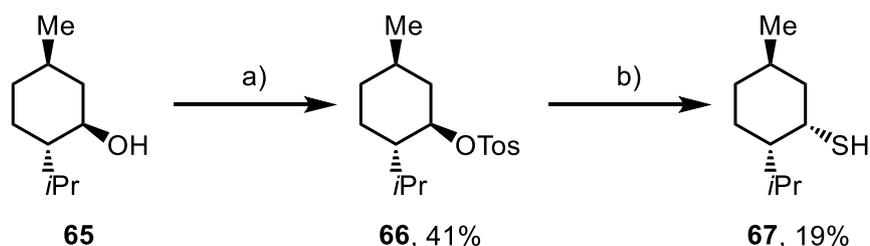
Schema 35: Synthese von Lacton **21a** mit Natriumhexadecanthiolat.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass Thiolate in der Ringtransformation als Katalysator geeignet sind, wurden verschiedene chirale Thiole hergestellt. Nach einer Literaturvorschrift wurde optisch aktives 1-Phenylethanol **61** in einer Mitsunobu-Inversion mit Thioessigsäure zum Thioacetat **62** in niedriger Ausbeute umgesetzt.^[29] Das acetylierte Nebenprodukt **63** konnte säulenchromatographisch nicht abgetrennt werden, weshalb die folgende Umsetzung des Esters mit der Mischung durchgeführt wurde. Hierfür wurden die Ester **62** und **63** nach der Literatur mit einem Überschuss Lithiumaluminiumhydrid reduziert.^[29] Thiol **64** konnte mit einer Ausbeute von 63% isoliert werden (Schema 36).



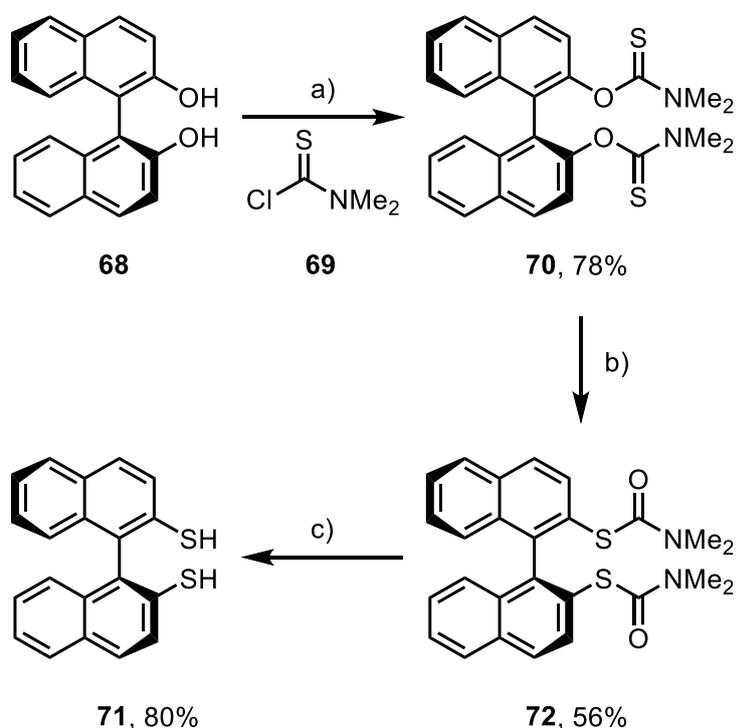
Schema 36: Synthese des chiralen Thiols **64**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0 eq. DIAD, 2.0 eq. PPh₃, 2.1 eq. AcSH, abs. THF, 0°C→23°C, 3 h; b) 2.3 eq. LAH, abs. Et₂O, 0°C→23°C, 80 min.

Ein weiteres chirales Thiol wurde aus (–)-Menthol (**65**) gewonnen. Dieses wurde zunächst mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zum Tosylat **66** in mäßiger Ausbeute umgesetzt.^[30] Die Thiolgruppe wurde in einer Inversionsreaktion mit Thioharnstoff eingeführt.^[31] Mercaptoneomenthol **67** wurde in geringer Ausbeute erhalten (Schema 37).



Schema 37: Synthese des chiralen Thiols **67**. Reaktionsbedingungen: a) 1.6 eq. *p*TosCl, 2.5 eq. Pyr, 5 mol% DMAP, abs. DCM, 23°C, 94 h; b) 1. 2.0 eq. (NH₂)₂CS, *i*PrOH, 82°C, 15 h. 2. 1.6 eq. NaOH, H₂O, 100°C, 2 h.

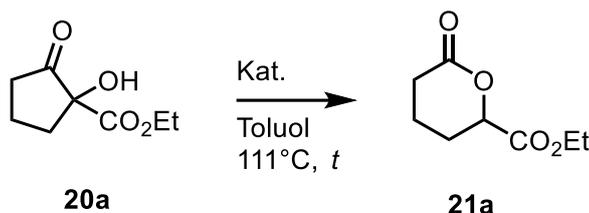
Schließlich wurde noch ein axial chirales Dithiol synthetisiert. (*S*)-BINOL (**68**) wurde nach der Literatur mit dem Säurechlorid **69** eines Thioharnstoffderivats in guter Ausbeute acyliert.^[32] Das Thionourethan **70** wurde in einer intramolekularen Umlagerung unverdünnt bei 260°C zum Thiourethan **72** in mäßiger Ausbeute umgesetzt.^[32] Die Reduktion mit einem Überschuss Lithiumaluminiumhydrid lieferte schließlich das chirale Dithiol **71** in guter Ausbeute (Schema 38).^[33]



Schema 38: Synthese des chiralen Dithiols **71**. Reaktionsbedingungen: a) 2.4 eq. NaH, 2.3 eq. **69**, abs. DMF, 100°C, 22 h; b) 260°C, 3 h; c) 6.0 eq. LAH, abs. THF, 67°C, 4 h.

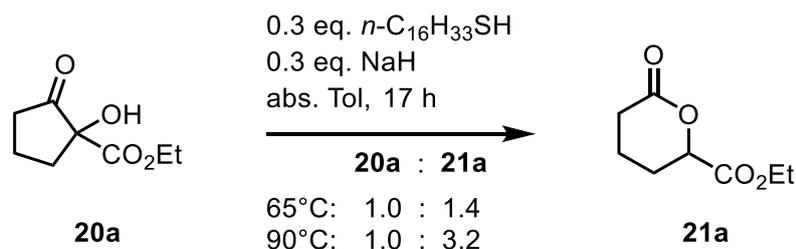
Die chiralen Thiole wurden in der Ringtransformation eingesetzt (Tabelle 6). Für die Synthese wurden 0.5 Äquivalente des Thiols mit der äquimolaren Menge, bzw. im Fall des Dithiols **71** mit der doppelten Menge, Natriumhydrid deprotoniert. Die Reaktion wurde in siedendem Toluol durchgeführt. Unter Einsatz aller Thiole wurde das Lacton in racemischer Form erhalten.

Tabelle 6: Ringtransformation mit den chiralen Thiolen **64**, **67** und **71**.



#	Bedingungen	ee
1	0.5 eq. 64 , 0.5 eq. NaH, 6 h	<i>rac.</i>
2	0.5 eq. 67 , 0.5 eq. NaH, 8 h	<i>rac.</i>
3	0.5 eq. 71 , 1.0 eq. NaH, 4 h	<i>rac.</i>

Da die Enantioselektivität von asymmetrischen Reaktionen bei hohen Temperaturen generell geringer ist, wurde untersucht, ob die Ringtransformation auch bei niedrigeren Temperaturen mit einer adäquaten Reaktionsgeschwindigkeit abläuft. Untersucht wurde der Umsatz von α -Hydroxy- β -oxoester **20a** zum Lacton **21a** bei 65°C und 90°C. Zur Vereinfachung der Bestimmung des Umsatzes wurde lediglich das Verhältnis von Edukt und Produkt nach der Reaktion gaschromatographisch als relatives und indirektes Maß des Umsatzes quantifiziert. Unter diesen Bedingungen wurde bei 90°C ein Gemisch von 1.0 zu 3.2 (Edukt zu Produkt) vorgefunden. Bei 65°C lag das Verhältnis lediglich bei 1.0 zu 1.4 (Schema 39).

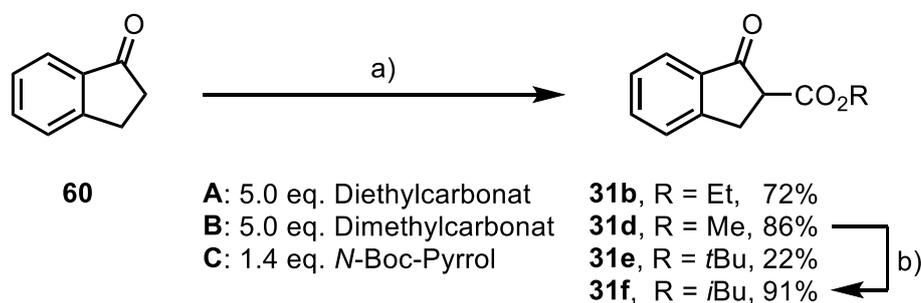


Schema 39: Umsatz von α -Hydroxy- β -oxoester **20a** zu Lacton **21a** bei 65 und 90°C.

Da die Reaktionsgeschwindigkeit bereits bei 65°C drastisch sank, während die Ringtransformation mit den chiralen Thiolaten bei 111°C keine Stereoselektivität zeigte, wurde davon ausgegangen, dass die Reaktion hinsichtlich größerer Enantiomerenüberschüsse nicht optimierbar ist. Alternativ wurde die Strategie mit dem Einsatz chiraler Ammoniumcyanide weiter verfolgt.

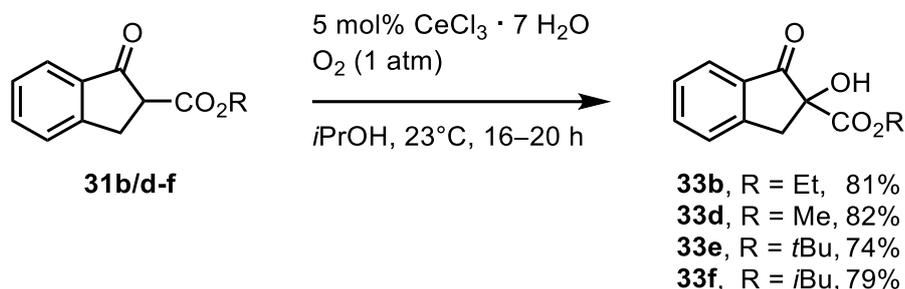
3.3.2 Synthese der 2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureester

Für die Untersuchung des Einsatzes von optisch aktiven Ammoniumcyaniden wurden benzanellierte α -Hydroxy- β -oxoester verwendet. Der Rest der Esterfunktion wurde variiert, um dessen Einfluss auf die Stereoselektivität zu prüfen. Die Synthese erfolgte nach Literaturvorschriften. Indanon **60** wurde mit Natriumhydrid deprotoniert und mit einem Kohlensäurederivat umgesetzt.^[28,34] Weiterhin wurde Methylester **31d** nach der Literatur am Wasserabscheider zu Isobutylester **31f** in sehr guter Ausbeute umgeestert (Schema 40).^[19]



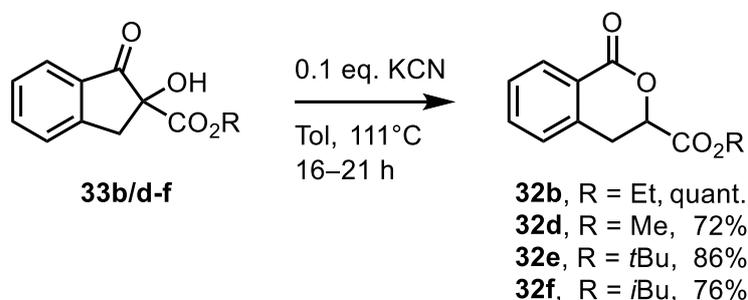
Schema 40: Synthesen der Oxoester **31b** und **31d-f**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0 eq. NaH, **A/B/C**, abs. THF, 66°C, 4–5 h; b) 10 eq. *i*BuOH, 5 mol% DMAP, CyH, 81°C, Wasserabscheider, 48 h.

Die α -Hydroxylierung erfolgte nach der Literatur.^[17] Die Alkohole konnten in guten Ausbeuten erhalten werden (Schema 41).



Schema 41: Synthese der α -Hydroxy- β -oxoester **33b** und **33d-f**.

Die Synthese der Lactone erfolgte schließlich nach Christoffers mit Kaliumcyanid in siedendem Toluol.^[18] Die Lactone **32b** und **32d-f** konnten in guten bis quantitativen Ausbeuten erhalten werden (Schema 42). Die so erhaltenen racemischen Lactone dienten als Standards für die gaschromatographische Bestimmung des in der asymmetrischen Synthese erzielten Enantiomerenüberschusses. Lediglich die Enantiomere von *tert*-Butylester **32e** konnten gaschromatographisch nicht getrennt werden, weshalb dieser in den nachfolgenden Untersuchungen nicht verwendet wurde.



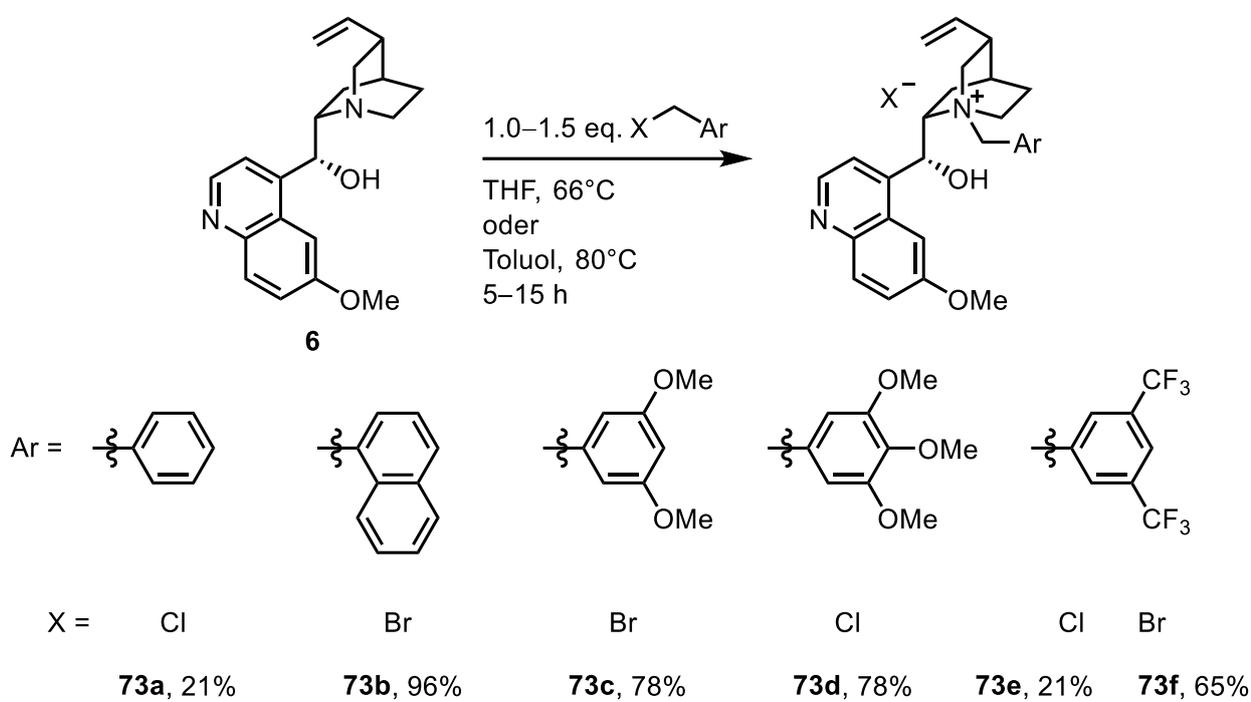
Schema 42: Synthese der Lactone **32b** und **32d-f**.

3.3.3 Synthese chiraler Ammoniumcyanide

3.3.3.1 Ammoniumcyanide aus Chinin

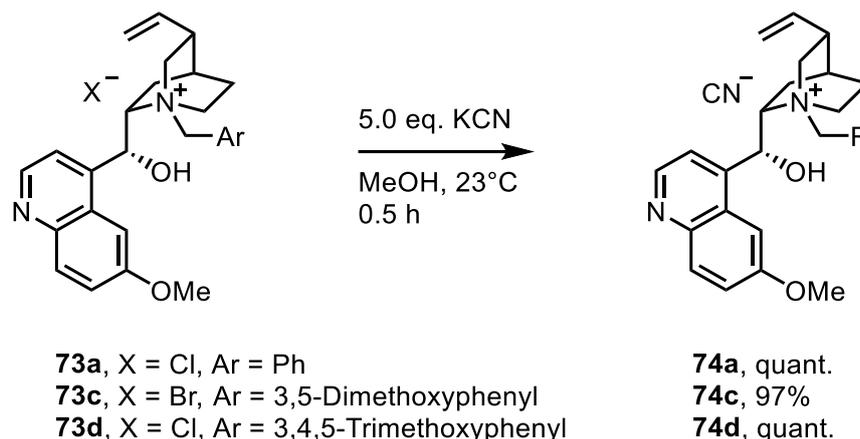
Die Ammoniumhalogenide **73a-f** konnten nach einer Literaturvorschrift aus Chinin (**6**) und einem Benzylhalogenid in siedendem Tetrahydrofuran hergestellt werden.^[10] Zur Aufarbeitung wurden die abgekühlten Reaktionsgemische in MTBE gegeben, wodurch das Produkt auskristallisierte und anschließend abfiltriert und gewaschen werden konnte. In

den Fällen, in denen das Produkt nicht bereits ausreichend rein war, lieferte eine säulenchromatographische Reinigung das saubere Produkt. Derivat **73d** wurde in Toluol hergestellt. Das Produkt war nach Abschluss der Reaktionszeit bereits ausgefallen und konnte direkt abfiltriert und getrocknet werden (Schema 43).



Schema 43: Synthese der Ammoniumhalogenide **73a-f**.

Die Ammoniumcyanide wurden nach einer Literaturvorschrift hergestellt.^[10] Hierfür wurden die Entsprechenden Ammoniumhalogenide und ein Überschuss Kaliumcyanid in Methanol gelöst und die Mischung anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend entfernt. Durch Zugabe von Dichlormethan oder Chloroform wurden die Ammoniumcyanide gelöst, während unlösliches Kaliumhalogenid abfiltriert werden konnte. Die Ammoniumcyanide **74a**, **74c** und **74d** konnten so in quantitativer Ausbeute erhalten werden (Schema 44).



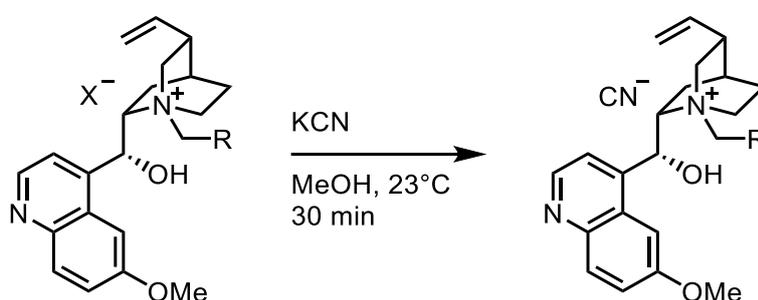
Schema 44: Synthese der Ammoniumcyanide **74a**, **74c** und **74d**.

Der Ionenaustausch am Naphthyl- bzw. am Bis(trifluormethyl)benzylderivat erwies sich als problematischer (Tabelle 6). Im ^1H - wie im ^{13}C -Spektrum der Ammoniumcyanide **74b** und **74e** war in einigen Fällen ein doppelter Signalsatz zu beobachten. Dies wurde zunächst darauf zurückgeführt, dass neben dem Cyanidion auch das Halogenidion vorliegt und es so zur Bildung zweier NMR-spektroskopisch differenzierbarer Spezies kommt. So lag für das 1-Naphthylderivat **74b** bei der Benutzung von fünf Äquivalenten Kaliumcyanid in der Synthese ein doppelter Protonensatz vor (Eintrag 1). Durch die Erhöhung auf 20 Äquivalente Kaliumcyanid konnte das Produkt mit einem einfachen Protonensatz hergestellt werden (Eintrag 2). Für das Bis(trifluormethyl)benzylderivat **74e** hat der Einsatz von fünf und 20 Äquivalenten Kaliumcyanid einen doppelten Protonensatz geliefert (Einträge 3 und 4). Eine Erhöhung auf 40 Äquivalente lieferte schließlich das Produkt mit einem einfachen Protonensatz (Eintrag 5). Weiterhin wurde der Einsatz des Ammoniumchlorids **73e** getestet, da davon ausgegangen wurde, dass das Chloridsalz im Vergleich zum Bromidsalz wesentlich schlechter in Dichlormethan löslich ist und somit das Ammoniumcyanid selektiv aufgenommen wird. Jedoch wurde hier ebenfalls ein doppelter Protonensatz vorgefunden (Eintrag 6). Auf die asymmetrische Ringtransformation vorgreifend, muss hier angemerkt werden, dass keines der Produkte der Synthese von Naphthylderivat **74b** (Einträge 1 und 2) katalytisch aktiv war. Das Vorliegen, oder Nicht-Vorliegen, eines doppelten Protonensatzes spielte hier keine Rolle. Für das Ammoniumcyanid **74e** hatte in der Tat nur das Produkt, das aus dem Ammoniumchlorid hergestellt wurde, eine katalytische Aktivität (Eintrag 6). Auch hier spielte das Vorliegen eines doppelten Protonensatzes keine Rolle. Es ist festzuhalten, dass die Analytik der Ammoniumcyanide bezüglich des Cyanidions unklar ist. Massenspektrometrisch konnten

Durchführung

in den Produkten Bromidionen zumindest nachgewiesen werden, wenngleich quantitative Aussagen über den Anteil nicht getroffen werden können. Das Cyanidion selbst kann massenspektrometrisch wegen der geringen Masse mit der ESI-Methode nicht detektiert werden. Das Fehlen eines Signals des Cyanidions im ^{13}C -NMR-Spektrum konnte ebenfalls nicht mit der katalytischen Aktivität korreliert werden, da einige Ammoniumcyanide die Ringtransformation bewirkten, obwohl das entsprechende Signal fehlte.

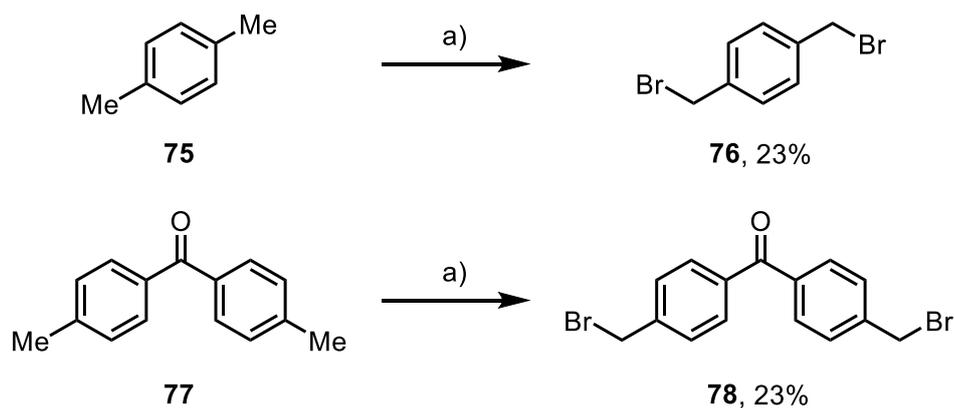
Tabelle 7: Untersuchungen zum Ionenaustausch bei den Ammoniumhalogeniden **73b**, **73e** und **73f**.



#	Edukt/Produkt	X	R	KCN	Y/%	^1H -NMR-Spektrum Protonensatz
1	73b/74b	Br	1-Naphthyl	5.0 eq.	>100	Doppelt
2	73b/74b	Br	1-Naphthyl	20 eq.	100	Einfach
3	73f/74e	Br	Bis(trifluormethyl)phenyl	5.0 eq.	100	Doppelt
4	73f/74e	Br	Bis(trifluormethyl)phenyl	20 eq.	95	Doppelt
5	73f/74e	Br	Bis(trifluormethyl)phenyl	40 eq.	65	Einfach
6	73e/74e	Cl	Bis(trifluormethyl)phenyl	5.0 eq.	81	Doppelt

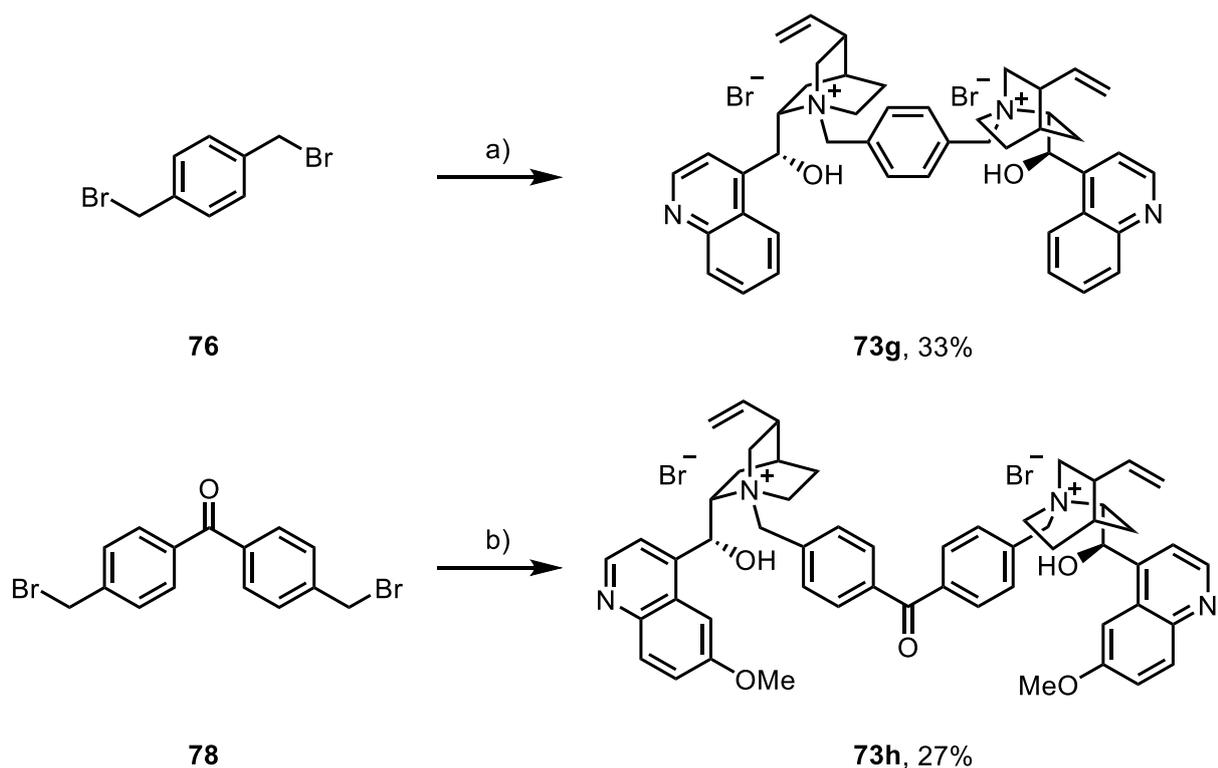
3.3.3.2 Dimerisierte Chinaalkaloide mit aromatischen Linkern

Die Synthese von dimerisierten Chinaalkaloiden begann ausgehend von Dimethylaromaten. 1,4-Dimethylbenzol **75** und 4,4'-Dimethylbenzophenon **77** wurden nach der Literatur mit NBS und in Gegenwart von DBPO an den benzylichen Positionen bromiert.^[35,36] Die Dibromverbindungen **76** und **78** konnten in niedriger Ausbeute erhalten werden (Schema 45).



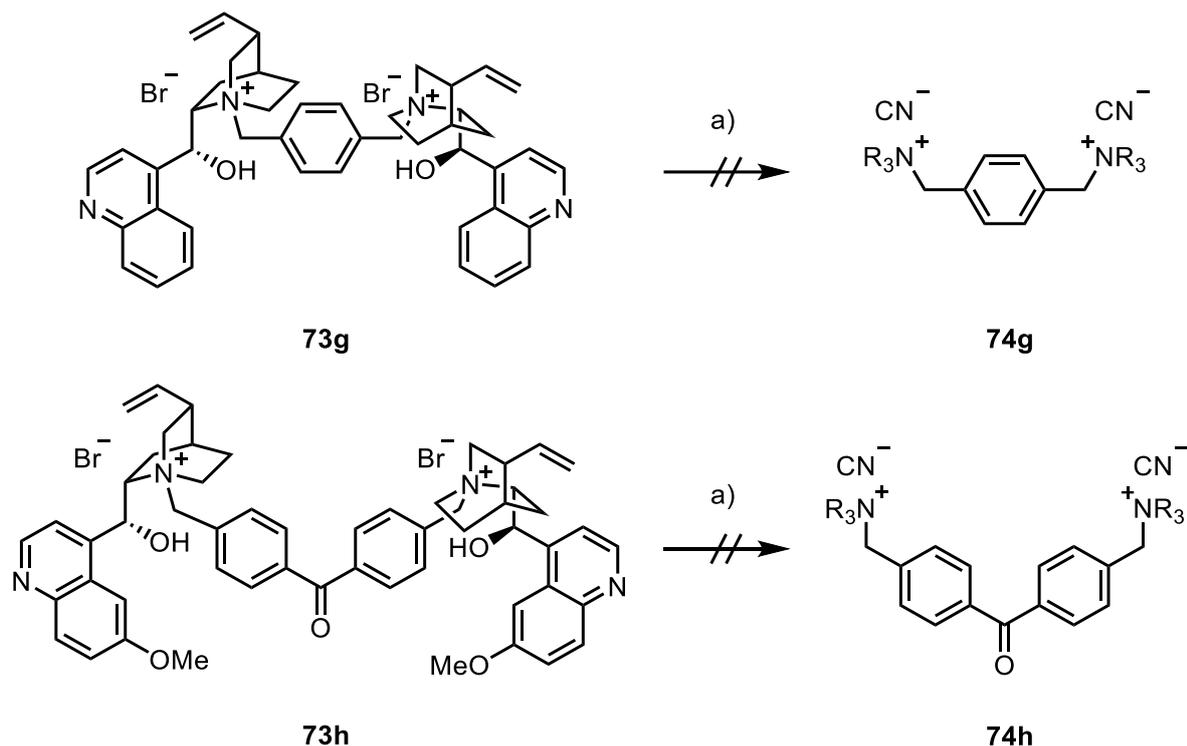
Schema 45: Synthese der Dibromverbindungen **76** und **78**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0–2.2 eq. NBS, 1–2 mol% DBPO, CHCl₃, 61°C, 6 h.

Weiterhin wurden die Dibromverbindungen mit Chinin bzw. Cinchonidin nach der Literatur umgesetzt.^[10] Die Diammoniumdibromide **73g** und **73h** wurden dabei in niedrigen Ausbeuten erhalten (Schema 46).



Schema 46: Synthese der Diammoniumdibromide **73g** und **73h**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0 eq. Cinchonin, THF, 66°C, 5 h; b) 1.9 eq. Chinin, THF, 66°C, 5 h.

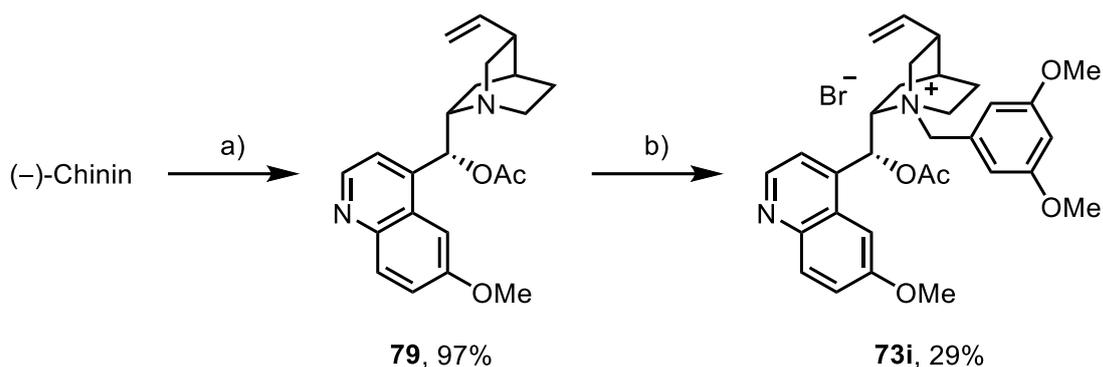
Der Ionenaustausch zu den Diammoniumdicyaniden **74g** und **74h** wurde nach der oben beschriebenen Literaturvorschrift vorgenommen.^[10] Jedoch konnte das Produkt in beiden Fällen nicht isoliert werden. Eine Vermutung ist, dass die Diammoniumcyanide in DCM nicht löslich sind und deshalb nicht erhalten wurden (Schema 47).



Schema 47: Versuchte Umsetzung der Diammoniumdibromide **73g** und **73h** zu den Diammoniumdicyaniden **74g** und **74h**. Reaktionsbedingungen: a) 5.0 eq. KCN, MeOH, 23°C, 30 min.

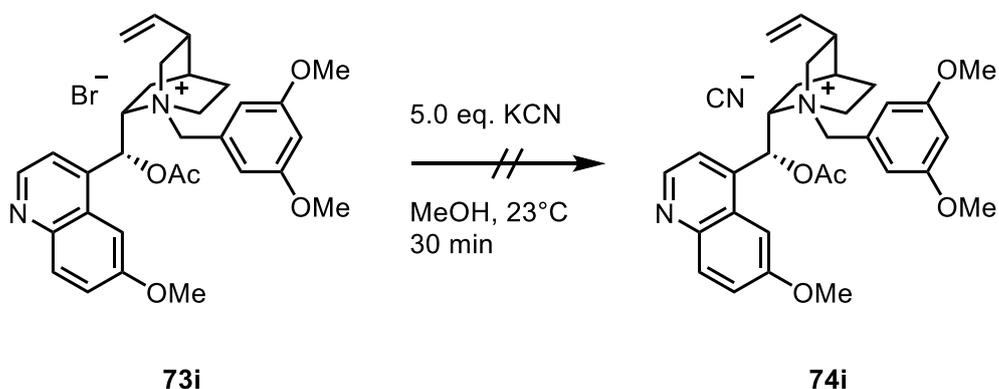
3.3.3.3 Ammoniumcyanide aus substituierten Chininderivaten

Für weitere Diversifizierungen der Ammoniumcyanide wurden Substitutionen an den Sauerstoffpositionen des Chinins vorgenommen. So wurde die Hydroxygruppe von Chinin (**6**) nach einer Literaturvorschrift in sehr guter Ausbeute acetyliert.^[37] Die Umsetzung zum Ammoniumbromid **73i** gelang in niedriger Ausbeute nach der bereits beschriebenen Literaturvorschrift (Schema 48).^[10]



Schema 48: Synthese von Ammoniumbromid **73i**. Reaktionsbedingungen: a) 1.5 eq. Ac_2O , 1.5 eq. NEt_3 , CHCl_3 , 23°C , 24 h; b) 1.05 eq. 3,5-Dimethoxybenzylbromid, THF, 66°C , 5 h.

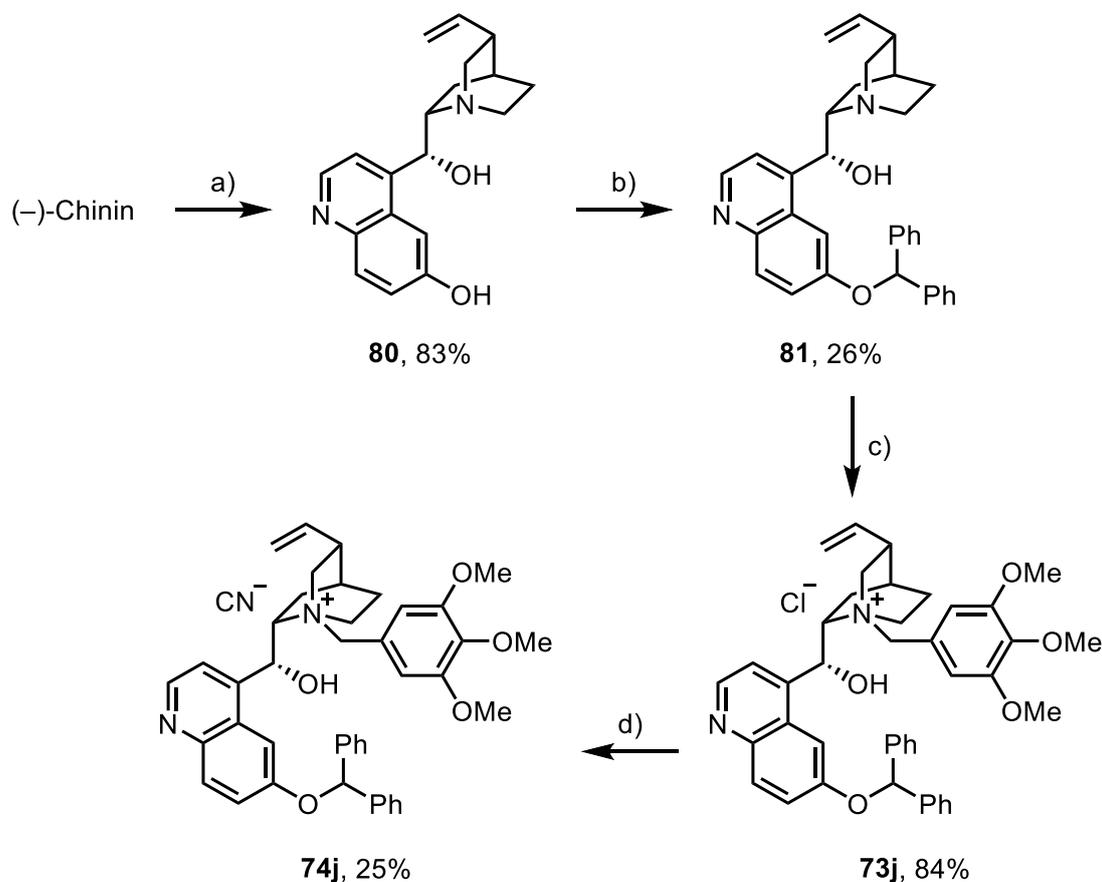
Der Ionenaustausch zum Ammoniumcyanid gelang nicht. Stattdessen wurde das deacetylierte Ammoniumcyanid **74i** erhalten (Schema 49). Das Cyandion könnte hier als nucleophiler Katalysator eine Umesterung bewirken, wie sie in der Literatur im Kontext der Aminolyse von Estern beschrieben wurde.^[38] Für die Synthese von Ammoniumcyaniden mit Kaliumcyanid in Methanol kommen Ammoniumhalogenide mit sterisch leicht zugängliche Estergruppen deshalb nicht in Frage.



Schema 49: Versuchte Synthese des Ammoniumcyanids **74i**.

Eine weitere Derivatisierung wurde an der Methoxygruppe vorgenommen. So wurde Chinin nach einer Literaturvorschrift mit Bortribromid in guter Ausbeute demethyliert.^[39] In einer Williamson-Ethersynthese wurde Cuprein (**80**) in Gegenwart von Caesiumcarbonat mit Benzhydrylchlorid umgesetzt. Ether **81** wurde mit einer Ausbeute von 26% erhalten.^[39] Die Quaternisierung wurde mit Trimethoxybenzylchlorid durchgeführt und

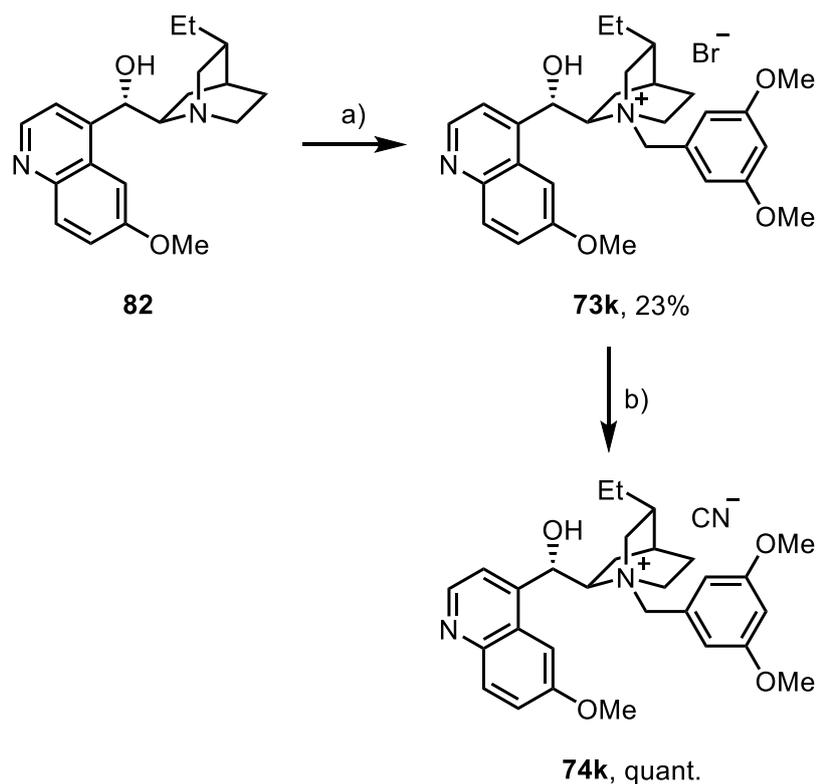
gelang in guter Ausbeute. Das Ammoniumcyanid **74j** wurde schließlich mit einer Ausbeute von 25% erhalten (Schema 50).



Schema 50: Synthese von Ammoniumcyanid **74j**. Reaktionsbedingungen: a) 4.0 eq. BBr_3 , abs. DCM, $-80^\circ\text{C} \rightarrow 40^\circ\text{C}$, 4 h; b) 2.0 eq. Ph_2CHCl , 2.5 eq. Cs_2CO_3 , abs. DMF, 100°C , 3.5 h; c) 1.2 eq. 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid, Tol, 80°C , 5 h; d) 5.0 eq. KCN, MeOH, 30 min.

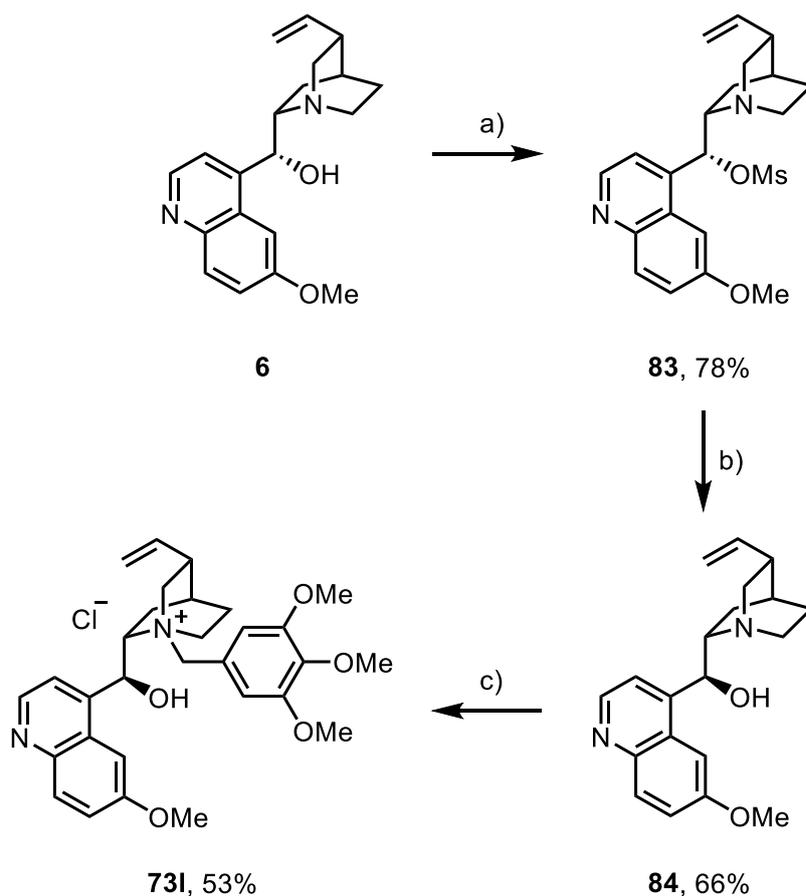
3.3.3.4 Ammoniumcyanide aus stereoisomeren und ringaufgeweiteten Chininderivaten

Weiterhin wurden Stereoisomere des Chinins untersucht. So wurde ein Chinidin in der Synthese eines Ammoniumcyanids eingesetzt. Dihydrochinidin (**82**) konnte in niedriger Ausbeute zum Ammoniumbromid **73k** umgesetzt werden. Der Ionenaustausch zum Ammoniumcyanid **74k** gelang in quantitativer Ausbeute (Schema 51).



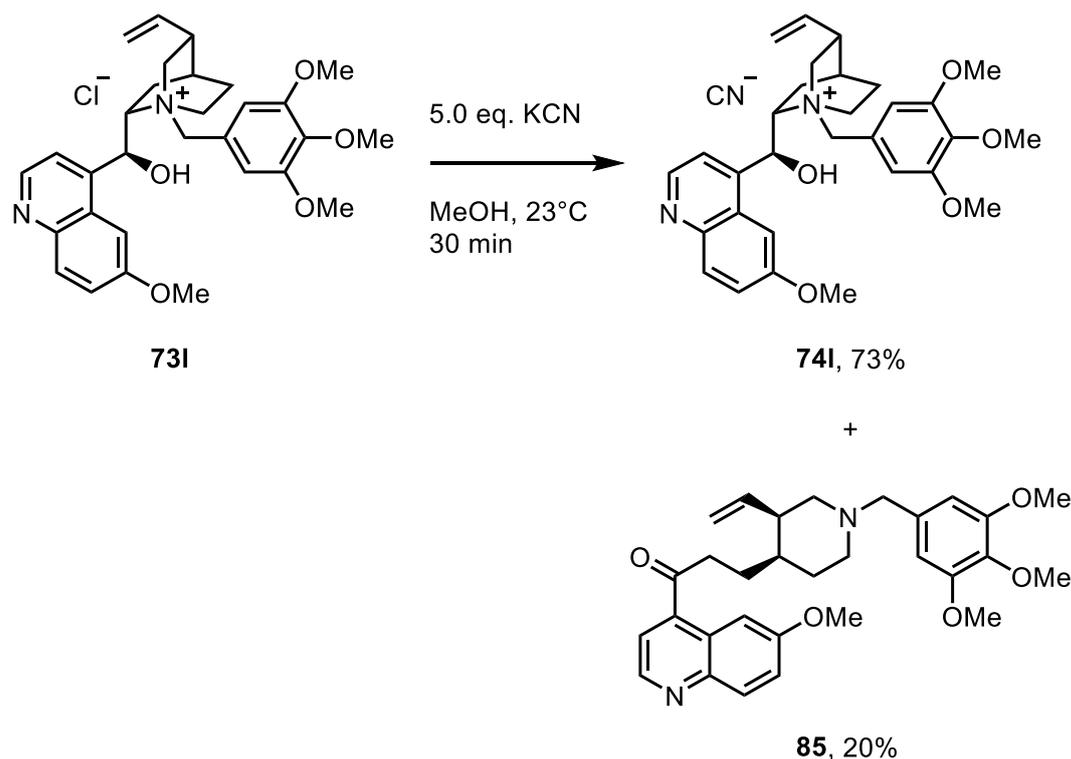
Schema 51: Synthese von Ammoniumcyanid **74k**. Reaktionsbedingungen: a) 1.1 eq. 3,5-Dimethoxybenzylbromid, THF, 67°C, 5 h; b) 5.0 eq. KCN, MeOH, 23°C, 30 min.

Für die Synthese eines Epichinins wurde Chinin nach einer Literaturvorschrift am Sauerstoff in guter Ausbeute mesyliert.^[40] Die Epimerisierung und Hydrolyse erfolgte nach der Literatur mit D-Weinsäure in Wasser und lieferte 9-Epichinin **84** mit einer Ausbeute von 66%.^[41] Die Reaktion mit Trimethoxybenzylchlorid lieferte schließlich Ammoniumchlorid **73i** mit einer Ausbeute von 53% (Schema 52).



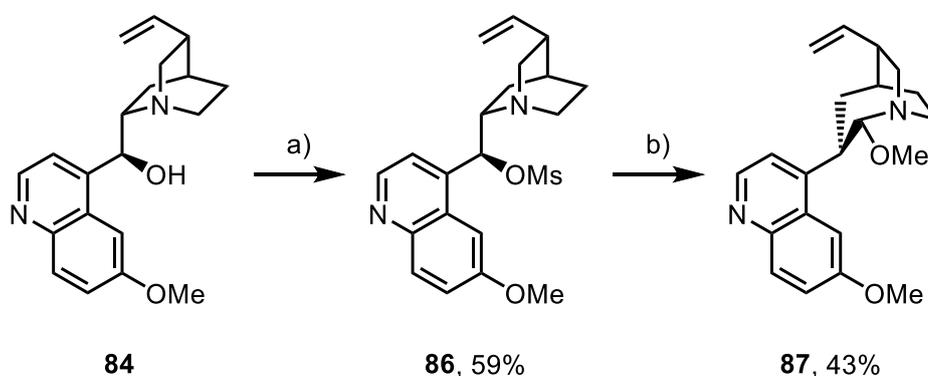
Schema 52: Synthese von Ammoniumchlorid **73I**. Reaktionsbedingungen: a) 2.6 eq. MsCl, 3.0 eq. NEt₃, abs. Tol, 23°C, 65 h; b) 1.0 eq. D-Weinsäure, H₂O, 100°C, 1 h; c) 1.2 eq. 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid, Tol, 80°C, 8 h.

Der Ionenaustausch bei Ammoniumchlorid **73I** lieferte jedoch ein Produktgemisch. Neben dem Ammoniumcyanid **74I** lag das entsprechende Trimethoxybenzylquinotoxin **85** in einer Mischung vor. Letzteres konnte säulenchromatographisch abgetrennt und näher untersucht werden, während das Ammoniumcyanid nicht erhalten wurde und vermutlich unter den Bedingungen der Trennung zersetzt wurde. Das Aminoketon **85** entstand vermutlich unter basischen Bedingungen durch Deprotonierung und die Eliminierung der Aminogruppe. Zu vermuten ist, dass diese Eliminierung durch die Konformation bei 9-Epichininen begünstigt ist, da diese Reaktion bei Chininderivaten bisher nie beobachtet wurde (Schema 53).



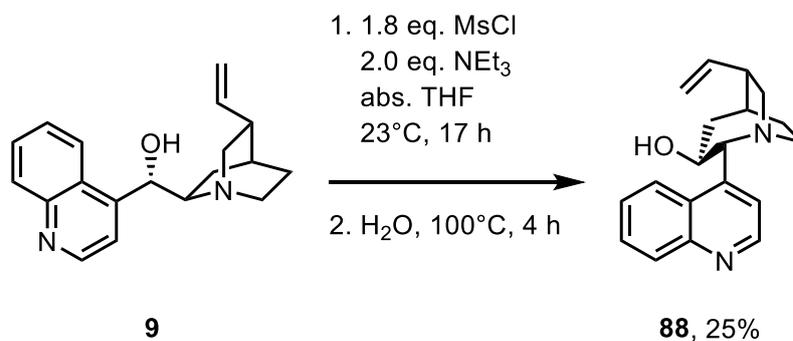
Schema 53: Synthese des Ammoniumcyanids **74I** mit Quinotoxin **85** im Produktgemisch.

Schließlich wurde der Einsatz von in der Literatur beschriebenen ringaufgeweiteten Chininderivaten untersucht. Epichinin **84** wurde hierfür mit einer Ausbeute 59% mesyliert.^[40] Bei der darauffolgenden Ringaufweitrungsreaktion wird in einer Umlagerung Mesylat eliminiert und anschließend wird Methanolat addiert. Hierfür wurde Amin **86** nach der Literatur in Gegenwart von Natriumbenzoat in Methanol umgesetzt.^[42] Das verbrückte Azepan **87** wurde mit einer Ausbeute von 43% erhalten (Schema 54).



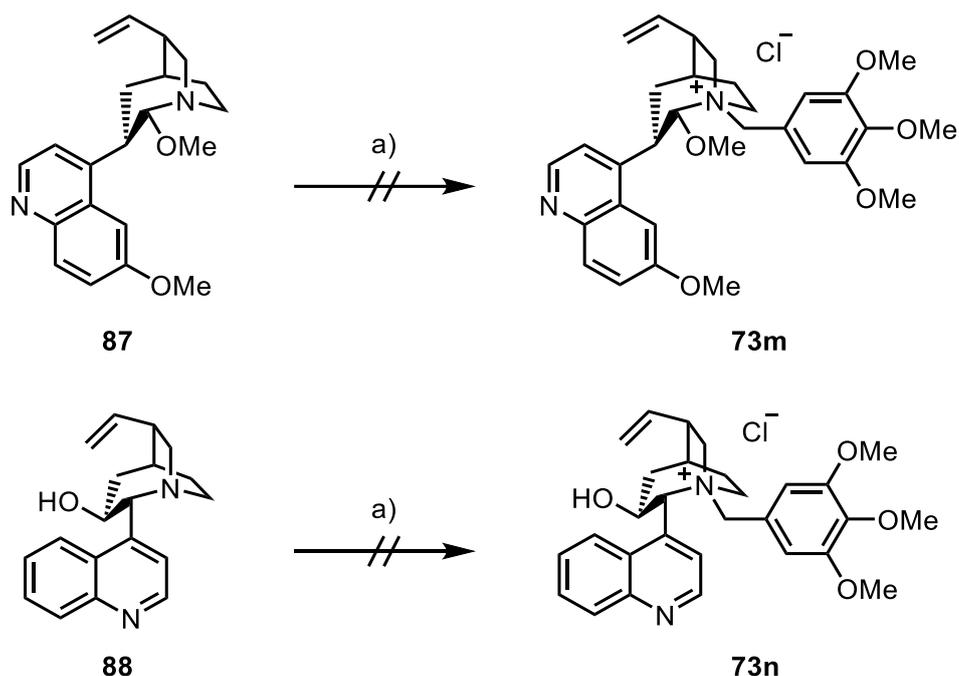
Schema 54: Synthese von Azepan **87**. Reaktionsbedingungen: a) 2.0 eq. MsCl, 2.2 eq. NEt₃, abs. THF, 23°C, 18 h; b) 3.0 eq. NaH, 3.0 eq. PhCO₂H, abs. MeOH, 65°C, 2.5 h.

Ein weiteres ringaufgeweitetes Derivat konnte aus Cinchonin **9** gewonnen werden. Dieses wurde zunächst mesyliert und das erhaltene Mesylat anschließend in Wasser gekocht.^[42] Azepan **88** konnte mit einer Ausbeute von 25% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 55).



Schema 55: Synthese von Azepan **88**.

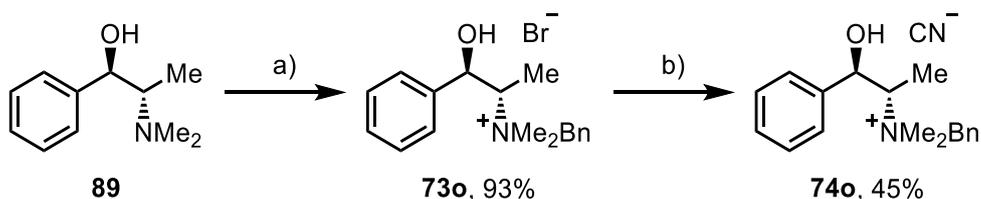
Die Quaternisierung der ringaufgeweiteten Derivate **87** und **88** mit einem Trime-thoxybenzylchlorid war jedoch nicht erfolgreich. Hier konnten die Edukte reisoliert werden. Es ist zu vermuten, dass die Substituenten in α -Position zur Aminogruppe die nucleophile Substitution sterisch verhindern. Es ist weiterhin fraglich, ob das kationische *N,O*-Acetal von Ammoniumchlorid **73m** stabil ist (Schema 56).



Schema 56: Versuchte Synthese der Ammoniumchloride **73m** und **73n**. Reaktionsbedingungen: 1.2 eq. 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid, Tol, 80°C, 16 h.

3.3.3.5 Ammoniumcyanide aus anderen Alkaloiden

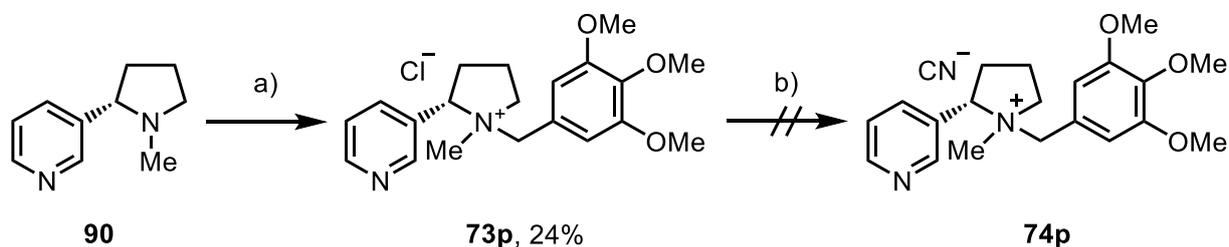
Schließlich wurde der Einsatz zweier anderer Alkaloide in der Synthese von Ammoniumcyaniden untersucht. (–)-*N*-Methylephedrin (**89**) wurde in sehr guter Ausbeute zum Ammoniumbromid **73o** umgesetzt. Der Ionenaustausch zum Ammoniumcyanid gelang mit einer Ausbeute von 45% (Schema 57).



Schema 57: Synthese von Ammoniumcyanid **74o**. Reaktionsbedingungen: a) 1.5 eq. BnBr, THF, 66°C, 7 h; b) 5.0 eq. KCN, MeOH, 23°C, 30 min.

Weiterhin wurde (–)-Nictoin (**90**) nach einer anderen Literaturvorschrift in Acetonitril quaternisiert.^[43] Ammoniumchlorid **73p** wurde mit einer Ausbeute von 24% erhalten. Die Umsetzung zum Ammoniumcyanid **74p** mit Kaliumcyanid in Methanol gelang jedoch

nicht. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes konnte kein Signal über 6.5 ppm gefunden werden, was auf eine misslungene Trennung und/oder eine Zersetzung hindeutet (Schema 58).



Schema 58: Versuchte Synthese von Ammoniumcyanid **74p**. Reaktionsbedingungen: a) 1.0 eq. 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid, MeCN, 70°C, 14 h; b) 5.0 eq. KCN, MeOH, 23°C, 30 min.

3.3.4 Ringtransformation mit chiralen Ammoniumcyaniden

Zur Übersicht sind in Abbildung 7 nochmals alle hergestellten und in der Ringtransformation eingesetzten Ammoniumcyanide dargestellt.

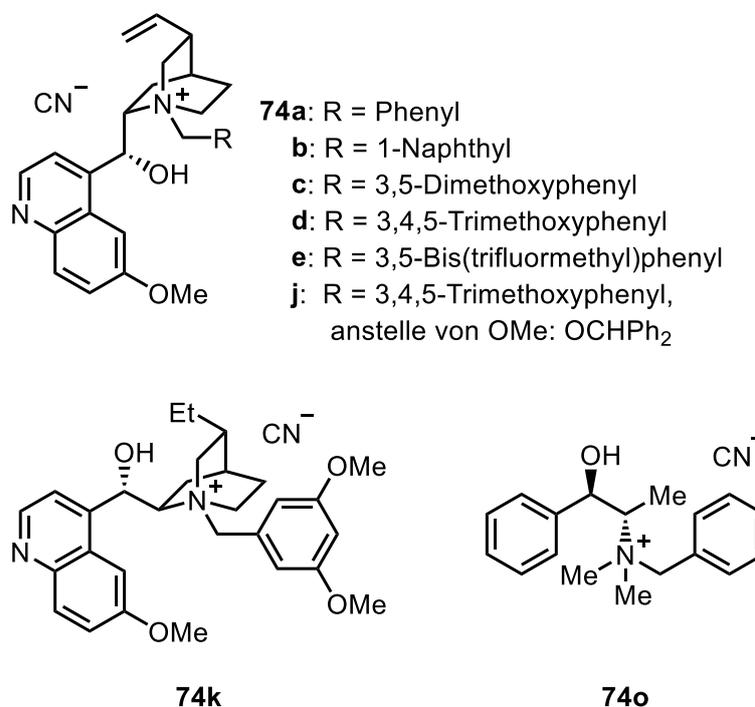
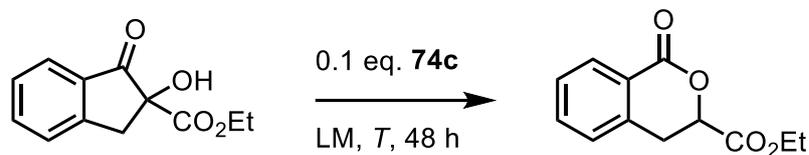


Abbildung 7: In der asymmetrischen Ringtransformation eingesetzte Ammoniumcyanide.

Zunächst wurde Katalysator **74c** bei Raumtemperatur in einem Lösungsmittelscreening eingesetzt (Tabelle 8). So lieferten halogenierte Kohlenwasserstoffe, MTBE, 1,4-Dioxan und MeCN racemische Produkte und niedrige bis mäßige Umsätze (Einträge 1 bis 5). Die Lösungsmittel DMF und DMSO lieferten einen vollständigen Umsatz, aber ebenfalls racemische Produkte (Einträge 6 und 7). Aprotische und besonders polare Lösungsmittel scheinen die Reaktanden gut zu lösen und stabilisieren ionische Intermediate gegebenenfalls gut. Auch optisch konnte eine klare Lösung beobachtet werden. Doch vermutlich ist die Löslichkeit so hoch, dass eine Interaktion des chiralen Kations mit den Intermediaten der Ringtransformation nicht vorkommt. TFE und THF lieferten fast vollständige Umsätze und sehr niedrige Enantiomerenüberschüsse (Einträge 8 und 9). Das beste Ergebnis lieferte Toluol mit 10% ee, jedoch mit mäßigem Umsatz (Eintrag 10). Bei diesem Ansatz lag eine Suspension vor. Nach diesen Ergebnissen ist also zu folgern, dass eine hohe Löslichkeit der Reaktanden im Lösungsmittel den Stoffumsatz erhöht, den Enantiomerenüberschuss aber senkt, da eine Interaktion der ionischen Intermediate mit dem chiralen Ammoniumion im polaren Milieu behindert wird. Unter Einsatz von Toluol wurde weiterhin bei zwei Ansätzen mit 50°C die Konzentration variiert (Einträge 11 und 12). Es konnte ein höherer Enantiomerenüberschuss als bei Raumtemperatur erzielt werden. Jedoch war der Stoffumsatz bei erhöhter Temperatur kontraintuitiv niedriger (Einträge 10 und 11). Fraglich ist, ob die höhere Verdünnung (Eintrag 10) trotz geringerer Temperatur im Vergleich zu Eintrag 11 zu mehr Stoffumsatz führt. Da der Katalysator sich in Toluol nicht oder nur schlecht löst, wäre dieses Ergebnis im Sinne einer heterogenen Katalyse bei hoher Verdünnung, also höherem Volumen und größerer Oberfläche folgerichtig. Abschließend konnte bei einer Konzentration von 1 l/mol ein Enantiomerenüberschuss von 20% ee erhalten werden. Bei 11 l/mol lag der Enantiomerenüberschuss bei 32% ee (Einträge 11 und 12).

Tabelle 8: Optimierung der asymmetrischen Ringtransformation unter Variation von Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und Konzentration des α -Hydroxy- β -oxoesters.



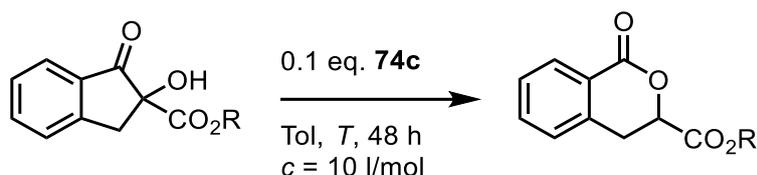
Eintrag	LM	T/°C	c ⁻¹ /(l/mol)	Edukt/Produkt ^[a]	ee/%
1	DCM	23	45	60/40	0
2	DCE	23	45	90/10	0
3	MTBE	23	45	85/15	0
4	1,4-Dioxan	23	45	50/50	0
5	MeCN	23	45	70/30	0
6	DMF	23	45	0/100	0
7	DMSO	23	45	0/100	0
8	TFE	23	45	10/90	5
9	THF	23	45	6/94	6
10	Tol	23	42	50/50	10
11	Tol	50	1	84/16	20
12	Tol	50	11	80/20	32

^[a] Das hier angegebene Verhältnis wurde nach Abschluss der Reaktionszeit gaschromatographisch ermittelt.

Im nächsten Schritt wurden der Rest der Estergruppe sowie die Temperatur variiert (Tabelle 9). Zunächst ist in Ergänzung zu obiger Diskussion (Tabelle 8) festzuhalten, dass mit steigender Temperatur bei konstanter Konzentration der Stoffumsatz unter Einsatz aller Esterderivate entsprechend der Erwartung steigt. Der Enantiomerenüberschuss blieb bei Methyl ester **32d** über die verschiedenen Temperaturen nahezu konstant (Einträge 1 bis 3). Bei Ethylester **32b** lieferte die Erhöhung von Raumtemperatur auf 50°C

mit 32% ee einen deutlichen Sprung von 12 Prozentpunkten. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur auf 75°C sank der Enantiomerenüberschuss jedoch geringfügig (Einträge 4 bis 6). Bei Isobutylester **32f** waren die Ergebnisse ähnlich. So lieferte die Reaktion bei Raumtemperatur einen Enantiomerenüberschuss von 18% ee. Die Erhöhung auf 50°C lieferte eine Erhöhung um 14 Prozentpunkte auf 32% ee. Bei 75°C sank der Enantiomerenüberschuss schließlich geringfügig (Einträge 7 bis 9). Die Methylgruppe am Ester lieferte die geringste Stereoinduktion. Dies entspricht der Erwartung, da die Methylgruppe mit geringem sterischen Anspruch einhergeht. Ein Unterschied zwischen dem Einfluss der Ethyl- und der Isobutylgruppe war jedoch praktisch nicht vorhanden. Eine Erhöhung der Kettenlänge mit minimaler distaler Verzweigung (Isobutylgruppe) wirkt sich offensichtlich nicht auf die Stereoinduktion aus.

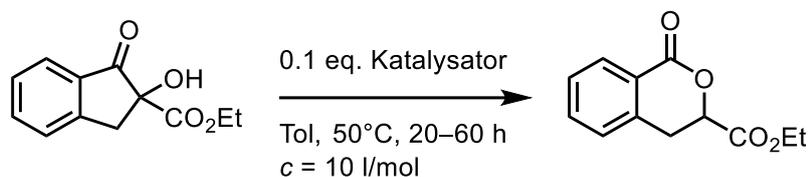
Tabelle 9: Optimierung der asymmetrischen Ringtransformation unter Variation der Reste der Estergruppe und der Temperatur.



Eintrag	R	T/°C	Edukt/Produkt ^[a]	ee/%
1	Me	23	95/5	26
2	Me	50	87/13	24
3	Me	75	61/39	28
4	Et	23	96/4	20
5	Et	50	80/20	32
6	Et	75	57/43	28
7	<i>i</i> Bu	23	89/11	18
8	<i>i</i> Bu	50	68/32	32
9	<i>i</i> Bu	75	37/63	30

[a] Das hier angegebene Verhältnis wurde nach Abschluss der Reaktionszeit gaschromatographisch ermittelt.

Schließlich wurden die unterschiedlichen Katalysatoren in der asymmetrischen Ringtransformation untersucht (Tabelle 10). Das Ammoniumcyanid **74c** mit dem 3,5-Dimethoxybenzylrest lieferte das bereits beschriebene Ergebnis von 32% *ee* (Eintrag 1). Der Einsatz des 3,4,5-Trimethoxybenzylrestes mit Verbindung **74d** lieferte ein geringfügig niedrigeres Ergebnis von 28% *ee*, jedoch einen höheren Umsatz (Eintrag 2). Ammoniumcyanid **74a** mit dem Benzylrest erbrachte eine deutliche Senkung des Enantiomerenüberschusses mit 18% *ee* (Eintrag 3). Ein Effekt der Erhöhung des sterischen Anspruches in Form des 1-Naphthylderivates **74b** auf den Enantiomerenüberschuss konnte nicht ermittelt werden, da das Lacton nicht gebildet wurde (Eintrag 4). Die Struktursicherung dieses Derivates war nicht eindeutig (vgl. Tabelle 6). Der Einsatz des entsprechenden Naphthylammoniumbromids **73b** mit der äquimolaren Menge Kaliumcyanid konnte ebenfalls nicht zur Bildung des Lactons führen (Eintrag 5). Das aus dem Ammoniumbromid synthetisierte Bis(trifluormethyl)benzylderivat **74e** ging ebenfalls nicht mit der Bildung des Lactons einher (Eintrag 6). Überraschenderweise lieferte das aus dem Ammoniumchlorid **73e** synthetisierte Ammoniumcyanid **74e**, welches einen doppelten Signalsatz im NMR-Spektrum aufwies (vgl. Tabelle 6), das Produkt, jedoch lediglich mit einem Enantiomerenüberschuss von 16% *ee* (Eintrag 7). Das Lacton bildete sich ebenfalls bei Einsatz von Benzhydrylderivat **74j** mit der Modifizierung an der Chinolin-Gruppe. Hier lag der Enantiomerenüberschuss bei 24% *ee* (Eintrag 8). Das pseudoenantiomere Chinidinderivat **74k** lieferte das Lacton mit einem Enantiomerenüberschuss von 22% *ee*, jedoch mit Selektivität für das andere Enantiomer (Eintrag 9). Schließlich lieferte das Ephedrinderivat **74o** lediglich 6% *ee* und einen sehr niedrigen Umsatz (Eintrag 10).

Tabelle 10: Optimierung der asymmetrischen Ringtransformation unter Einsatz verschiedener Katalysatoren.

Eintrag	Katalysator 74	Edukt/Produkt ^[a]	ee/%
1	c	80/20	32
2	d	48/52	28
3	a	72/28	18
4	b	100/0	–
5	b^[d]	100/Spuren	–
6	e	100/0	–
7	e^[c]	74/26	16
8 ^[b]	j	76/24	24
9	k	71/29	–22
10	o	90/10	6

^[a] Das hier angegebene Verhältnis wurde nach Abschluss der Reaktionszeit gaschromatographisch ermittelt.

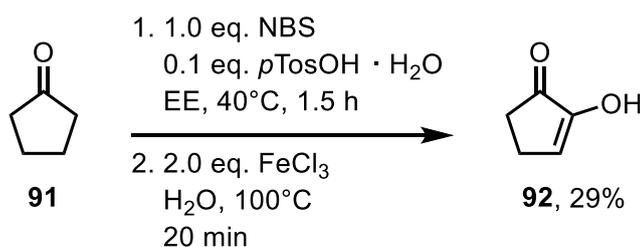
^[b] Hier wurde der Isobutylester **33f** verwendet.

^[c] Das hier verwendete Ammoniumcyanid wurde aus dem Ammoniumchlorid **73e** hergestellt und wies im NMR-Spektrum einen doppelten Protonensatz auf (s. Tabelle 6).

^[d] Hier wurde das Ammoniumbromid **73b** benutzt und mit der äquimolaren Menge KCN in der Reaktion eingesetzt.

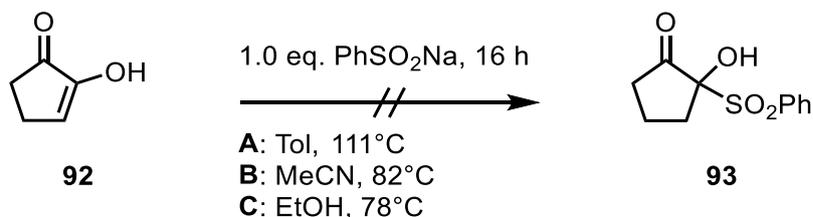
3.4 β -Oxosulfone

In Analogie zu den β -Oxoestern sollten β -Oxosulfone hergestellt werden, um diese auf die Anwendbarkeit in der Hydroxylierung-Ringtransformation-Sequenz zu untersuchen. Die erste Strategie war die Synthese eines 1,2-Diketons, bei dem die Addition eines Sulfinats in eine Carbonylgruppe zum α -Hydroxy- β -oxosulfon führen sollte. Dafür wurde Cyclopentanon **91** nach einer modifizierten Literaturvorschrift in α -Stellung bromiert.^[44] Die Modifizierung bestand im Einsatz eines Lösungsmittels, da bei der in der Literatur berichteten unverdünnten Reaktionsführung und Ansatzgrößen von über circa 5 g Cyclopentanon die Reaktionsmischung plötzlich stark exotherm zu einer schwarzen festen Masse verkohlte. Die Oxidation zum Diketon erfolgte nach einer Literaturvorschrift mit Eisen(III)-chlorid in Wasser, wobei im Produkt eine der Carbonylgruppen in der Enolform vorlag.^[44] Hydroxyenon **92** konnte so mit einer Ausbeute von 29% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 59).



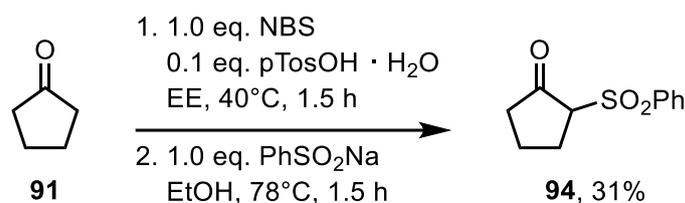
Schema 59: Synthese von Hydroxyenon **92**.

Die Umsetzung von Hydroxyenon **92** zum α -Hydroxy- β -oxosulfon wurde in verschiedenen Lösungsmitteln bei Siedetemperatur mit Natriumphenylsulfinat untersucht. Die Synthese war jedoch nicht erfolgreich; es konnten nur geringe Mengen spektroskopisch nicht definierbarer Produkte gefunden werden (Schema 60).



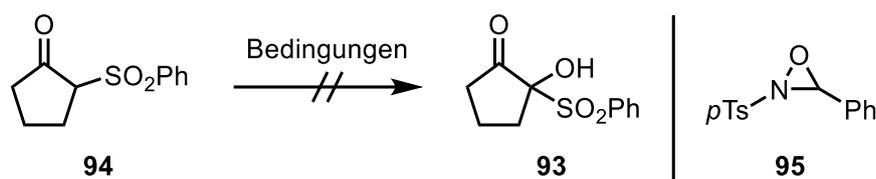
Schema 60: Versuchte Synthese des α -Hydroxy- β -oxosulfons **93**.

Eine alternative Strategie war zuerst die Sulfonylgruppe einzuführen und im zweiten Schritt eine α -Hydroxylierung anzuschließen. So wurde Cyclopentanon **91** zunächst nach der bereits diskutierten modifizierten Literaturvorschrift bromiert.^[44] Die erhaltene Bromverbindung wurde nach der Literatur als Elektrophil mit einem Sulfinat zur Reaktion gebracht.^[45] β -Oxosulfon **94** konnte mit einer Ausbeute von 31% über zwei Stufen erhalten werden (Schema 61).



Schema 61: Synthese von β -Oxosulfon **94**.

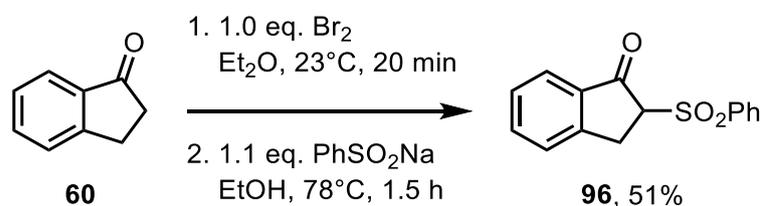
Für die α -Hydroxylierung des β -Oxosulfons **94** wurden gängige Vorschriften zur α -Oxidation von Carbonyl- bzw. 1,3-Dicarbonylverbindungen herangezogen. Jedoch führte keine der untersuchten Methoden zum Erfolg (Tabelle 11). Zunächst wurde die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Hydroxylierung nach Christoffers mit Cer(III)-chlorid getestet.^[17] Hier konnte lediglich das Edukt sowie Umesterungsprodukt gefunden werden (Eintrag 1). Weiterhin wurde eine Literaturvorschrift für die α -Oxidation von Ketonen durch die Einführung einer Acetoxygruppe mittels Mangan(III)-acetat untersucht.^[46] Jedoch wurden hier neben dem Edukt nur spektroskopisch undefinierbare Nebenprodukte gefunden (Eintrag 2). Eine Rubottom-Oxidation wurde nach einer modifizierten Literaturvorschrift mit *n*-Butyllithium, Trimethylchlorsilan, *m*CPBA und TBAF durchgeführt.^[47] Hier konnte neben dem Edukt nur die α -Chlorverbindung, sowie der tertiäre Alkohol aus dem Grignard-Addukt gefunden werden (Eintrag 3). Weiterhin wurde eine Oxidation mit dem Oxaziridin **95** versucht.^[48] Hier konnte lediglich das Edukt reisoliert werden (Eintrag 4). Schließlich wurde eine Vorschrift untersucht, bei der PIFA *in situ* aus Oxone und TFAA hergestellt wird.^[49] Hierbei wurde dünnschichtchromatographisch kein Umsatz des Eduktes festgestellt, während ebenfalls keine neue Komponente gefunden wurde. Bei den hier dargestellten Untersuchungen zeigt sich, dass sich 1,2-Sulfonylketone in diesen Reaktionen synthetisch nicht analog zu 1,3-Dicarbonylverbindungen verhalten.

Tabelle 11: Untersuchte Bedingungen zur Synthese von α -Hydroxy- β -oxosulfon **93**.

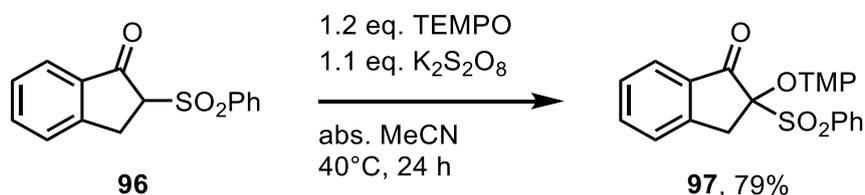
#	Bedingungen	Y/%
1	O ₂ (1 atm), CeCl ₃ · 7 H ₂ O, <i>i</i> PrOH, 23°C, 19 h	0
2 ^[a]	2.5 eq. Mn(OAc) ₃ · 2 H ₂ O, Tol, 80°C, 15 h	0
3	1. 1.0 eq. <i>n</i> BuLi, abs. DCM –80°C, 25 min; 2. 1.1 eq. TMSCl, –50→0°C, 2 h; 3. 1.1 eq. <i>m</i> CPBA, 3 h. 4. 1.2 eq. TBAF, 23°C, 1 h	0
4	1. 1.1 eq. NaH, abs. THF, 0°C, 20 min; 2. 1.5 eq. 95 , –80→23°C, 1 h	0
5	2.7 eq. Oxone, 0.2 eq. PhI, 7.0 eq. TFAA, MeCN/H ₂ O = 6/1, 90°C, 16 h	0

^[a] In diesem Ansatz wurde das α -Acetoxyprodukt erwartet.

Neben den kanonischen α -Oxidationen von Ketonen lieferte die Literaturrecherche eine Methode für die Oxidation von α -Sulfonylarylketonen mit TEMPO zu den entsprechenden *N*-Alkoxy-piperidinen.^[15] So wurde für die Synthese des α -Sulfonylarylketons Indanon **60** zunächst bromiert. Hierfür wurde nach einer Literaturvorschrift elementares Brom verwendet.^[50] Das Rohprodukt der Bromierung wurde weiterhin mit Phenylsulfonat in siedendem Ethanol umgesetzt.^[45] Sulfonylindanon **96** konnte mit einer Ausbeute von 51% erhalten werden (Schema 62).

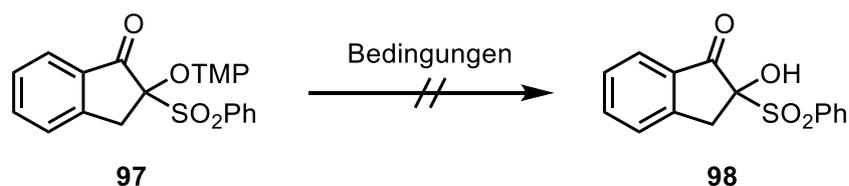
**Schema 62:** Synthese von Sulfonylindanon **96**.

Die α -Oxidation wurde nach der Literatur mit TEMPO und Kaliumperoxodisulfat durchgeführt.^[15] Die Umsetzung wurde jedoch gegenüber der Literatur bei leicht erhöhter Temperatur durchgeführt, da so eine höhere Ausbeute erzielt werden konnte. α -Aminoxy- β -oxosulfon **97** konnte mit einer Ausbeute von 79% erhalten werden (Schema 63).



Schema 63: Synthese von α -Aminoxy- β -oxosulfon **97**.

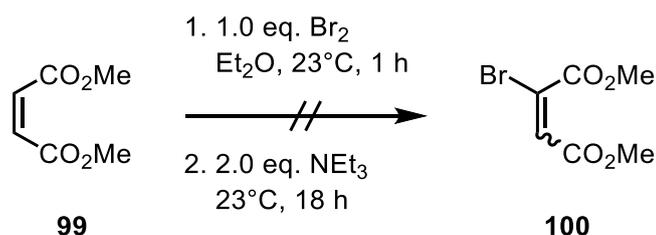
Für die Spaltung des Alkoxyamins zum Alkohol wurden verschiedene Methoden untersucht (Tabelle 12). Zunächst wurde Alkoxyamin **97** in Isopropanol unter einer Wasserstoffatmosphäre mit Palladium auf Aktivkohle umgesetzt. Hierbei konnte das Edukt mit einer Ausbeute von 73% reisoliert werden. Es wurden weiterhin geringe Mengen 2-Hydroxyindanon isoliert, was bedeutet, dass die reduktive Spaltung neben der *N*-O-Bindung unselektiv auch das Sulfon abspaltet (Eintrag 1). In der Literatur wird die reduktive Spaltung von *N*-Alkoxytetramethylpiperidinen zum Alkohol mit Zink und Essigsäure berichtet.^[51] Dieses Vorgehen führte hier jedoch nicht zum Hydroxysulfon **98**. Die NMR-Spektroskopie deutete auf die Bildung von 1-Indanon und eines weiteren desulfonylierten Produktes hin (Eintrag 2). Da die Sulfonylgruppe unter reduktiven Bedingungen nicht stabil ist, wurde schließlich eine oxidative Spaltung untersucht. In der Literatur wird die Spaltung von *N*-Alkoxytetramethylpiperidinen mit *m*CPBA bei Raumtemperatur berichtet. Da hier sekundäre Alkoholderivate eingesetzt wurden, entstanden nach der oxidativen Spaltung die entsprechenden Ketone.^[52] So wurde geprüft, ob im Fall des tertiären Hydroxyderivates **97** die Spaltung zum Alkohol **98** führt. Jedoch konnte selbst bei hohen Temperaturen kein Umsatz des Eduktes festgestellt werden (Eintrag 3).

Tabelle 12: Untersuchungen zur Synthese von α -Hydroxy- β -oxosulfon **98**.

#	Bedingungen	Y/%
1	H ₂ (1 atm), 1% w/w Pd/C, <i>i</i> PrOH, 23°C, 18 h	0
2	13 eq. Zn, xs. AcOH, THF/H ₂ O = 1/1, 50°C, 3.5 h	0
3	1.1 eq. <i>m</i> CPBA, Tol, 111°C, 3 h	0

3.5 Untersuchungen zur Totalsynthese optisch aktiver Chebulasäure

Die stereoselektive Synthese von Chebulasäure sollte mit der asymmetrischen konjugierten Addition eines Vinylboronats bzw. einer Vinylboronsäure an einem Indenonderivat starten. Hierfür wurden Methoden für die Synthese einer Vinylboronsäure basierend auf Dimethylmaleat untersucht. Zunächst sollte Vinylbromid **100** nach einer Literaturvorschrift hergestellt werden.^[53] Dort wird die Bromierung von Dimethylmaleat (**99**) mit anschließender Eliminierung berichtet. Jedoch konnte bereits der Bromierungsschritt nicht reproduziert werden (Schema 64).

**Schema 64:** Versuchte Synthese von Vinylbromid **100**.

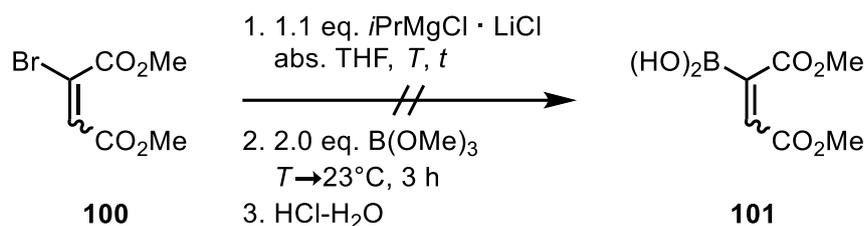
Eine weitere Literaturrecherche bestätigte diesen Befund.^[54] Zhang *et al.* berichten, dass für die Bromierung von Dimethylmaleat in Dichlormethan zwei bis drei Tage unter Rückfluss erhitzt werden musste. Eine signifikante Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit konnte durch die Zugabe von AIBN und unter Belichtung mit einer Glühlampe erzielt werden. Diese Reaktionsführung konnte hier reproduziert werden.

Nach Abschluss der Bromierung (indiziert durch Gaschromatographie), wurde die Eliminierung mit Triethylamin abgeschlossen. Bromalken **100** konnte mit einer Ausbeute von 94% erhalten werden (Schema 63).



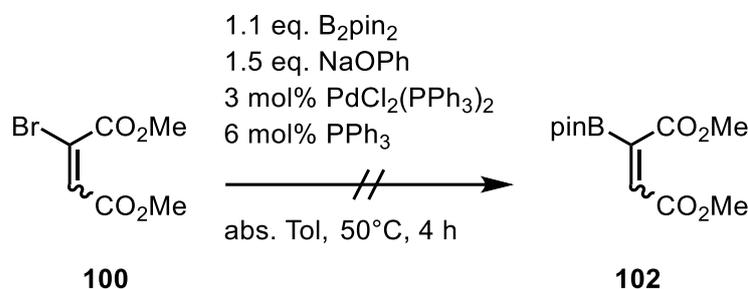
Schema 65: Eintopfsynthese von Bromalken **100**.

Im nächsten Schritt sollte die Borsäure synthetisiert werden. Für den Halogen-Metallaustausch wurde eine Vorschrift von Knochel mit Isopropylmagnesiumchlorid untersucht.^[55] Die Transmetallierung sollte nach einer Vorschrift von Christoffers mit Borsäuretrimethylester durchgeführt werden (Tabelle 12).^[56] Bromalken **100** wurde zunächst bei -15°C mit der Grignardverbindung versetzt und die Mischung 30 min gerührt. Anschließend wurde Borsäuretrimethylester zugegeben und die Mischung 3 h gerührt. Nach der sauren Aufarbeitung konnte das Produkt jedoch nicht erhalten werden (Eintrag 1). Da spektroskopisch die Bildung von Isopropylestern nachgewiesen werden konnte, wurde die Temperatur für den Halogen-Metallaustausch auf -80°C und die Reaktionszeit auf 5 min gesenkt. Das Produkt konnte hier ebenfalls nicht erhalten werden (Eintrag 2). Da auch hier Isopropylester nachgewiesen werden konnten, wurde die Reaktionszeit weiter auf 1 min gekürzt (Eintrag 3). Hierbei konnte das Produkt jedoch ebenfalls nicht gefunden werden.

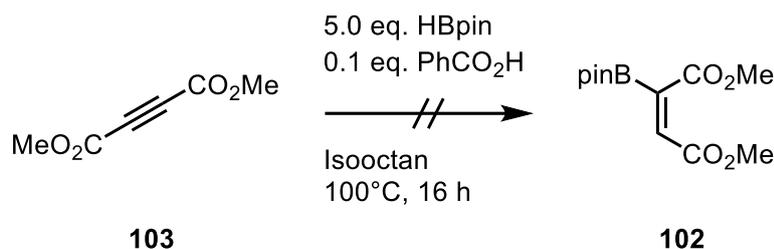
Tabelle 13: Versuchte Synthese von Boronsäure **101**.

#	T/°C	T/min	Y/%
1	-15	30	0
2	-80	5	0
3	-80	1	0

Weiterhin wurde eine Literaturvorschrift mit einem Palladiumkatalysator zur Synthese eines Pinakolboronats untersucht.^[57] Hierfür wurde Diester **100** in Gegenwart eines Alkoholats mit Bis(pinacolato)diboran und Palladium umgesetzt. Jedoch war diese Synthese ebenfalls nicht erfolgreich (Schema 66).

**Schema 66:** Versuchte Synthese von Pinakolboran **102**.

Schließlich wurde versucht, über eine Hydroborierung von Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**103**) zum Boronat **102** zu gelangen. Hierfür wurde eine Methode getestet, bei der Benzoesäure katalytisch zugesetzt wird.^[58] Jedoch konnte hier ebenfalls kein Produkt erhalten werden (Schema 67).



Schema 67: Versuchte Synthese von Vinylboronat **102**.

Es stellt sich die Frage, ob Vinylboronate mit zwei Carbonsäureesterfunktionen ausreichend stabil für eine Synthese und Isolierung sind. Die Tatsache, dass mehrere konjugierte Elektronenmangelzentren in einer kovalenten Kette nacheinander gebunden vorliegen, lässt daran zweifeln. Weiterhin konnte in der Literatur keine erfolgreiche Synthese dieses Strukturmotivs gefunden werden. Ein verwandtes Strukturmotiv, bei dem dieses Problem durch die Sättigung des Boratoms in einem Lewis-Säure-Base-Addukt umgangen wird, ist ein zumindest indirektes Indiz für die instabile Struktur von Vinylboronat **102**. So wird in der Literatur die Synthese eines boriierten Dimethylmaleats **104** aus Acetylendicarbonsäuredimethylester und Borabenzol über eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion berichtet (Abbildung 8).^[59]

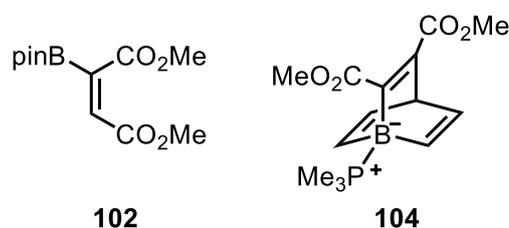
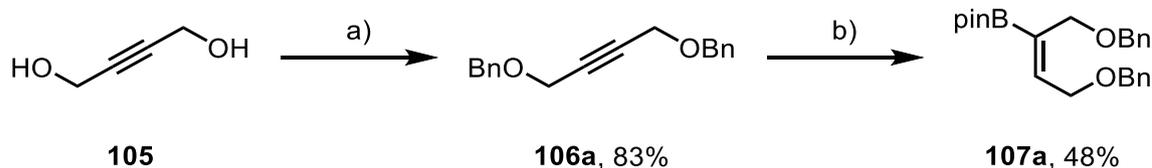


Abbildung 8: Vergleich der Bindungssituation des Boratoms in den Maleinsäureestern **102** und **104**.

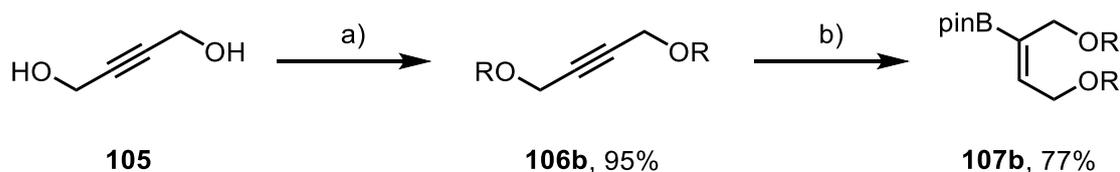
Das vorliegende Problem wurde durch den Einsatz eines Diols umgegangen, sodass später durch die Oxidation der Hydroxygruppen der erwünschte Diester erhalten werden kann. Butindiol **105** wurde gemäß einer Literaturvorschrift mit Natriumhydrid und Benzylbromid umgesetzt. Das Produkt wurde in der Literatur mit einer Ausbeute von 62% erhalten.^[60] Dies konnte hier nicht reproduziert werden, weshalb die Bedingungen optimiert wurden. Durch den Einsatz von katalytischen Mengen TBAI konnte das geschützte Diol **106a** mit einer Ausbeute von 83% erhalten werden. Für die

Hydroborierung wurde Alkin **106a** mit Pinakolboran in Gegenwart von Benzoesäure umgesetzt.^[58] Boronat **107a** konnte mit einer Ausbeute von 48% erhalten werden. Es konnte festgestellt werden, dass die Ausbeute durch die Entschützung von Dibenzylether **106a** beeinträchtigt war, da neben dem Produkt 36% des Diols **105** erhalten wurden (Schema 68).



Schema 68: Synthese von Pinakolboran **107a**. Reaktionsbedingungen: a) 2.5 eq. NaH, 2.1 eq. BnBr, 0.1 eq. TBAI, abs. DMF, 50°C, 21 h; b) 3.0 eq. HBpin, 0.1 eq. PhCO₂H, Isooctan, 100°C, 18 h.

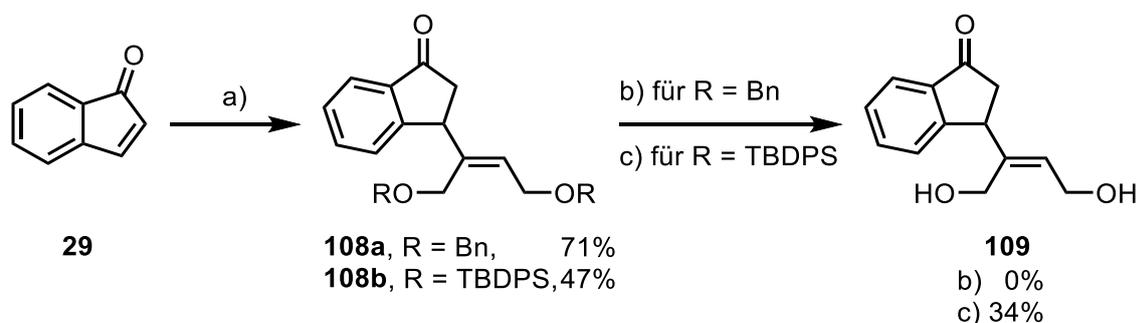
Alternativ zur Benzylschutzgruppe wurde der Einsatz einer Silylschutzgruppe untersucht. Hierfür wurde Butindiol **105** mit TBDPSCI geschützt.^[61] Die Hydroborierung nach der oben dargestellten Methode mit Pinakolboran konnte hier nicht reproduziert werden. Stattdessen wurde Bis(pinakolato)diboran und ein Kupferkatalysator nach einer Literaturvorschrift eingesetzt.^[62] Pinakolboron **107b** konnte mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden (Schema 69).



Schema 69: Synthese von Pinakolboron **107b**. R = TBDPS. Reaktionsbedingungen: a) 2.1 eq. TBDPSCI, 2.1 eq. NEt₃, 5 mol% DMAP, abs. DCM, 23°C, 16 h; b) 1.1 eq. B₂pin₂, 0.1 eq. CuCl, 0.15 eq. NaOtBu, 0.12 eq. PPh₃, abs. MeOH, 23°C, 18 h.

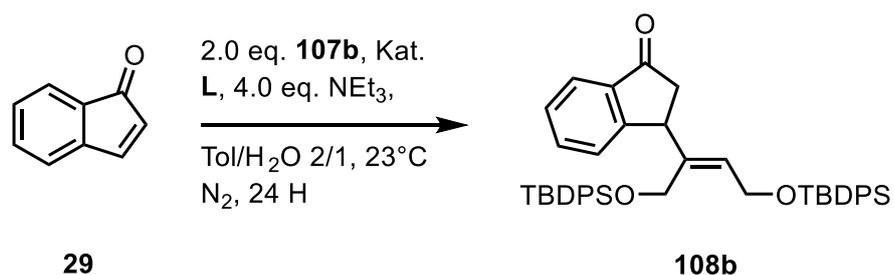
Mit der erfolgreichen Synthese von Boronat **107** konnte die konjugierte Addition untersucht werden. Hierfür wurde Indenon **29** und das Boronat **107** in Gegenwart eines Rhodiumkatalysators unter basischen Bedingungen umgesetzt.^[63] Im Falle von Dibenzylether **108a** konnte eine Ausbeute von 71% erzielt werden. Hier wurden zwei Äquivalente des Boronats **107a** eingesetzt. Disilylether **108b**, dessen Synthese mit 1.2

Äquivalenten des Boronats **107b** durchgeführt wurde, wurde in einer niedrigeren Ausbeute von 47% erhalten. Jedoch führte eine Erhöhung der Äquivalente zu einer Senkungen der Ausbeute (Ergebnis nicht dargestellt). Die niedrigere Ausbeute mag eher mit der geringeren Stabilität von Silylethern gegenüber einfachen Ethern unter basischen Bedingungen erklärt werden. Um die asymmetrische konjugierte Addition zu untersuchen, wurde für die Enantiomerenanalytik die Entschützung zum Diol **109** durchgeführt, da die Ether **108a/b** mittels HPLC nicht getrennt werden konnten. Die reduktive Entschützung von Dibenzylether **108a** mit Wasserstoff führte nicht zum Diol **109**. Die NMR-Spektroskopie deutete auf die Reduktion des Arylketons zu einem Benzylalkohol hin. Die Entschützung von Disilylether **108b** konnte mit TBAF und Essigsäure durchgeführt werden.^[64] Diol **109** wurde mit einer Ausbeute von 34% erhalten (Schema 70).



Schema 70: Untersuchungen zur Synthese von **XX** durch den Einsatz verschiedener Schutzgruppen. Reaktionsbedingungen: a) 1.2–2.0 eq. **XA**, 4 mol% $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, 0.4–0.5 eq. K_3PO_4 , 1,4-Dioxan/ H_2O = 1/1.6, 60°C , 18–19 h; b) H_2 (1 atm), 1% w/w Pd/C, *i*PrOH, 23°C , 1 h, 60°C , 5 h; c) 2.5 eq. TBAF, 2.5 eq. AcOH, abs. THF, 23°C , 17 h.

Für die asymmetrische konjugierte Addition wurde Indenon **29** gemäß der Literatur mit einem Rhodiumkatalysator, einem chiralen Liganden und Boronat **107b** in einem Toluol/Wasser-Gemisch umgesetzt (Tabelle 14).^[65] Unter Einsatz von (*R*)-DTBM-SEGPPOS wurde ein Enantiomerenüberschuss von 14% ee erhalten (Eintrag 1). Beim Einsatz von (*S*)-BINAP wurde das andere Enantiomer und ein Enantiomerenüberschuss von 16% ee erhalten (Eintrag 2). Da die Enantiomerenüberschüsse sehr gering waren und in beiden Fällen Ausbeuten von unter 20% erhalten wurden, wurde das Projekt, auch aus Zeitgründen, nicht weiter verfolgt.

Tabelle 14: Untersuchungen zur asymmetrischen Synthese von Disilylether **108b**.

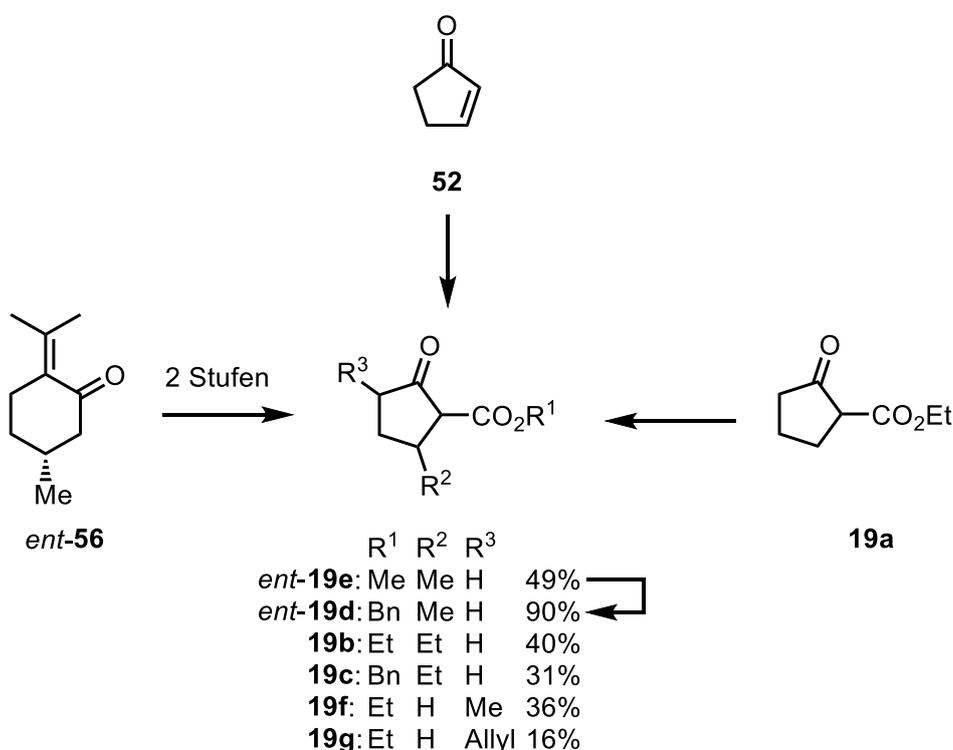
#	Kat.	L	Y/%	ee ^[a] /%
1	3 mol% [Rh(cod)Cl] ₂	6 mol% (<i>R</i>)-DTBM-SEGPHOS	10	14
2	3 mol% [Rh(cod) ₂]BF ₄	6 mol% (<i>S</i>)-BINAP	12	-16

[a] Zur Ermittlung des Enantiomerenüberschusses mittels GC an chiraler Phase wurde Disilylether **108b** zum entsprechenden Diol **109** umgesetzt.

4 Zusammenfassung

4.1 Diastereoselektive Ringtransformation zum δ -Lacton

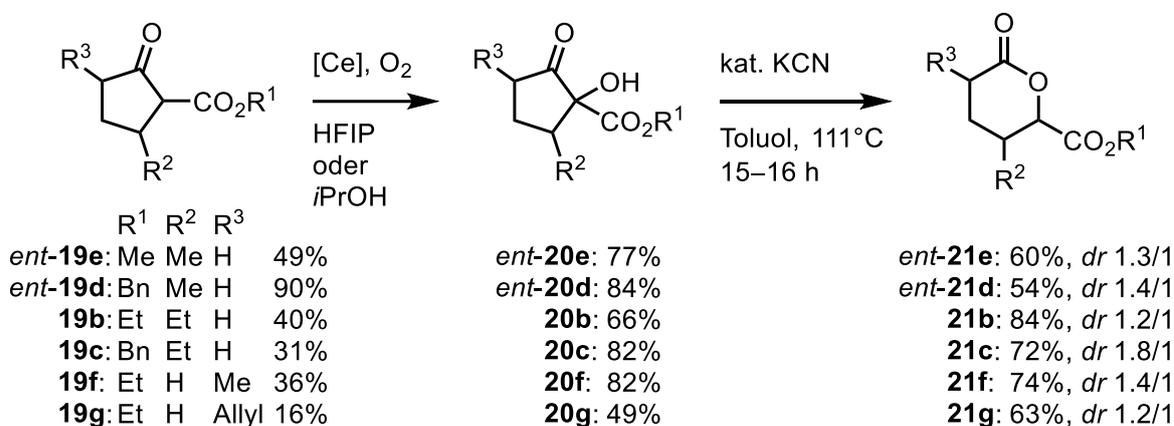
Ein zentrales Thema der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung und Optimierung der diastereoselektiven Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern mit Stereodyade. Es konnten sechs Derivate und weitere zwei benzanellierte Derivate hergestellt werden. Die Synthese der 5-substituierten Cyclopentanoncarbonsäureester startete ausgehend von Cyclopentenon **52**. Für die Synthese der 3-substituierten Cyclopentanoncarbonsäureester wurde mit Oxoester **19a** gestartet. Es konnten außerdem zwei optisch aktive Derivate ausgehend von (+)-Pulegon **56** hergestellt werden (Schema 71).



Schema 71: Übersicht der synthetisierten β -Oxoester **19b-g**.

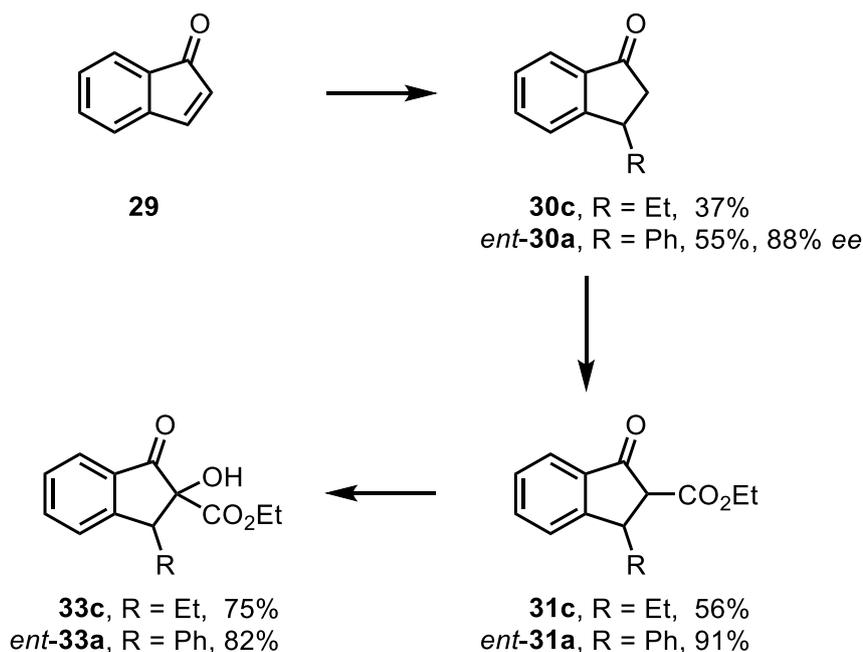
Die α -Hydroxylierung erfolgte mit Sauerstoff in Gegenwart von Cer(III)-chlorid. Die α -Hydroxy- β -oxoester konnten, abgesehen vom Allylderivat **19g**, in guten Ausbeuten erhalten werden. Es zeigte sich, dass die Ausbeute der 5-substituierten Cyclopentanonderivate durch den Einsatz von HFIP als Lösungsmittel drastisch erhöht werden kann, da diese Derivate in Gegenwart von nucleophileren Alkoholen zur solvolytischen Retro-Dieckmann-Kondensation neigen. Die Ringtransformation schließlich lieferte die Lactone in mäßigen bis guten Ausbeuten. Es zeigte sich, dass die Stereoinduktion bei vicinaler

Verknüpfung der Stereozentren und mit großen Resten an beiden Zentren am höchsten ist (Derivat **21c**). Jedoch konnten die Diastereoisomere säulenchromatographisch nicht getrennt werden (Schema 72). Eine basische Epimerisierung der Isomerenmische führte nicht zu signifikant erhöhten Diastereoisomerenverhältnissen.



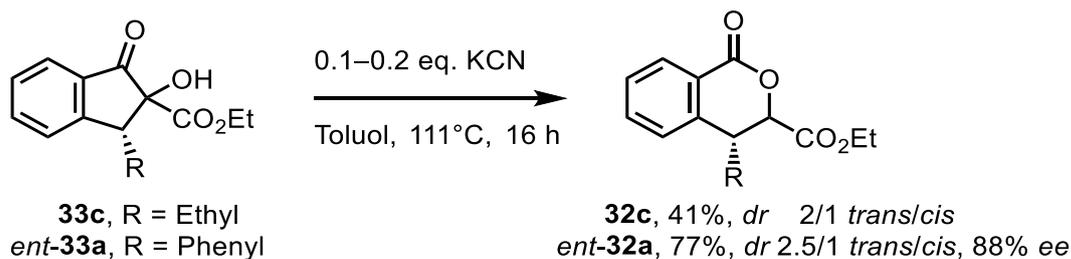
Schema 72: Übersicht der synthetisierten Lactone **21b-g**; [Ce] = CeCl₃ · H₂O.

Die benzanellierten Derivate wurden ausgehend von Indenon **29** hergestellt. Über eine konjugierte Addition konnten Substituenten mit mäßigen Ausbeuten eingeführt werden. Im Falle des Phenylrests war eine asymmetrische konjugierte Addition mit einem Enantiomerenüberschuss von 88% ee möglich. Die Umsetzung zum β-Oxoester erfolgte aus dem entsprechenden Enolat und einem Kohlensäureesterderivat. Schließlich lieferte die α-Hydroxylierung die α-Hydroxy-β-oxoester **33a** und **33c** in guten Ausbeuten (Schema 73).



Schema 73: Synthese der α -Hydroxy- β -oxoester **33a** und **33c**.

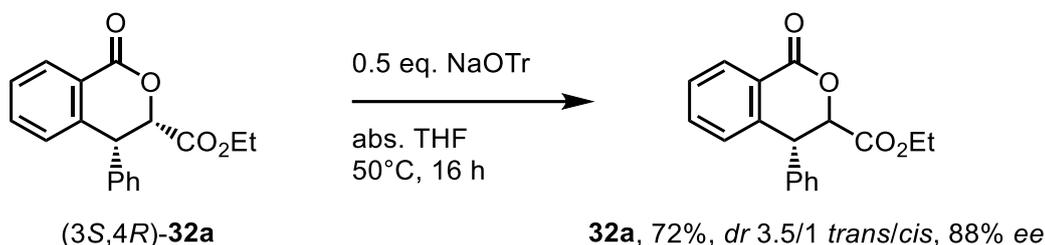
Bei der Ringtransformation zeigte sich zunächst, dass die Diastereoselektivität bei den benzanellierten Derivaten höher war. Weiterhin führte der Einsatz des größeren Phenylrests im Vergleich zum Ethylrest zu einer weiteren Erhöhung der Stereoinduktion. Im Falle des Phenylderivates **32a** konnten die Diastereoisomere chromatographisch getrennt werden (Schema 74).



Schema 74: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der Lactone **XX** und **XX**.

Deshalb wurde das *cis*-Isomer (3*S*,4*R*)-**32a** einer Epimerisierung unterzogen. Nach einigen Screeningexperimenten konnte festgestellt werden, dass das sterisch anspruchsvolle Alkoxid Natriumtritylalkoholat ein relativ hohes Diastereoisomerenverhältnis liefert, bei gleichzeitig geringem Verlust des Lactons durch Spaltungsreaktionen (Schema 75). Das *trans*-Isomer (*R,R*)-**32a** konnte ausgehend von Indenon **29**, inklusive der

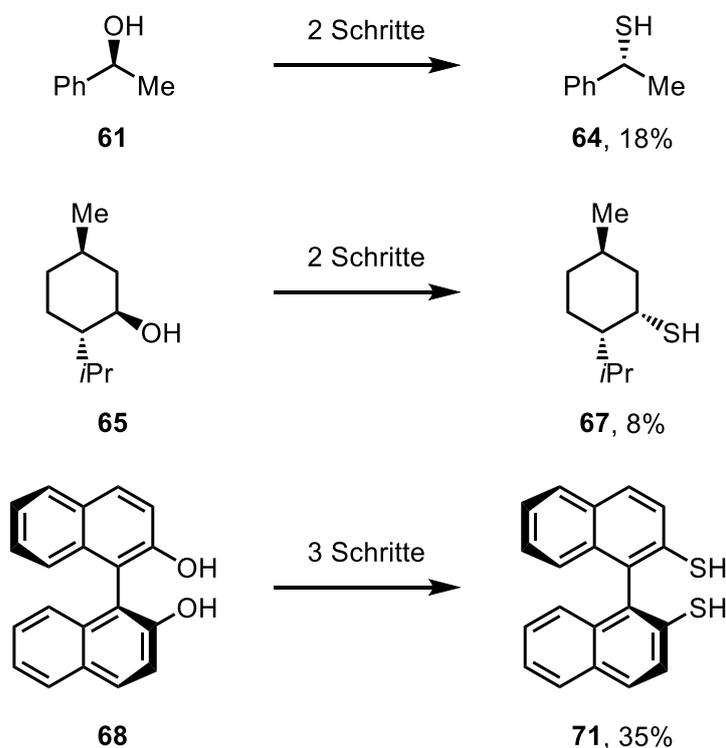
Epimerisierung des *cis*-Isomers (*3S,4R*)-**32a**, mit einer Ausbeute von 28% synthetisiert werden.



Schema 75: Epimerisierung des enantiomerenangereicherten *cis*-Isomers (*3S,4R*)-**32a**.

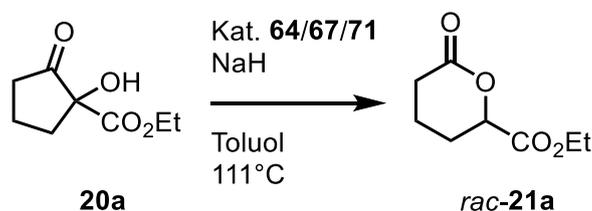
4.2 Enantioselektive Ringtransformation zum δ -Lacton

Für die enantioselektive Ringtransformation konnten verschiedene chirale Katalysatoren synthetisiert und untersucht werden. Nachdem gezeigt worden war, dass Thiolate die Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoestern katalysieren, wurden die optisch aktiven Thiole **64**, **67** und **71** nach der Literatur hergestellt (Schema 76).



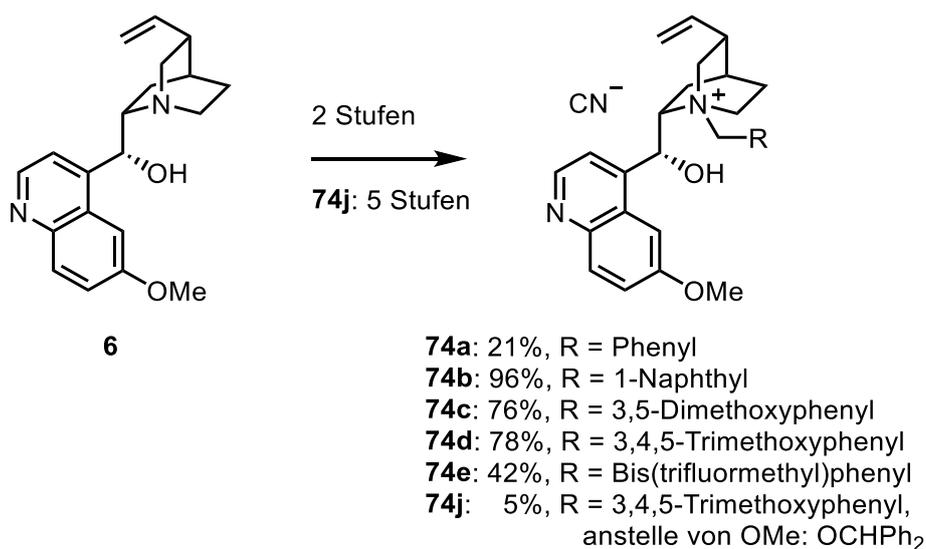
Schema 76: Übersicht der synthetisierten optisch aktiven Thiole **64**, **67** und **71**.

Die Thiole wurden mit Natriumhydrid deprotoniert und in der Ringtransformation von α -Hydroxy- β -oxoester **20a** eingesetzt. Jedoch wurde das Lacton stets in racemischer Form erhalten. Eine Optimierung der Stereoselektivität durch Temperatursenkung war nicht möglich, da die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen mit stark erniedrigtem Umsatz einhergeht (Schema 77).



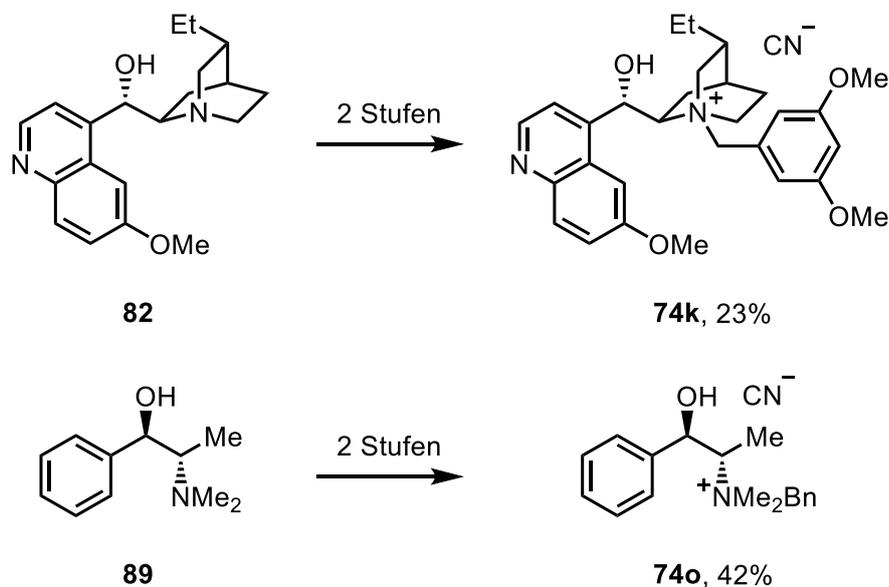
Schema 77: Ringtransformation mit den chiralen Thiolen **64**, **67** und **71**.

Neben den optisch aktiven Thiolen konnten Ammoniumcyanide aus Chinaalkaloiden als Katalysatoren für die Ringtransformation hergestellt werden. So wurde Chinin **6** mit verschiedenen Benzylhalogeniden quaternisiert und die erhaltenen Ammoniumhalogenide durch einen Ionenaustausch zu den Ammoniumcyaniden umgesetzt. Außerdem wurde ein Derivat mit einer Modifizierung an der Chinolingruppe hergestellt. Ammoniumcyanid **74j** wurde über fünf Stufen synthetisiert (Schema 78).



Schema 78: Übersicht der aus Chinin **6** gewonnenen Ammoniumcyanide **74b-e** und **74j**.

Es konnte weiterhin ein Pseudoenantiomer des Chinins in der Synthese eines Ammoniumcyanids eingesetzt werden. Dihydrochinidin **82** wurde über zwei Stufen zum Ammoniumcyanid **74k** umgesetzt. Auf der Suche nach weiteren Alkaloiden für die Synthese der Ammoniumcyanide, konnte *N*-Methylephedrin (**89**) erfolgreich umgesetzt werden (Schema 79).

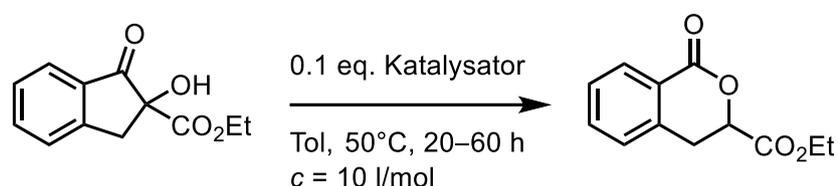


Schema 79: Synthese der Ammoniumcyanide **74k** und **74o**.

Für die asymmetrische Ringtransformation wurde nach einigen Screeningexperimenten festgestellt, dass der Einsatz von Toluol bei 50°C und 0.1 Äquivalente des Katalysators die höchsten Enantiomerenüberschüsse lieferte. Die Variation der Estergruppe zeigte, dass die kleinere Methylgruppe gegenüber der Ethyl- und Isobutylgruppe geringere Enantiomerenüberschüsse lieferte. Die erfolgreich synthetisierten Ammoniumcyanide wurden schließlich in der Ringtransformation eingesetzt (Tabelle 15). Bei der Untersuchung verschiedener Ammoniumcyanide stellte sich heraus, dass die

Katalysatoren **74c** und **74d** mit donorsubstituierten Phenylgruppen die höchsten Enantiomerenüberschüsse lieferten. Das beste Ergebnis betrug jedoch lediglich 32% ee.

Tabelle 15: Ergebnisse der Optimierung der asymmetrischen Ringtransformation mit chiralen Ammoniumcyaniden.



Eintrag	Katalysator 74	Edukt/Produkt ^[a]	ee/%
1	c	80/20	32
2	d	48/52	28
3	a	72/28	18
4	b	100/0	–
5	e	100/0	–
6	e ^[c]	74/26	16
7 ^[b]	j	76/24	24
8	k	71/29	–22
9	o	90/10	6

^[a] Das hier angegebene Verhältnis wurde nach Abschluss der Reaktionszeit gaschromatographisch ermittelt.

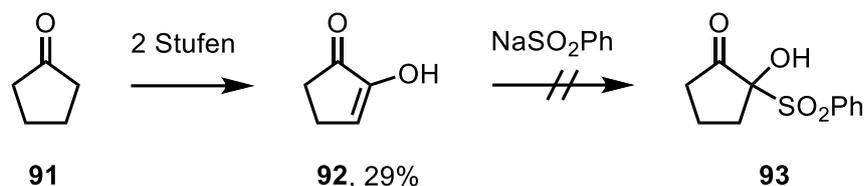
^[b] Hier wurde der Isobutylester **33f** verwendet.

^[c] Das hier verwendete Ammoniumcyanid wurde aus dem Ammoniumchlorid **73e** hergestellt und wies im NMR-Spektrum einen doppelten Protonensatz auf (s. Tabelle 6).

4.3 β -Oxosulfone

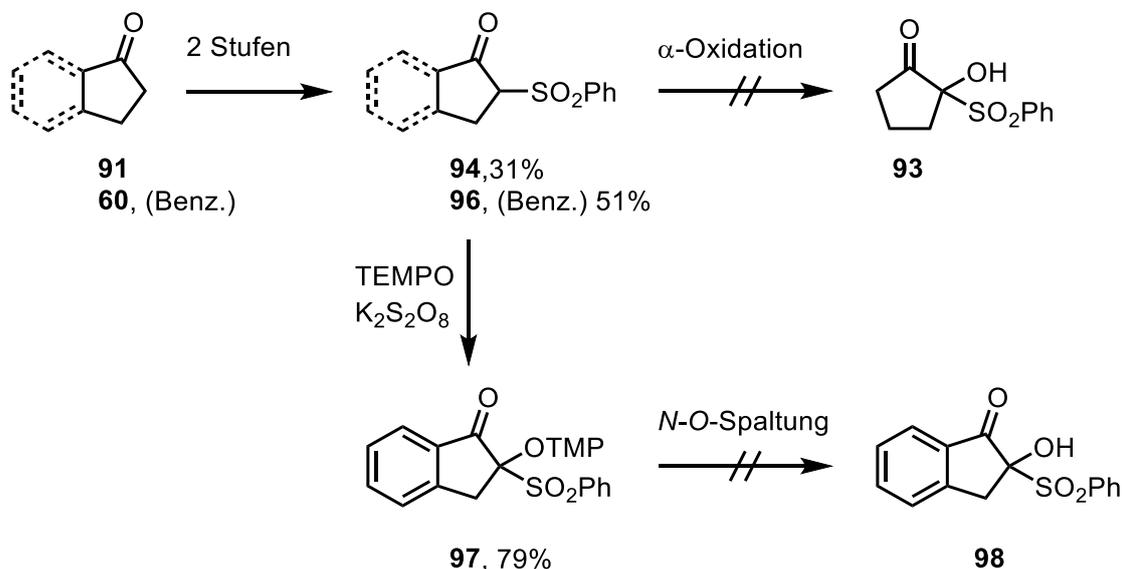
Analog zum Einsatz von α -Hydroxy- β -oxoestern in der Ringtransformation sollten α -Hydroxy- β -oxosulfone synthetisiert und gegebenenfalls lactonisiert werden. Die

Strategie, ein α -Hydroxy- β -oxosulfon **93** durch die Addition eines Sulfinats an ein Hydroxyenon **92** zu erhalten, schlug fehl (Schema 80).



Schema 80: Versuchte Synthese von α -Hydroxy- β -oxosulfon **93** aus Hydroxyenon **92**.

Eine alternative Strategie war die α -Hydroxylierung der β -Oxosulfone **94** und **96**. Diese konnten aus den Cyclopentanonen **60** und **91** über zwei Stufen mittels α -Bromierung und Substitution mit Phenylsulfinat hergestellt werden. Diverse kanonische α -Hydroxylierungen von β -Oxoestern konnten nicht auf β -Oxosulfon **94** übertragen werden. Das benzanellierte Derivat **96** konnte mit TEMPO und Kaliumperoxodisulfat α -oxidiert werden. Jedoch gelang die selektive Spaltung der *N*-*O*-Bindung von Alkoxyamin **98** nicht (Schema 81).

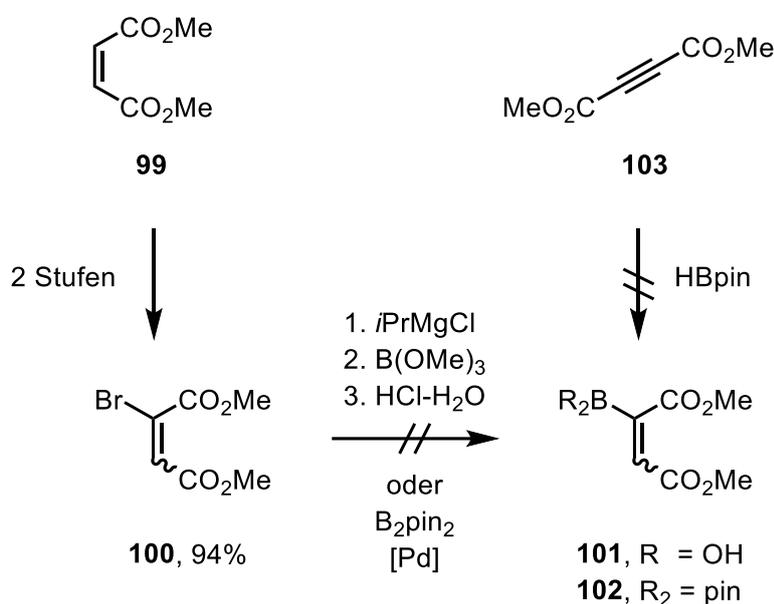


Schema 81: Versuchte α -Hydroxylierungen der Oxosulfone **94** und **96**.

4.4 Untersuchungen zur Totalsynthese optisch aktiver Chebulasäure

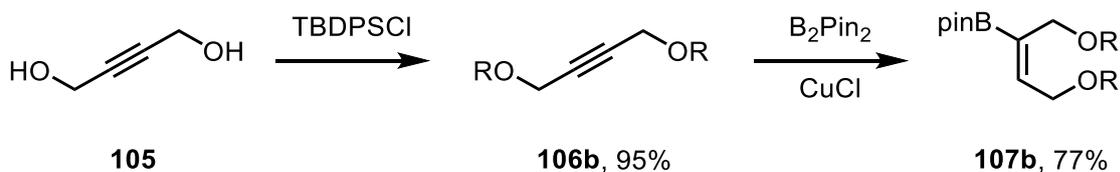
Neben der diastereoselektiven Ringtransformation sollte die asymmetrische konjugierte Addition eines Vinylborans an ein Indenonderivat als Schlüsselschritt für die Synthese optisch aktiver Chebulasäure dienen. Der Versuch aus Dimethylmaleat (**99**) über eine

Hydroborierung zur Boronsäure **101** zu gelangen schlug fehl. Weiterhin wurde erfolglos versucht das Brommaleat **100** über einen Halogen-Metall-Austausch und eine Transmetallierung zur Boronsäure **101** umzusetzen. Eine Reaktion mit Bis(pinakolato)-diboran und Palladium führte hier ebenfalls nicht zum Erfolg (Schema 82).



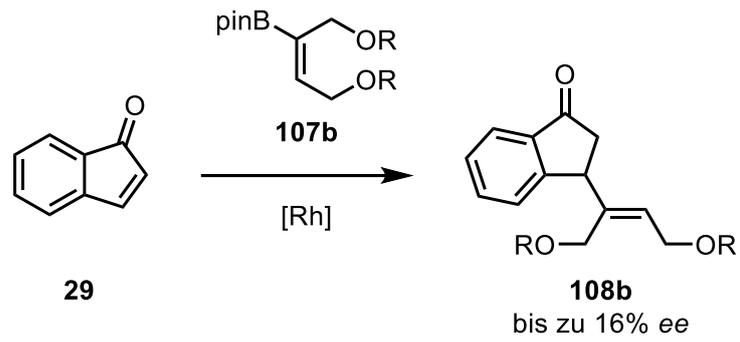
Schema 82: Versuchte Synthese von Vinylboronsäure **101** und Vinylboronat **102**.

Stattdessen wurde das geschützte Dihydroxybutin **105** über eine Kupfer-katalysierte Reaktion hydroboriert. Das Boronat **107b** konnte so über zwei Stufen in guter Ausbeute erhalten werden (Schema 83).



Schema 83: Synthese von Boronat **107b**. R = TBDPS.

In einer Rhodium-katalysierten Reaktion gelang erstmalig die Addition eines geschützten Dihydroxyalkenylboronats **107b**. Jedoch konnten die Ausbeute und der Enantiomerenüberschuss im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht befriedigend optimiert werden (Schema 84).



Schema 84: Stereoselektive Synthese von 3-Alkenylindanon **108b**. R = TBDPS.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

5.1.1 Synthesetechnik

Die Synthesen unter Inertgasbedingungen wurden nach der Schlenktechnik mit trockenem Stickstoff durchgeführt. Wenn in den Versuchsvorschriften absolutierte Lösungsmittel angegeben sind, so ist die Nutzung von Inertgas impliziert und wird nicht genannt. Bei Versuchsvorschriften mit nicht absolutierten Lösungsmitteln, die aber mit Inertgas durchgeführt wurden, wird dieses explizit genannt. Die Glasgeräte und Rührstäbe wurden dafür im Trockenschrank bei 75°C gelagert und für die Synthesen im heißen Zustand an ein Schlenksystem angeschlossen. Die Gefäße wurden dann dreimal kurz evakuiert und mit Stickstoff gespült und schließlich etwa 15 min am Vakuum zum Abkühlen ruhen gelassen. Flüssigkeiten wurden mit Einmalspritzen und Injektionsnadeln über marktübliche Septen mit umstülpbarem Rand zugegeben. Feststoffe wurden im Schutzgasgegenstrom zugegeben.

5.1.2 Synthesechemikalien und Lösungsmittel

Die eingesetzten Synthesechemikalien und Lösungsmittel wurden von kommerziellen Anbietern (z.B. abcr, Acros, Alfa Aesar, Evonik, Sigma-Aldrich, TCI, VWR) bezogen und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel für Extraktionen und präparative Säulen- und Dünnschichtchromatographie [Hexangemisch (Kp. 55–88°C), MeOH, MTBE, EE, DCM] wurden vor dem Einsatz destilliert. Absolutierte Lösungsmittel, sowie Lösungsmittel der Qualität „zur Synthese“ wurden ohne Behandlung eingesetzt. Das eingesetzte KCN wurde nach den Synthesen bei größeren Mengen (>100 mg) in einer wässrigen Lösung (pH 10–11) mit Wasserstoffperoxid vernichtet und die erhaltenen Lösungen wurden im Abfall für Laugen entsorgt. Kleinere Mengen (<100 mg) wurden unbehandelt im Abfall für Laugen entsorgt.

5.1.3 Präparative Säulenchromatographie

Zur präparativen Trennung von Stoffgemischen wurde mit Kieselgel des Anbieters Merck (Typ 60, Partikeldurchmesser 35 µm bis 70 µm) mittels Trennsäule bei etwa 0.4 bar Überdruck chromatographiert.

5.1.4 Analytik

Dünnschichtchromatographie: Für die Anfertigung von Dünnschichtchromatogrammen wurden DC-Folien der Firma Merck mit Fluoreszenzindikator (Kieselgel Typ 60, F254) eingesetzt. Die Detektion der Proben erfolgte mit UV-Licht (Wellenlänge $\lambda = 254$ nm) oder durch eine Tauchlösung. Für die Herstellung der Tauchlösung wurde eine Mischung von $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ (1.00 g, 3.01 mmol), $\text{H}_3(\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}) \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.50 g, 1.36 mmol) und H_2SO_4 (8 ml) in Wasser (92 ml) über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

NMR-Spektroskopie: Die NMR-Spektren wurden mit den Geräten Avance 300 (300 MHz), Avance III 500 (500 MHz) der Firma Bruker, sowie Jeol 500 (500 MHz) der Firma Jeol aufgenommen. Die Spektren wurden in deuterierten Lösungsmitteln (CDCl_3 , DMSO-d_6 , MeOH-d_4) gemessen. Die Chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben und auf die jeweiligen Peaks der Restprotonen der Lösungsmittel [CDCl_3 : $\delta(^1\text{H}) = 7.26$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 77.16$ ppm; DMSO-d_6 : $\delta(^1\text{H}) = 2.50$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 39.52$ ppm; MeOH-d_4 : $\delta(^1\text{H}) = 3.31$ ppm, $\delta(^{13}\text{C}) = 49.00$ ppm] referenziert. Die Kopplungskonstanten J sind als Frequenz in Hz angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind als Abkürzungen angegeben: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartet), hept (Heptett), non (Nonett) und m (Multipllett). Die Multiplizitäten der Kohlenstoffatome wurden mittels DEPT135-Messungen ermittelt und werden als C (quartär), CH (tertiär), CH_2 (sekundär), CH_3 (primär) angegeben. Die Verhältnisse der Mischungen von Keto- und Enolautomeren bzw. Diastereoisomeren wurden NMR-spektroskopisch bestimmt. Liegt das Keto-/Enol-Verhältnis über 10/1, wird die Enolform nicht angegeben.

IR-Spektroskopie: Die IR-Spektren wurden mit einem Shimadzu IR Spirit T-Spektrometer mit Diamant-ATR-System von den Reinsubstanzen aufgenommen. Die Lagen der Absorptionsbanden sind in der Wellenzahl $\tilde{\nu}$ in cm^{-1} angegeben. Ihre Intensitäten werden als vs (very strong, sehr stark), s (stark), m (mittel), w (weak, schwach) und vw (very weak, sehr schwach) charakterisiert. Breite Signale werden mit der Abkürzung br gekennzeichnet.

Massenspektrometrie: Niederaufgelöste und Hochoaufgelöste Massenspektren wurden mit einem Waters Q-TOF Premier (ESI) bzw. einem Thermo Scientific DFS (EI, 70 eV) aufgenommen.

Schmelzbereich: Die Schmelzbereiche wurden mit einem Gallenkamp Melting Point Apparaturs ermittelt.

Gaschromatographie: Die Gaschromatogramme wurden mit einem GC-2010 Plus von Shimadzu angefertigt. Die analytische Trennung von Enantiomergemischen erfolgte entweder mit einer FS-Lipodex E (25 m, 0.25 mm) oder einer Hydrodex β -6TBDM (25 m, 0.25 mm) von Macherey-Nagel. Für die Reaktionskontrolle von Screeningexperimenten wurde eine achirale Shimadzu SH-1701 (30 m, 0.25 mm) verwendet. Als Trägergas kam Wasserstoff zum Einsatz.

Hochleistungsflüssigkeitschromatographie: Für die Analytik der Enantiomere von Verbindung **109** kam ein Flüssigchromatograph Ultimate 3000 HPLC von Thermo Scientific mit einer Chiralpak IA-Trennsäule (0.25 m, 4.6 mm) zum Einsatz.

Polarimetrie: Die spezifischen Drehwinkel $[\alpha]$ enantiomerenangereicherter Proben wurden bei 20°C mit Licht der Na-D-Linie (589 nm) und bei einer Küvettenlänge von 10 cm gemessen.

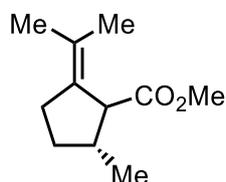
5.2 Versuchsvorschriften und spektroskopische Daten

Die β -Oxoester **31c** bis **31d** wurden nach einer Vorschrift von Christoffers synthetisiert.^[28] Die Synthese der α -Hydroxy- β -oxoester **20a** bis **20g** und **33a** bis **33f** sowie die Synthese Lactone **21b** bis **21g** und **32a** bis **32f** erfolgte ebenfalls nach Vorschriften von Christoffers.^[17,18] Die Synthese der Ammoniumhalogenide **73a** bis **73l**, **73o** und **73p**, sowie der Ammoniumcyanide **74a** bis **74e**, **74j**, **74k** und **74o** erfolgte in Anlehnung an Vorschriften von Lassaletta.^[10] Die Vorschriften zur Synthese der Verbindungen **21a**, **31a** und die Epimerisierung von Verbindung **32a** wurden im Rahmen

dieser Arbeit entwickelt. Alle übrigen Substanzen wurden nach oder in Anlehnung an die jeweils angegebenen Quellen synthetisiert.

5.2.1 Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.2

(5*R*)-5-Methyl-2-(1-methylethyliden)cyclopentan-1-carbonsäuremethylester (**57**)



$C_{11}H_{18}O_2$ $M = 182.25 \text{ g mol}^{-1}$

Brom (1.0 ml, 3.1 g, 19 mmol) wurde bei 0°C unter Rühren und über 25 min zu einer Lösung von (+)-Pulegon (3.26 g, 19.7 mmol, 92%) in Essigsäure (10 ml) getropft. Anschließend wurde weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt und die Mischung dann auf Eis (25 g) gegeben. Die erhaltene wässrige Phase wurde mit Pentan (8 x 10 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger NaHCO_3 -Lösung (20 ml, 10%) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend filtriert. Unter vermindertem Druck wurde das Volumen des Filtrats halbiert. Das Filtrat wurde zu einer Lösung von NaOMe (3.99 g, 73.8 mmol) in MeOH (27 ml) gegeben. Das Pentan wurde über 30 min abdestilliert. Dann wurde die Mischung weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (50 ml, 10%) versetzt und die erhaltene wässrige Phase mit MTBE (5 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 40/1). Das Produkt **57** (1.87 g, 10.3 mmol, 52%) wurde als farbloses Öl und als Mischung zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 2.5/1) erhalten.^[24]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 40/1) = 0.14$.

$[\alpha]_D^{20} = +48.54$ (c 0.103, DCM).

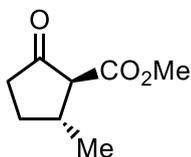
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3), Diastereoisomer A: $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.15–1.32 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.85–2.04 (m, 1H), 2.07–2.50 (m, 3H), 2.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H) ppm; Diastereoisomer B: $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.60 (s, 3H),

1.62 (s, 3H), 1.68–1.85 (m, 2H), 2.12–2.51 (m, 3H), 3.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3), Diastereoisomer A: $\delta = 19.72$ (CH_3), 21.06 (CH_3), 21.65 (CH_3), 30.57 (CH_2), 33.86 (CH_2), 40.95 (CH), 51.74 (CH_3), 55.75 (CH), 126.03 (C), 134.38 (C), 176.30 (C) ppm; Diastereoisomer B: $\delta = 15.85$ (CH_3), 21.16 (CH_3), 21.28 (CH_3), 30.34 (CH_2), 32.83 (CH_2), 39.07 (CH), 51.17 (CH_3), 52.88 (CH), 125.87 (C), 135.06 (C), 174.69 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[24]

(1*S*,5*R*)-5-Methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäuremethylester (**19e**)



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$ $M = 156.18 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Lösung des Alkens **57** (2.09 g, 11.5 mmol) in DCM/MeOH (81 ml/500 ml) wurde auf -80°C gekühlt. Anschließend wurde für 2 h ein Gasstrom aus O_2/O_3 durch die gerührte Lösung geleitet. Dann wurde das Kühlmittel entfernt und für 15 min ein Gasstrom aus N_2 durch die Lösung geleitet. Anschließend wurden Zinkpulver (3.00 g, 45.9 mmol) und Essigsäure (2.75 g, 45.8 mmol) hinzugegeben und die entstandene Mischung 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde dann über Celite (5 cm) filtriert und der Filterkuchen mit DCM (200 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (200 ml) versetzt. Nach Separation der Phasen wurde die wässrige Phase mit DCM (2 x 400 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und dann wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Oxoester **19e** (1.70 g, 10.9 mmol, 95%) wurde als gelbes Öl erhalten.^[25] Die Enolform wurde nicht detektiert.

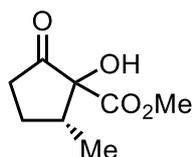
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +110.71$ (c 0.137, DCM); $[\alpha]^{26}_{\text{D}} = +93.5$ (c 0.46, CHCl_3).^[25]

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.39–1.57 (m, 1H), 2.12–2.26 (m, 1H), 2.28–2.50 (m, 2H), 2.53–2.68 (m, 1H), 2.78 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 19.39 (CH_3), 29.47 (CH_2), 36.48 (CH), 38.82 (CH_2), 52.44 (CH_3), 63.07 (CH), 169.69 (C), 211.77 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[25]

(5R)-1-Hydroxy-5-methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäuremethylester (20e)



$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ $M = 172.18 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ (33 mg, 0.088 mmol) und Oxoester **19e** (274 mg, 1.75 mmol) in HFIP (5 ml) wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1) gereinigt. Alkohol **20e** (230 mg, 1.34 mmol, 77%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere ($dr \text{ A/B} = 1/1.2$) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.24; 0.36$.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +95.24$ (c 0.119, DCM).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: δ = 1.08 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.68–1.79 (m, 1H), 2.09–2.16 (m, 1H), 2.34–2.44 (m, 1H), 2.50 (ddd, $J = 19.2 \text{ Hz}$, $J = 8.6 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.54–2.65 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm; Diastereomer B: δ = 1.08 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 3H), 1.82–1.91 (m, 1H), 2.04–2.12 (m, 1H), 2.23–2.43 (m, 2H), 2.53–2.64 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm.

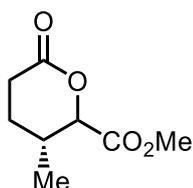
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: δ = 12.58 (CH_3), 27.23 (CH_2), 36.25 (CH_2), 39.96 (CH), 53.31 (CH_3), 81.66 (C), 172.51 (C), 212.51 (C) ppm; Diastereomer B: 14.41 (CH_3), 25.42 (CH_2), 35.89 (CH_2), 42.62 (CH), 53.00 (CH_3), 84.38 (C), 170.78 (C), 213.88 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3477 (br), 2959 (w), 2880 (w), 1756 (vs), 1732 (vs), 1460 (m), 1436 (m), 1249 (m), 1170 (m), 1130 (m), 1072 (m), 1037 (m), 1001 (m), 986 (m), 774 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 172 (88) [M^+], 140 (43), 117 (31), 116 (53), 113 (63), 112 (70), 84 (76), 74 (90), 71 (62), 56 (100), 55 (54), 43 (68).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 172.0730 (für $C_8H_{12}O_4^+$),
gef. 172.0726 [M^+].

(3R)-3-Methyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäuremethylester (21e)



$C_8H_{12}O_4$ $M = 172.18 \text{ g mol}^{-1}$

Ein Gemisch von Alkohol **20e** (123 mg, 0.714 mmol, dr A/B = 1/1.2) und KCN (5 mg, 0.08 mmol) in Toluol (15 ml) wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 1/2) gereinigt. Das Produkt **21e** (74 mg, 0.43 mmol, 60%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (dr A/B = 1/1.3) erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 1/2) = 0.18$.

$[\alpha]_D^{20} = +27.03$ (c 0.185, DCM).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 1.04$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.68–1.77 (m, 1H), 1.86–1.92 (m, 1H), 2.32–2.43 (m, 1H), 2.51–2.64 (m, 1H), 2.72 (ddd, $J = 18.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.86 (dd, $J = 4.8$, $J = 1.2$ Hz, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.16$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.58–1.67 (m, 1H), 1.93–2.00 (m, 1H), 2.18–2.27 (m, 1H), 2.51–2.64 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 15.40$ (CH_3), 25.07 (CH_2), 28.49 (CH_2), 30.03 (CH), 52.44 (CH_3), 80.83 (CH), 169.30 (C), 169.50 (C) ppm; Diastereomer B: 17.08 (CH_3), 25.50 (CH_2), 27.92 (CH_2), 29.92 (CH), 52.72 (CH_3), 82.69 (CH), 169.19 (C), 170.00 (C) ppm.

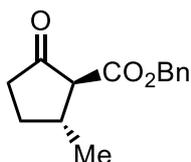
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (w), 2883 (w), 1736 (vs), 1197 (m), 1163 (m), 1109 (m), 1077 (m), 1024 (m), 733 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 172 (31) [M⁺], 113 (100), 85 (34), 55 (36), 41 (19).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 172.0730 (für C₈H₁₂O₄⁺),

gef. 172.0731 [M⁺].

(1*S*,5*R*)-5-Methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäurebenzylester (19d)



C₁₄H₁₆O₃ M = 232.28 g mol⁻¹

Eine Mischung von Oxoester **19e** (500 mg, 3.20 mmol), DMAP (20 mg, 0.16 mmol) und Benzylalkohol (381 mg, 3.52 mmol) in Cyclohexan (40 ml) wurde 16 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE = 7/1). Das Produkt **19d** (670 mg, 2.88 mmol, 90%) wurde als farbloses Öl erhalten.^[19] Die Enolform wurde nicht detektiert.

R_f(SiO₂, Hexan/MTBE = 7/1) = 0.20.

[α]²⁰_D = +54.44 (c 0.150, DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.38–1.61 (m, 1H), 2.12–2.51 (m, 3H), 2.55–2.69 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 7.30–7.44 (m, 5H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.36 (CH₃), 29.45 (CH₂), 36.56 (CH), 38.77 (CH₂), 63.15 (CH), 67.00 (CH₂), 128.09 (CH), 128.31 (CH), 128.64 (CH), 135.83 (C), 169.15 (C), 211.52 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 1753 (s), 1722 (vs), 1456 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 232 (19) [M⁺], 204 (12), 125 (9), 113 (10), 98 (58), 91 (100), 83 (55), 55 (7) 41 (12).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 232.1094 (für C₁₄H₁₆O₃⁺),

gef. 232.1090 [M⁺].

(5*R*)-5-Methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäurebenzylester (20d)



$C_{14}H_{16}O_4$ $M = 248.28 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (41 mg, 0.11 mmol) und Benzylester **19d** (500 mg, 2.15 mmol) in HFIP (5 ml) wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1). Als erste Fraktion wurde Diastereoisomer **20d1** (231 mg, 0.930 mmol, 43%) als farbloses Öl erhalten. Als zweite Fraktion wurde Diastereoisomer **20d2** (217 mg, 0.874 mmol, 41%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +58.14$ (c 0.129, DCM).

(Verwendet wurde hier ein Diastereoisomerengemisch **20d1/20d2** = 1/1.5)

Diastereoisomer 20d1:

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.17$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.70–1.81 (m, 1H), 2.06–2.17 (m, 1H), 2.31–2.43 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 19.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.56–2.70 (m, 1H), 3.45 (s, 1H), 5.21 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.33–7.40 (m, 3H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 12.60$ (CH_3), 27.24 (CH_2), 36.25 (CH_2), 40.00 (CH), 68.14 (CH_2), 81.71 (C), 128.21 (2 x CH), 128.73 (CH), 128.81 (2 x CH), 135.11 (C), 172.03 (C), 212.39 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3475$ (br), 2963 (w), 1754 (vs), 1729 (vs), 1456 (m) 1263 (m), 1213 (m), 1167 (m), 1134 (m), 1037 (m) 696 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 248 (3) [M^+], 192 (12), 157 (19), 92 (100), 91 (100), 83 (7), 65 (5), 55 (12).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 248.1043 (für $C_{14}H_{16}O_4^+$),

gef. 248.1046 [M^+].

Diastereoisomer 20d2:

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.10.$

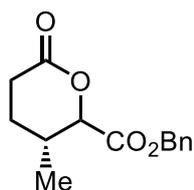
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.74–1.88 (m, 1H), 1.97–2.08 (m, 1H), 2.27–2.42 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.68 (s, 1H), 5.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.29–7.33 (m, 2H), 7.34–7.39 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.26$ (CH_3), 25.46 (CH_2), 35.92 (CH_2), 42.71 (CH), 68.23 (CH_2), 84.34 (C), 128.60 (2 x CH), 128.89 (2 x CH), 128.95 (CH), 134.67 (C), 170.27 (C), 213.78 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3477$ (br), 2963 (m), 1756 (vs), 1736 (vs), 1456 (m), 1233 (m), 1167 (m), 1117 (m), 1070 (m), 750 (m), 697 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 248 (3) [M^+], 192 (32), 157 (28), 129 (18), 101 (40), 92 (48), 91 (100), 83 (18), 71 (12), 65 (20), 55 (42), 43 (11).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 248.1043 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4^+$),
gef. 248.1049 [M^+].

(3R)-3-Methyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäurebenzylester (21d)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 248.28 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **20d** (230 mg, 0.926 mmol, dr A/B = 1/1.5) und KCN (12 mg, 0.18 mmol) in Toluol (15 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1) gereinigt. Das Produkt **21d** (124 mg, 0.499 mmol, 54%) wurde als gelbe Flüssigkeit und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (dr A/B = 1/1.4) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.14.$

$[\alpha]_D^{20} = +24.55$ (c 0.129, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 0.99$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.80–1.95 (m, 2H), 2.29–2.42 (m, 1H), 2.47–2.64 (m, 1H), 2.65–2.76 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.18–5.28 (m, 2H), 7.29–7.41 (m, 5H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.14$ (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 1.52–1.72 (m, 2H), 2.18–2.28 (m, 1H), 2.47–2.64 (m, 2H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.18–5.28 (m, 2H), 7.29–7.41 (m, 5H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): Diastereomer A: $\delta = 15.42$ (CH_3), 25.01 (CH_2), 28.49 (CH_2), 30.16 (CH), 67.49 (CH_2), 80.75 (CH), 128.72 (CH), 128.77 (4 x CH), 134.99 (C), 168.70 (C), 169.51 (C) ppm; Diastereomer B: 17.04 (CH_3), 25.24 (CH_2), 27.76 (CH_2), 29.84 (CH), 67.56 (CH_2), 82.57 (CH), 128.54 (CH), 128.77 (4 x CH), 135.04 (C), 169.20 (C), 169.44 (C) ppm.

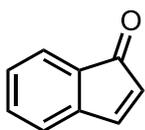
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965$ (w), 2939 (w), 2887 (w), 1736 (vs), 1456 (m), 1186 (m), 1162 (m), 1107 (m), 1077 (m), 911 (m), 749 (m), 697 (s), 577 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 248 (21) [M^+], 131 (65), 114 (23), 113 (91), 92 (33), 91 (100), 85 (60), 65 (12), 57 (12), 55 (34), 43 (17).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 248.1043 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4^+$),

gef. 248.1050 [M^+].

1-Indenon (29)



$\text{C}_9\text{H}_6\text{O}$ $M = 130.15 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von NBS (29.58 g, 166.2 mmol), AIBN (250 mg, 1.51 mmol) und 1-Indanon (19.97 g, 151.1 mmol) in Chloroform (200 ml) wurde 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in MBTE (200 ml) aufgenommen. Zu dieser Lösung wurde NEt_3 (46 g, 0.45 mol) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Wasser (4 x 100 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 ,

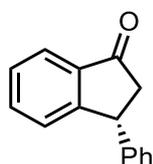
Hexan/MTBE = 10/1) gereinigt. Das Produkt **29** (10.0 g, 77.8 mmol, 51%) wurde als gelbes Öl erhalten.^[27]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.26$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.89$ (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[27]

(*R*)-3-Phenyl-1-indanon (**30a**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$ $M = 208.26 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Suspension von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (167 mg, 0.743 mmol) und (*R*)-DTBM-SEGPHOS (1.76 g, 1.49 mmol) in EtOH (40 ml) wurde 10 min bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Dann wurden $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (3.62 g, 29.7 mmol), AgPF_6 (752 mg, 2.97 mmol) und eine Lösung von Indenon **29** (1.93 g, 14.8 mmol) in EtOH (20 ml) zur Mischung gegeben. Anschließend wurde Wasser (6 ml) zugeben und die Mischung für 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden alle flüchtigen Komponenten im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM (40 ml) aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde über SiO_2 (5 cm) filtriert und der Filterkuchen mit MTBE (500 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 10/1) gereinigt. Das Produkt **30a** (1.69 g, 8.11 mmol, 55%, 88% ee) wurde als braunes Öl erhalten.^[19]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.20$.

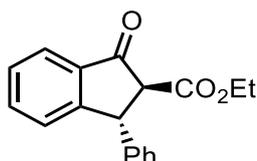
$[\alpha]_D^{20} = -72.28$ (c 0.26, DCM); -53.2 (c 0.97, CHCl_3).^[66]

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.71$ (dd, $J = 19.2$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 19.2$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.10–7.17 (m, 2H), 7.27–7.37 (m, 4H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[67]

Enantiomerenanalytik: GLC(Hydrodex β -6TBDM, 90°C, 2.5 K min⁻¹ bis 195°C, dann 18 min): $t_R(S)$ = 47.50 min, $t_R(R)$ = 48.20 min.

(2S,3R)-3-Phenyl-1-indanon-2-carbonsäureethylester (31a)



$C_{18}H_{16}O_3$ $M = 280.32 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Lösung von LiHMDS (7.5 ml, 9.8 mmol, 1.3 mol/l in THF) wurde bei -80°C zu einer Lösung von Phenylindanon **30a** (1.01 g, 4.85 mmol) in abs. Et₂O (50 ml) unter Rühren getropft. Die erhaltene Mischung wurde 2 h bei -80°C gerührt. Dann wurde Cyanameisensäureethylester (1.92 g, 19.4 mmol) zugegeben und die Mischung über 3.5 h auf 0°C aufgewärmt. Anschließend wurde die Mischung für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (40 ml) zugegeben und die Mischung 15 min stark gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 8/1) gereinigt. Das Produkt **31a** (1.23 g, 4.39 mmol, 91%) wurde als roter Feststoff und als Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 6/1 erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 8/1) = 0.24$.

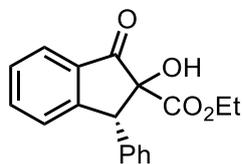
Smp.: 85–87°C; Lit.: 86–88°C.^[68]

$[\alpha]_D^{20} = -64.19$ (c 0.283, DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Ketoform: $\delta = 1.31$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.20–4.35 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.12–7.19 (m, 2H), 7.25–7.39 (m, 4H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm; Enolform: $\delta = 1.10$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.07–4.16 (m, 2H), 4.74 (s, 1H), 10.68 (s, 1H) ppm. Es konnten nicht alle Signale der Enolform identifiziert werden.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[68]

(3*R*)-2-Hydroxy-3-phenyl-1-indanon-2-carbonsäureethylester (33a)



$C_{18}H_{16}O_4$ $M = 296.32 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (75 mg, 0.20 mmol) und Oxoester **31a** (1.12 g, 4.00 mmol) in *i*PrOH (40 ml) wurde 18 h unter Luftatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 3/1) gereinigt. Alkohol **33a** (974 mg, 3.29 mmol, 82%) wurde als farbloses Öl und als Mischung zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1/2.3) erhalten.

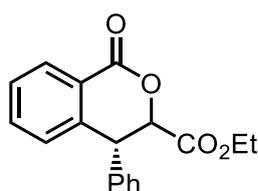
$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.21$.

$[\alpha]_D^{20} = +137.10$ (*c* 0.186, DCM).

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$), Diastereoisomer A: $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.52 (s, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.94–7.07 (m, 2H), 7.27–7.39 (m, 4H), 7.46–7.57 (m, 1H), 7.61–7.79 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm; Diastereoisomer B: $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.56–3.71 (m, 1H), 3.75–3.92 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H), 7.46–7.57 (m, 2H), 7.61–7.79 (m, 1H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

(*R,R*)- und (*3S,4R*)-4-Phenyl-1-isochromanon-3-carbonsäureethylester (32a)



$C_{18}H_{16}O_4$ $M = 296.32 \text{ g mol}^{-1}$

Synthese:

Eine Mischung von KCN (42 mg, 0.64 mmol) und Alkohol **33a** (951 mg, 3.21 mmol, *dr* A/B = 1/2.3) in Toluol (24 ml) wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 8/1) getrennt. Als erste Fraktion wurde *trans*-Isomer (*R,R*)-**32a** (512 mg, 1.76 mmol, 55%) als farbloser Feststoff erhalten. Als zweite Fraktion wurde *cis*-Isomer (3*S*,4*R*)-**32a** (212 mg, 0.715 mmol, 22%) als farbloser Feststoff erhalten.

Epimerisierung:

Eine Lösung von NaOTr (4.0 ml, 0.15 mmol, 0.0384 mol/l in abs. THF) wurde zu einer Lösung von *cis*-Isomer (3*S*,4*R*)-**32a** (90 mg, 0.30 mmol) in abs. THF (20 ml) gegeben und die erhaltene Mischung 15 h bei 50°C gerührt. Anschließend wurde eine gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (20 ml) hinzugegeben und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 8/1) gereinigt. Als erste Fraktion wurde *trans*-Isomer (*R,R*)-**32a** (51 mg, 0.17 mmol, 56%, 88% ee) als farbloser Feststoff erhalten. Als zweite Fraktion wurde *cis*-Isomer (3*S*,4*R*)-**32a** (15 mg, 0.051 mmol, 16%, 88% ee) als farbloser Feststoff erhalten.

trans-Isomer (*R,R*)-**32a**:

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 8/1) = 0.07$; $(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.21$.

Smp.: 121–122°C, Lit.: 120–122°C.^[19]

$[\alpha]_D^{20} = +137.10$ (*c* 0.186, DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.10$ (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.03–4.24 (m, 2H), 4.65 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.10–7.20 (m, 3H), 7.28–7.37 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

Enantiomerenanalytik: GLC(Hydrodex β -6TBDM, 140°C, 0.02 K min⁻¹ bis 160°C): $t_R(\text{S,S}) = 752.23$ min, $t_R(\text{R,R}) = 781.31$ min.

Es konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (siehe Kapitel 6).

cis-Isomer (3*S*,4*R*)-**32a**:

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 8/1) = 0.07$; $(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.14$.

Smp.: 135–136°C; 127–129°C.^[19]

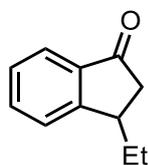
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +195.56$ (c 0.150, DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.06$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.97–4.19 (m, 2H), 4.64 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.07–7.16 (m, 2H), 7.22–7.29 (m, 4H), 7.47 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

Enantiomerenanalytik: GLC(Hydrodex β -6TBDM, 140°C, 0.02 K min⁻¹ bis 160°C):
 $t_{\text{R}}(3\text{S},4\text{R}) = 915.45$ min, $t_{\text{R}}(3\text{R},4\text{S}) = 935.38$ min.

3-Ethyl-1-indanon (30c)



C₁₁H₁₂O M = 160.11 g mol⁻¹

Eine Suspension von Triphenylphosphan (4.7 mg, 18 μ mol) und Cu(OTf)₂ (3.2 mg, 8.8 μ mol) in abs. Toluol (5 ml) wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Indenon **29** (57 mg, 0.44 mmol) hinzugegeben und die Mischung auf 10°C gekühlt. Dann wurde eine Lösung von Diethylzink (0.32 ml, 0.48 mmol, 1.5 mol/l in Toluol) hinzugegeben und die erhaltene Mischung wurde 3 h bei 10°C gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (5 ml) zur Reaktionslösung hinzugegeben und das Gemisch für weitere 20 min bei Raumtemperatur stark gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE = 8/1). Das Produkt **30c** (26 mg, 0.16 mmol, 37%) wurde als gelbes Öl isoliert.^[21]

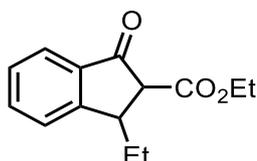
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 8/1) = 0.30$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.47–1.60 (m, 1H), 1.89–2.08 (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 19.1$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 19.1$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.18–3.44 (m, 1H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.60 (td, $J = 7.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[69]

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 90°C, 2 K min⁻¹ bis 150°C): $t_R = 25.02$ min, $t_R = 25.81$ min.

3-Ethyl-1-indanon-2-carbonsäureethylester (31c)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ $M = 232.14 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Lösung von Ethylindanon **30c** (400 mg, 2.50 mmol) in abs. THF (4 ml) wurde zu einer Mischung von NaH (280 mg, 60% in Mineralöl, 7.00 mmol) und Diethylcarbonat (591 mg, 5.00 mmol) in abs. THF (10 ml) getropft und die erhaltene Mischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde die Mischung mit MTBE (10 ml) verdünnt und unter Eiskühlung mit Salzsäure (10 ml, 2 mol/l) versetzt. Nach Separation der Phasen wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/MTBE = 9/1) wurde das Produkt **31c** (325 mg, 1.40 mmol, 56%) als braunes Öl erhalten. Die Enolform wurde nicht detektiert.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 9/1) = 0.16$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.98$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.59–1.65 (m, 1H), 2.03–2.08 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.67–3.71 (m, 1H), 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ = 11.43 (CH_3), 14.17 (CH_3), 27.66 (CH_2), 44.48 (CH), 59.90 (CH), 61.51 (CH_2), 124.34 (CH), 125.36 (CH), 127.91 (CH), 135.24 (C), 135.35 (CH), 157.06 (C), 169.40 (C), 199.14 (C) ppm.

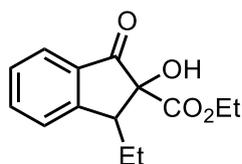
IR: $\tilde{\nu}$ = 2964 (w), 2933 (w), 2876 (w), 1737 (s), 1709 (vs), 1644 (s), 1606 (w), 1572 (m), 1463 (m), 1152 (m), 1097 (m), 1044 (m), 1021 (s), 757 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 232 (54) [M^+], 203 (36), 187 (42), 158 (75), 144 (18), 131 (100), 115 (37), 102 (34), 91 (31), 77 (24), 63 (6), 51 (17), 43 (5).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 232.1094 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3^+$).

gef. 232.1093 [M^+].

3-Ethyl-2-hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureethylester (**33c**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 248.14 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ (11 mg, 0.030 mmol) und Oxoester **31c** (147 mg, 0.592 mmol) in *i*PrOH (7 ml) wurde 16 h unter Luftatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 15/1) gereinigt. Alkohol **33c** (110 mg, 0.443 mmol, 75%) wurde als gelbes Öl und als Mischung zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 3/1) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 15/1) = 0.10$.

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3), Diastereoisomer A: δ = 1.05 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.63–1.80 (m, 1H), 2.02–2.22 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.04–4.22 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H) ppm; Diastereoisomer B: δ = 0.90 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 1.14 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.65–1.82 (m, 1H), 1.83–2.00 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 8.2 \text{ Hz}$, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 4.03 (s, 1H), 4.04–4.22 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.73 (t, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3), Diastereoisomer A: δ = 12.76 (CH_3), 13.84 (CH_3), 22.64 (CH_2), 51.72 (CH), 62.44 (CH_2), 85.61 (C), 124.39 (CH), 124.44 (CH), 127.92 (CH), 134.00 (C), 135.89 (CH), 154.83 (C), 170.62 (C), 200.89 (C) ppm; Diastereoisomer B: δ = 11.92 (CH_3), 13.88 (CH_3), 23.44 (CH_2), 48.96 (CH), 62.63 (CH_2), 82.13 (C), 124.80 (CH), 125.76 (CH), 128.02 (CH), 133.35 (C), 135.82 (CH), 156.81 (C), 172.11 (C), 200.89 (C) ppm.

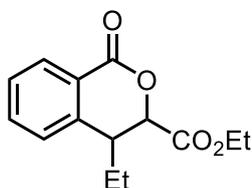
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3466 (br), 2972 (w), 2937 (w), 2880 (w), 1739 (vs), 1606 (m), 1464 (m), 1209 (m), 1187 (m), 1129 (m), 1093 (m), 927 (m), 912 (m), 753 (s), 729 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 248 (18) [M^+], 219 (76), 191 (74), 175 (50), 157 (20), 145 (98), 131 (100), 115 (38), 103 (28), 91 (56), 77 (34), 57 (14), 51 (15).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 248.1043 ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4^+$).

gef. 248.1038 [M^+].

4-Ethyl-1-isochromanon-3-carbonsäureethylester (**32c**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 248.14 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **33c** (110 mg, 0.443 mmol, dr A/B = 3/1) und KCN (2.9 mg, 0.045 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 6/1) gereinigt. Das Produkt **32c** (44 mg, 0.18 mmol, 41%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (dr A/B = 2/1) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 6/1) = 0.18$.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: δ = 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.71–1.78 (m, 1H), 1.86 (dt, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.12 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.97–4.12 (m, 2H), 5.05 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H) ppm; Diastereomer B: δ = 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.31

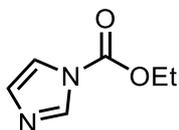
(t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.60–1.70 (m, 2H), 3.20 (ddd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.3$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 5.11 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 11.68$ (CH_3), 13.93 (CH_3), 28.26 (CH_2), 42.33 (CH), 61.99 (CH_2), 78.04 (CH), 124.46 (C), 127.88 (CH), 128.20 (CH), 130.10 (CH), 133.72 (CH), 140.11 (C), 163.50 (C), 169.81 (C) ppm; Diastereomer B: 11.35 (CH_3), 14.25 (CH_3), 22.91 (CH_2), 41.42 (CH), 61.92 (CH_2), 78.37 (CH), 124.34 (C), 127.70 (CH), 128.18 (CH), 130.66 (CH), 133.69 (CH), 141.67 (C), 163.75 (C), 167.60 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3073$ (w), 2963 (w), 2931 (w), 2876 (w), 1739 (m), 1709 (vs), 1652 (w), 1624 (w), 1604 (m), 1587 (w), 1571 (w), 1463 (m), 1152 (m), 1097 (m), 1037 (m), 959 (m), 757 (s) cm^{-1} .

HRMS (EI, 70 eV): Das M^+ -Signal wurde nicht gefunden.

Imidazol-1-carbonsäureethylester (53a)

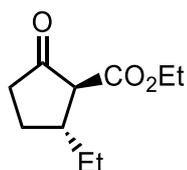


$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 140.14$ g mol^{-1}

Chlorameisensäureethylester (2.93 g, 27.0 mmol) wurde zu einer Lösung von Imidazol (3.75 g, 55.1 mmol) in abs. THF (50 ml) bei 0°C unter Rühren getropft und die erhaltene Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit MTBE (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nochmals filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Produkt **53a** (3.08 g, 22.0 mmol, 81%) als farbloses Öl erhalten.^[70]

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.43$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.02–7.06 (m, 1H), 7.39–7.45 (m, 1H), 8.13 (s, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[70]

trans-5-Ethyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (19b) $C_{10}H_{16}O_3$ $M = 184.24 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Suspension von Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (9 mg, 0.05 mmol) und PPh_3 (26 mg, 0.010 mmol) in abs. Toluol (10 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 2-Cyclopentenon (196 mg, 2.39 mmol) und $ZnEt_2$ (1.75 ml, 2.63 mmol, 1.5 mol/l in Toluol) bei -30°C zugegeben und die erhaltene Mischung 16 h bei dieser Temperatur gerührt. *N*-Acylimidazol **53a** (670 mg, 4.78 mmol) wurde zugegeben und die erhaltene Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (5 ml) zugegeben und die erhaltene Mischung weitere 30 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 15 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1) wurde das Produkt **19b** (177 mg, 961 μmol , 40%) als farbloses Öl erhalten.^[21]

 $R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.31$.

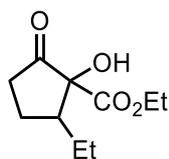
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39–1.53 (m, 2H), 1.54–1.70 (m, 1H), 2.16–2.27 (m, 1H), 2.27–2.42 (m, 2H), 2.42–2.58 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.67$ (CH_3), 14.27 (CH_3), 27.07 (CH_2), 27.81 (CH_2), 38.55 (CH_2), 43.17 (CH), 61.32 (CH), 61.86 (CH_2), 169.76 (C), 212.07 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2963$ (m), 2934 (w), 2879 (w), 1753 (s), 1722 (s), 1272 (m), 1252 (m), 1187 (m), 1132 (m), 1116 (m), 1033 (m) cm^{-1} .

HRMS (EI, 70 eV): ber. 185.1178 (für $C_{10}H_{17}O_3^+$),

gef. 185.1179 [M + H^+].

5-Ethyl-1-hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (20b)

$C_{10}H_{16}O_4$ $M = 200.23 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (11 mg, 0.030 mmol) und Ethylester **19b** (100 mg, 0.543 mmol) in HFIP (5 ml) wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1). Als erste Fraktion ($R_f = 0.23$) wurde Diastereoisomer **20b1** (32 mg, 0.16 mmol, 29%) als farbloses Öl erhalten. Als zweite Fraktion ($R_f = 0.12$) wurde Diastereoisomer **20b2** (41 mg, 0.20 mmol, 37%) als farbloses Öl erhalten.

Diastereoisomer 20b1:

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.12; 0.23.$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.90$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.39–1.51 (m, 1H), 1.56–1.68 (m, 1H), 1.67–1.79 (m, 1H), 2.13 (dddd, $J = 12.5$ Hz, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 19.2$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.42–2.49 (m, 1H), 2.51 (ddd, $J = 19.0$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.49 (s, 1H), 4.19–4.33 (m, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.95$ (CH_3), 14.22 (CH_3), 21.28 (CH_2), 25.71 (CH_2), 36.48 (CH_2), 47.02 (CH), 62.62 (CH_2), 80.71 (C), 172.73 (C), 212.71 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3477$ (br), 2964 (w), 2942 (w), 1756 (vs), 1724 (vs), 1464 (m), 1264 (s), 1247 (s), 1173 (s), 1037 (s), 831 (m) cm^{-1} .

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, $100^\circ C$, 1 K min^{-1} bis $150^\circ C$): $t_R = 21.45$ min, $t_R = 24.89$ min.

Diastereoisomer 20b2:

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.12.$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.22–1.36 (m, 4H), 1.58–1.70 (m, 1H), 1.72–1.87 (m, 1H), 2.06–2.22 (m, 2H), 2.36 (ddd, $J = 19.8$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J =$

Experimenteller Teil

9.3 Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 19.6$ Hz, $J = 9.4$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 4.16–4.32 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.94$ (CH_3), 14.22 (CH_3), 23.39 (CH_2), 23.42 (CH_2), 35.71 (CH_2), 49.34 (CH), 62.48 (CH_2), 84.02 (C), 170.40 (C), 214.21 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3485$ (br), 2964 (m), 1760 (vs), 1734 (vs), 1236 (s), 1182 (s), 1129 (m), 1080 (s), 1016 (m) cm^{-1} .

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 100°C , 1 K min^{-1} bis 150°C): $t_{\text{R}} = 27.88$ min, $t_{\text{R}} = 36.10$ min.

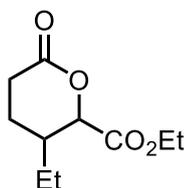
Isomergemisch **20b1** und **20b2**:

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 200 (63) [M^+], 154 (34), 144 (33), 127 (92), 126 (79), 116 (36), 98 (25), 88 (37), 84 (38), 70 (100), 69 (31), 55 (95), 49 (89), 41 (54).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 200.1043 (für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4^+$),

gef. 200.1042 [M^+].

3-Ethyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäureethylester (**21b**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 200.23\text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **20b** (718 mg, 3.59 mmol, $dr = 1/1.5$) und KCN (47 mg, 0.72 mmol) in Toluol (15 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1) gereinigt. Das Produkt **21b** (604 mg, 3.02 mmol, 84%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere ($dr\text{ A/B} = 1/1.2$) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.16$.

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 1.00$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.27–1.31 (m, 4H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.56–1.72 (m, 1H), 1.84–2.09 (m, 2H), 2.47–2.60 (m, 2H), 4.18–4.31 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.00$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H),

1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.40–1.52 (m, 1H), 1.56–1.72 (m, 2H), 1.84–2.09 (m, 2H), 2.47–2.60 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J = 18.6$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.18–4.31 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H) ppm.

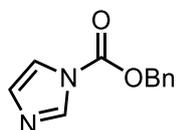
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 11.31$ (CH_3), 14.23 (CH_3), 22.14 (CH_2), 24.15 (CH_2), 27.44 (CH_2), 36.15 (CH), 62.03 (CH_2), 80.62 (CH), 169.71 (C), 170.24 (C) ppm; Diastereomer B: 11.71 (CH_3), 14.32 (CH_3), 22.75 (CH_2), 23.58 (CH_2), 28.85 (CH_2), 37.33 (CH), 61.82 (CH_2), 79.96 (C), 169.02 (C), 169.98 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2964$ (w), 2937 (w), 2879 (w), 1717 (vs), 1197 (s), 1136 (m), 1082 (m), 1023 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 200 (3) [M^+], 145 (23), 127 (100), 104 (24), 81 (28), 76 (26), 69 (21), 55 (33), 43 (19).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 200.1043 (für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4^+$),
gef. 200.1045 [M^+].

Imidazol-1-carbonsäurebenzylester (53b)

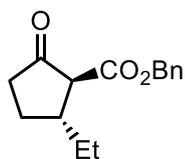


$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 202.21$ g mol^{-1}

Chlorameisensäurebenzylester (6.10 g, 35.8 mmol) wurde zu einer Lösung von Imidazol (4.97 g, 73.0 mmol) in abs. THF (50 ml) bei 0°C unter Rühren getropft und die erhaltene Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit MTBE (60 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nochmals filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Produkt **53b** (6.36 g, 31.5 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.^[71]

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.42$ (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.34–7.54 (m, 6H), 8.15 (s, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[71]

trans-5-Ethyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäurebenzylester (19c) $C_{15}H_{18}O_3$ $M = 246.31 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Suspension von $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$ (67 mg, 0.12 mmol) und PPh_3 (63 mg, 0.24 mmol) in abs. Et_2O (15 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 2-Cyclopentenon (980 mg, 11.9 mmol) und $ZnEt_2$ (12 ml, 18 mmol, 1.5 mol/l in Toluol) bei $-30^\circ C$ zugegeben und die erhaltene Mischung 19 h bei dieser Temperatur gerührt. *N*-Acylimidazol **53b** (3.13 mg, 15.5 mmol) wurde zugegeben und die erhaltene Mischung 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (10 ml) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 20 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/MTBE = 10/1) wurde das Produkt **19c** (906 mg, 3.68 mmol, 31%) als farbloses Öl erhalten.^[21]

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.15$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.92$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.40–1.51 (m, 2H), 1.52–1.63 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 1H), 2.31 (ddd, $J = 18.5$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.41 (ddd, $J = 18.7$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.47–2.57 (m, 1H), 2.88 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 7.28–7.38 (m, 5H) ppm.

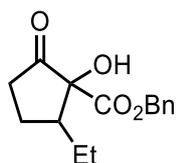
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 11.62$ (CH_3), 27.04 (CH_2), 27.76 (CH_2), 38.51 (CH_2), 43.18 (CH), 61.78 (CH), 67.02 (CH_2), 128.15 (2 x CH), 128.30 (CH), 128.60 (2 x CH), 135.76 (C), 169.58 (C), 211.70 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3066$ (w), 3034 (w), 2963 (w), 2933 (w), 2877 (w), 1753 (s), 1723 (vs), 1114 (m), 740 (m), 796 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 246 (6) [M^+], 218 (8), 127 (6), 112 (30), 92 (10), 91 (100), 83 (74), 65 (8), 55 (10), 41 (6).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 246.1250 (für $C_{15}H_{18}O_3^+$),

gef. 246.1247 [M^+].

5-Ethyl-1-hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäurebenzylester (20c)

$C_{15}H_{18}O_4$ $M = 262.31 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (33 mg, 0.088 mmol) und Benzylester **19c** (431 mg, 1.75 mmol) in HFIP (5 ml) wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1). Alkohol **20c** (376 mg, 1.43 mmol, 82%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1/1.2) erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.07; 0.14.$

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), δ = Diastereoisomer A: $\delta = 0.84$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.37–1.48 (m, 1H), 1.55–1.66 (m, 1H), 1.66–1.82 (m, 1H), 2.06–2.19 (m, 2H), 2.28–2.41 (m, 1H), 2.43–2.60 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 5.19 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.28–7.39 (m, 5H) ppm; Diastereoisomer B: $\delta = 0.95$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19–1.27 (m, 1H), 1.55–1.66 (m, 1H), 1.66–1.82 (m, 1H), 2.06–2.19 (m, 1H), 2.28–2.41 (m, 1H), 2.43–2.60 (m, 2H), 3.69 (s, 1H), 5.18 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.28–7.39 (m, 5H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereoisomer A: $\delta = 11.87$ (CH_3), 21.25 (CH_2), 25.68 (CH_2), 36.47 (CH_2), 47.05 (CH), 68.14 (CH_2), 80.87 (C), 128.38 (2 x CH), 128.71 (CH), 128.75 (2 x CH), 135.03 (C), 172.62 (C), 212.47 (C) ppm; Diastereoisomer B: $\delta = 11.92$ (CH_3), 23.36 (CH_2), 23.41 (CH_2), 35.70 (CH_2), 49.47 (CH), 68.14 (CH_2), 84.20 (C), 128.50 (2 x CH), 128.84 (2 x CH), 128.88 (CH), 134.67 (C), 170.33 (C), 214.01 (C) ppm.

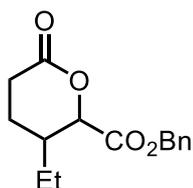
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3475$ (br), 2963 (w), 1756 (vs), 1729 (vs), 1456 (m), 1164 (s), 1128 (m), 1080 (m), 697 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 262 (10) [M^+], 206 (41), 171 (45), 143 (18), 115 (21), 97 (22), 92 (39), 91 (100), 55 (22).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 262.1200 (für $C_{15}H_{18}O_4^+$),

gef. 262.1194 [M^+].

3-Ethyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäurebenzylester (**21c**)



$C_{15}H_{18}O_4$ $M = 262.31 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **20c** (206 mg, 0.785 mmol, $dr = 1/1.2$) und KCN (5 mg, 0.08 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 3/1) gereinigt. Das Produkt **21c** (149 mg, 0.568 mmol, 72%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere ($dr A/B = 1.8/1$) erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.07$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.34–1.48 (m, 1H), 1.53–1.67 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 1H), 1.96–2.01 (m, 1H), 2.46–2.61 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 5H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 0.97$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.19–1.32 (m, 1H), 1.53–1.67 (m, 2H), 1.80–1.92 (m, 1H), 2.02–2.11 (m, 1H), 2.46–2.61 (m, 1H), 2.71 (ddd, $J = 18.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 5H) ppm.

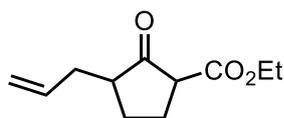
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 11.31$ (CH_3), 22.05 (CH_2), 24.11 (CH_2), 27.39 (CH_2), 36.16 (CH), 67.66 (CH_2), 80.53 (CH), 128.58 (CH), 128.83 (4 x CH), 135.08 (C), 169.62 (C), 170.12 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 11.71$ (CH_3), 22.71 (CH_2), 23.51 (CH_2), 28.83 (CH_2), 37.42 (CH), 67.57 (CH_2), 79.92 (CH), 128.70 (CH), 128.82 (4 x CH), 134.99 (C), 168.93 (C), 169.89 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2964$ (w), 2932 (w), 2879 (w), 1743 (vs), 1183 (m), 1164 (m), 1077 (m), 909 (m), 727 (vs), 697 (s) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 262 (33) [M^+], 145 (18), 128 (13), 127 (57), 91 (100), 81 (27), 55 (32), 43 (14).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 262.1200 (für $C_{15}H_{18}O_4^+$),

gef. 262.1196 [M^+].

3-Allyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (19g)

$C_{11}H_{16}O_3$ $M = 196.25 \text{ g mol}^{-1}$

Oxoester **19a** (2.00 g, 12.8 mmol) wurde zu einer Suspension von NaH (564 mg, 60% in Mineralöl, 14.1 mmol) in abs. THF (20 ml) über 20 min bei 0°C getropft und die erhaltene Mischung weitere 10 min gerührt. Zu dieser Mischung wurde *n*BuLi (5.1 ml, 12.8 mmol, 2.5 mol/l in Hexan) über 10 min bei –70°C getropft und die erhaltene Mischung weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde Allylbromid (1.55 g, 12.8 mmol) zugegeben, das Kühlmittel entfernt und die erhaltene Mischung 24 h gerührt. Anschließend wurde gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (10 ml) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 20 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 10/1) gereinigt. Das Produkt **19g** (392 mg, 2.00 mmol, 16%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1.5/1) erhalten.^[26]

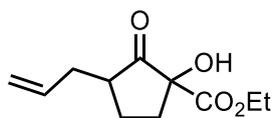
$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.21$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 1.26$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.43–1.57 (m, 1H), 2.04–2.37 (m, 5H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.04–4.25 (m, 2H), 5.01 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.25$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.80–1.91 (m, 1H), 2.04–2.37 (m, 5H), 2.42–2.54 (m, 1H), 3.21–3.26 (m, 1H), 4.04–4.25 (m, 2H), 5.01 (dd, $J = 10.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.73 (ddt, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 14.26$ (CH_3), 25.17 (CH_2), 26.85 (CH_2), 33.83 (CH_2), 48.92 (CH), 55.15 (CH), 61.42 (CH_2), 116.98 (CH_2), 135.34 (CH), 169.56 (C), 212.38 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 14.26$ (CH_3), 25.13 (CH_2), 27.04 (CH_2), 34.25 (CH_2), 48.40 (CH), 54.32 (CH), 61.42 (CH_2), 116.87 (CH_2), 135.55 (CH), 169.40 (C), 213.08 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[26]

3-Allyl-1-hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (20g)



$C_{11}H_{16}O_4$ $M = 212.25 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (30 mg, 0.081 mmol) und Oxoester **19g** (318 mg, 1.62 mmol) in *i*PrOH (5 ml) wurde unter einer Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 7/1) gereinigt. Alkohol **20g** (169 mg, 0.796 mmol, 49%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1/1.4) erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 7/1) = 0.10$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 1.28$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.72–1.91 (m, 1H), 1.96–2.05 (m, 1H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.34–2.45 (m, 1H), 2.46–2.61 (m, 2H), 3.80 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.03–5.13 (m, 2H), 5.72–5.82 (m, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.28$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.72–1.91 (m, 1H), 2.11 (dddd, $J = 11.1$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.8$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H), 2.15–2.30 (m, 2H), 2.34–2.45 (m, 1H), 2.46–2.61 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.03–5.13 (m, 2H), 5.63–5.85 (m, 1H) ppm.

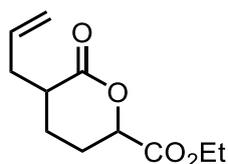
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 14.16$ (CH_3), 24.56 (CH_2), 33.25 (CH_2), 34.55 (CH_2), 46.58 (CH), 62.65 (CH_2), 80.22 (C), 116.93 (CH_2), 135.24 (CH), 171.73 (C), 214.40 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 14.16$ (C), 25.04 (CH_2), 33.07 (CH_2), 34.28 (CH_2), 47.36 (CH), 62.61 (CH_2), 80.00 (C), 117.04 (CH_2), 135.29 (CH), 171.84 (C), 213.45 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3477$ (br), 3079 (w), 2980 (w), 1754 (vs), 1727 (vs), 1264 (m), 1016 (m), 916 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 212 (4) [M^+], 139 (28), 137 (23), 116 (19), 88 (26), 82 (31), 68 (54), 67 (99), 55 (67), 43 (63), 41 (100).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 212.1043 (für $C_{11}H_{16}O_4^+$),

gef. 212.1042 [M^+].

5-Allyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäureethylester (21g)

$C_{11}H_{16}O_4$ $M = 212.25 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **20g** (87 mg, 0.41 mmol, $dr = 1/1.4$) und KCN (5 mg, 0.08 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1) gereinigt. Das Produkt **21g** (56 mg, 0.26 mmol, 63%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere ($dr A/B = 1/1.2$) erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.10$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.52–1.70 (m, 1H), 1.90–2.05 (m, 1H), 2.07–2.28 (m, 2H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.49–2.72 (m, 2H), 4.19–4.32 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.05–5.12 (m, 2H), 5.68–5.85 (m, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.30$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.52–1.70 (m, 1H), 1.90–2.05 (m, 1H), 2.07–2.28 (m, 2H), 2.32–2.41 (m, 1H), 2.49–2.72 (m, 2H), 4.19–4.32 (m, 2H), 4.92 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.05–5.12 (m, 2H), 5.68–5.85 (m, 1H) ppm.

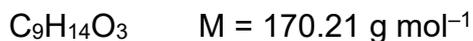
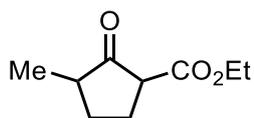
$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$), Diastereomer A: $\delta = 14.25$ (CH_3), 23.34 (CH_2), 24.87 (CH_2), 36.19 (CH_2), 39.62 (CH), 62.03 (CH_2), 77.07 (CH), 118.11 (CH_2), 134.84 (CH), 169.79 (C), 171.75 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 14.28$ (CH_3), 22.62 (CH_2), 25.11 (CH_2), 35.77 (CH_2), 39.89 (CH), 62.07 (CH_2), 76.53 (CH), 117.76 (CH_2), 135.00 (CH), 169.96 (C), 171.75 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3079$ (w), 2980 (w), 2940 (w), 1736 (vs), 1200 (m), 1104 (s), 916 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 212 (55) [M^+], 191 (10), 88 (7), 86 (41), 84 (73), 51 (31), 49 (100), 47 (19).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 212.1043 (für $C_{11}H_{16}O_4^+$),

gef. 212.1038 [M^+].

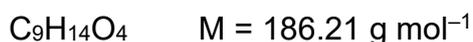
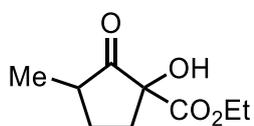
3-Methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (19f)

Oxoester **19a** (1.00 g, 6.40 mmol) wurde zu einer Suspension von NaH (256 mg, 60% in Mineralöl, 6.40 mmol) in abs. THF (5 ml) über 15 min bei 0°C getropft und die erhaltene Mischung weitere 10 min gerührt. Zu dieser Mischung wurde *n*BuLi (2.6 ml, 6.5 mmol, 2.5 mol/l in Hexan) über 10 min bei –80°C getropft und die erhaltene Mischung weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Iodmethan (909 mg, 6.40 mmol) in abs. THF (5 ml) zugegeben, das Kühlmittel entfernt und die erhaltene Mischung 20 h gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung (5 ml) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (2 x 20 ml) extrahiert und anschließend wurden die vereinten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 8/1) gereinigt. Das Produkt **19f** (388 mg, 2.28 mmol, 36%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1/1.6) erhalten.^[26]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 8/1) = 0.21$.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Diastereomer A: $\delta = 1.14$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.70–1.86 (m, 1H), 2.03–2.44 (m, 4H), 3.26 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.14–4.24 (m, 2H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.12$ (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.38–1.48 (m, 1H), 2.03–2.44 (m, 4H), 3.12 (dd, $J = 10.9$ Hz, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.14–4.24 (m, 2H) ppm.

Eine Vollanalytik liegt nicht vor.

1-Hydroxy-3-methyl-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (20f)

Eine Mischung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (35 mg, 0.094 mmol) und Oxoester **19f** (320 mg, 1.88 mmol) in *i*PrOH (10 ml) wurde unter Sauerstoffatmosphäre (Ballon) 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 4/1) gereinigt. Alkohol **20f** (288 mg, 1.55 mmol, 82%) wurde als farbloses Öl und als ein Gemisch zweier Diastereoisomere (*dr* A/B = 1/1.5) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 4/1) = 0.14; 0.21$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 1.19$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.66–1.81 (m, 1H), 2.00 (ddd, $J = 13.7$ Hz, $J = 11.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.23–2.32 (m, 1H), 2.35–2.56 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 4.20–4.28 (m, 2H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.19$ (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.66–1.81 (m, 1H), 2.11 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.23–2.32 (m, 1H), 2.35–2.56 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 4.20–4.28 (m, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), Diastereomer A: $\delta = 14.17$ (CH_3), 15.06 (CH_3), 27.14 (CH_2), 33.40 (CH_2), 41.88 (CH), 62.68 (CH_2), 80.04 (C), 171.98 (C), 215.68 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 14.21$ (CH_3), 14.60 (CH_3), 27.86 (CH_2), 33.12 (CH_2), 42.92 (CH), 62.63 (CH_2), 79.76 (C), 172.02 (C), 214.55 (C) ppm.

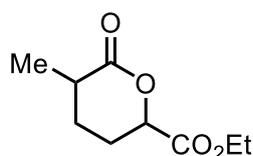
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3476$ (br), 2974 (w), 2937 (w), 2877 (w), 1756 (vs), 1727 (vs), 1256 (m), 1164 (m) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 186 (1) [M^+], 185 (21), 86 (15), 84 (28), 51 (25), 49 (100), 47 (12).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 186.0887 (für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4^+$),

gef. 186.0881 [M^+].

5-Methyl-6-oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäureethylester (**21f**)



$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4$ $M = 186.21 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Alkohol **20f** (103 mg, 0.553 mmol, *dr* = 1/1.5) und KCN (7 mg, 0.1 mmol) in Toluol (15 ml) wurde 14 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 1/1) gereinigt. Das Produkt **21f** (76 mg, 0.41 mmol, 74%) wurde als gelbes Öl und als ein Gemisch zweier Diastereomere (*dr* A/B = 1/1.4) erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 1/1) = 0.20$.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃), Diastereomer A: $\delta = 1.25\text{--}1.34$ (m, 6H), 1.44–1.65 (m, 1H), 1.93–2.31 (m, 3H), 2.46–2.68 (m, 1H), 4.09–4.34 (m, 2H), 4.87 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H) ppm; Diastereomer B: $\delta = 1.25\text{--}1.34$ (m, 6H), 1.44–1.65 (m, 1H), 1.93–2.31 (m, 3H), 2.46–2.68 (m, 1H), 4.09–4.34 (m, 2H), 4.92 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃), Diastereomer A: $\delta = 14.18$ (CH₃), 17.53 (CH₃), 24.80 (CH₂), 26.58 (CH₂), 35.11 (CH), 61.93 (CH₂), 77.14 (CH), 169.82 (C), 172.98 (C) ppm; Diastereomer B: $\delta = 14.21$ (CH₃), 16.96 (CH₃), 25.11 (CH₂), 25.58 (CH₂), 35.25 (CH), 61.95 (CH₂), 76.54 (CH), 169.94 (C), 173.05 (C) ppm.

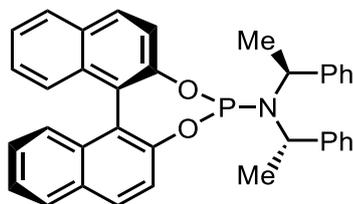
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2973$ (w), 2939 (w), 2877 (w), 1736 (vs), 1110 (s), 1093 (m), 1020 (m) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 186 (5) [M⁺], 113 (100), 86 (12), 85 (39), 84 (17), 67 (9), 57 (13), 49 (24).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 186.0887 (für C₉H₁₄O₄⁺),

gef. 186.0882 [M⁺].

(*R*_a,*S*,*S*)-1,1'-Binaphthalin-2,2'-dioxy[bis(1-phenylethylamino)]phosphan (54**)**



C₃₆H₃₀NO₂P M = 539.61 g mol⁻¹

NEt₃ (4.9 ml, 3.6 g, 36 mmol) wurde zu einer Lösung von PCl₃ (959 mg, 6.98 mmol) in abs. DCM (80 ml) bei -10°C getropft und die erhaltene Mischung 20 min gerührt.

Anschließend wurde Bis[(S)-1-phenylethyl]amin (1.57 g, 6.97 mmol) hinzugegeben, das Kühlmittel wurde entfernt und die erhaltene Mischung 4 h gerührt. Dann wurde (S)-Binol (2.00 g, 6.99 mmol) zugegeben und die erhaltene Mischung 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 12/1) gereinigt. Phosphoramidit **54** (3.05 g, 5.65 mmol, 80%) wurde als farbloser Schaum erhalten.^[22]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 12/1) = 0.36$.

$[\alpha]_D^{20} = -413.68$ (c 0.307, DCM); Lit.: -456 (c 0.79, CHCl₃).^[72]

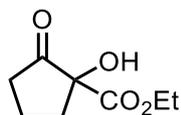
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.73$ (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 4.39–4.66 (m, 2H), 7.04–7.16 (m, 10H), 7.17–7.33 (m, 3H), 7.36–7.42 (m, 3H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H) ppm.

³¹P{¹H}-NMR (202 MHz, CDCl₃): $\delta = 145.43$ ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[72]

5.2.2 Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.3

1-Hydroxy-2-oxocyclopentan-1-carbonsäureethylester (20a)



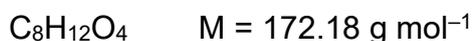
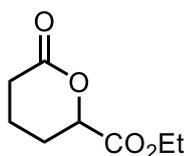
C₈H₁₂O₄ M = 172.18 g mol⁻¹

Eine Mischung von CeCl₃ · 7 H₂O (597 mg, 1.60 mmol) und Oxoester **19a** (5.35 g, 34.3 mmol) in *i*PrOH (20 ml) wurde 19 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 2.5/1) gereinigt. Das Produkt **20a** (2.61 g, 15.2 mmol, 44%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 2.5/1) = 0.17$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.28$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.98–2.19 (m, 3H), 2.36–2.56 (m, 3H), 3.67 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[17]

6-Oxotetrahydro-2H-pyran-2-carbonsäureethylester (21a)

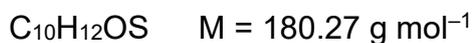
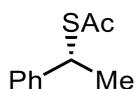
Zu einer Lösung von Alkohol **20a** (100 mg, 0.581 mmol) in Toluol (15 ml) wurde eine Lösung von Natriumhexadecanthiolat (3.0 ml, 0.18 mmol, 0.060 mol/l in THF) in drei gleich großen Portionen zugegeben ($t = 0 \text{ h}$; 2 h; 4 h). Die Mischung wurde insgesamt 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 1/2). Das Produkt **21a** (68 mg, 0.39 mmol, 67%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 1/2) = 0.20$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.29$ (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.81–1.92 (m, 2H), 1.95–2.21 (m, 2H), 2.48–2.69 (m, 2H), 4.18–4.31 (m, 2H), 4.93 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[18]

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 70°C, 2 K min⁻¹ bis 170°C, dann 10 K min⁻¹ bis 200°C): $t_R = 50.12 \text{ min}$, $t_R = 50.86 \text{ min}$.

(R)-S-Acetyl-1-phenylethanthiol (62)

DIAD (2.45 g, 12.1 mmol) wurde zu einer Lösung von PPh_3 (3.18 g, 12.1 mmol) in abs. THF (22 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von (S)-1-Phenylethanol (740 mg, 6.06 mmol) und Thioessigsäure (969 mg, 12.7 mmol) in abs. THF (15 ml) zugegeben und die erhaltene Mischung 1 h bei 0°C und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (4 x 100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum

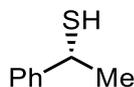
auf ein Volumen von etwa 5 ml eingengt und mit Hexan (5 ml) vermischt. Die erhaltene Suspension wurde über Celite (5 cm) filtriert und der Filterkuchen mit Hexan (20 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum auf ein Volumen von etwa (5 ml) eingengt und über Kieselgel filtriert (5 cm) und der Filterkuchen mit Hexan (20 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 100/1) gereinigt. Es wurde eine Fraktion mit 2 Komponenten (365 mg, 5.2/1 nach ¹H-NMR) als farbloses Öl erhalten. Diese enthielt das Produkt **62** (311 g, 1.72 mmol, 28%) und vermutlich *O*-Acetyl-1-phenylethanol (54 mg, 0.33 mmol, 5%).^[29]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 100/1) = 0.18; 0.07.$

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): Produkt: $\delta = 1.66$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H) ppm; Nebenprodukt: $\delta = 1.65$ (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H), 6.51 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.27–7.39 (m, 5H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[29]

(*R*)-1-Phenylethanthiol (**64**)



C₈H₁₀S M = 138.23 g mol⁻¹

Eine Lösung von Thioester **62** (311 g, 1.72 mmol) und *O*-Acetyl-1-phenylethanol (54 mg, 0.33 mmol) in abs. Et₂O (8 ml) wurde zu einer Suspension von LAH (86 mg, 2.27 mmol) in abs. Et₂O (7 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Kühlmittel entfernt und die Mischung weitere 60 min gerührt. Das Gemisch wurde bei 0°C mit Salzsäure (10 ml, 2 mol/l) tropfenweise versetzt und dann mit Wasser (10 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (15 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 70/1) gereinigt. Thiol **64** (150 mg, 1.09 mmol, 63%) wurde als farbloses Öl erhalten.^[29]

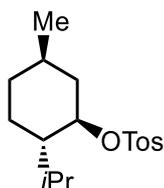
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 70/1) = 0.22.$

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +79.37$ (*c* 0.105, EtOH); Lit. (*R*-Isomer): $[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -84.9$ (*c* 1.19, EtOH).^[29]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.68$ (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.00 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.24 (qd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.20–7.28 (m, 1H), 7.29–7.41 (m, 4H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[29]

(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methyl-1-tosyloxycyclohexan (**66**)



C₁₇H₂₆O₃S M = 310.45 g mol⁻¹

Zu einer Mischung von (–)-Menthol (5.00 g, 32.0 mmol), *p*TosCl (6.41 g, 33.6 mmol) und DMAP (195 mg, 1.60 mmol) in abs. DCM (25 ml) wurde Pyridin (5.2 ml, 5.1 g, 64 mmol) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 22 h gerührt. Dann wurden nochmals *p*TosCl (3.05 g, 16.0 mmol) und Pyridin (1.3 ml, 1.27 g, 16.1 mmol) zugegeben und die Mischung weitere 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit Wasser (25 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit wässriger CuSO₄-Lösung (20 ml, 10%) und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 10/1) gereinigt. Tosylat **66** (4.06 g, 13.1 mmol, 41%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[30]

R_f(SiO₂, Hexan/MTBE = 10/1) = 0.25.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -66.04$ (*c* 0.106, DCM); Lit.: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -53.8$ (*c* 1.1, EtOH).^[30]

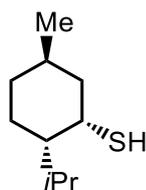
Smp.: 93–94°C; Lit.: 96–97°C.^[30]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.54$ (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.78–0.85 (m, 1H) 0.83 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92–1.03 (m, 1H), 1.12–1.23 (m, 1H), 1.32–1.48 (m, 2H), 1.60–1.73 (m, 2H), 1.90 (pd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.10–2.20 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 4.41 (td, *J* = 10.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.44$ (CH_3), 20.97 (CH_3), 21.72 (CH), 21.99 (CH_3), 23.18 (CH_2), 25.66 (CH), 31.82 (CH), 33.96 (CH_2), 42.15 (CH_2), 47.78 (CH), 83.81 (CH), 127.82 (2 x CH), 129.78 (2 x CH), 135.10 (C), 144.41 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[30]

(1*S*,2*S*,5*R*)-2-Isopropyl-5-methylcyclohexanthiol (**67**)



$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{S}$ $M = 172.33 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Tosylmenthol **66** (3.52 g, 11.3 mmol) und Thioharnstoff (1.73 g, 22.7 mmol) in *i*PrOH (35 ml) wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt und mit Natronlauge (35 ml, 18 mmol, 0.5 mol/l) versetzt. Dann wurde für weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Bei 0°C wurde Salzsäure (20 ml, 1 mol/l) hinzugegeben und die erhaltene wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 50/1) gereinigt. Thiol **67** (376 mg, 2.18 mmol, 19%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.^[31]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 50/1) = 0.43$.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +71.18$ (c 0.096, CHCl_3); Lit.: +53.9 (c 1.85, CHCl_3).^[73]

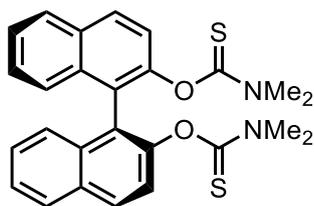
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.87$ (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98–1.07 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.26–1.33 (m, 1H), 1.39 (ddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 11.9$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 1.44–1.55 (m, 1H), 1.65–1.75 (m, 2H), 1.76–1.83 (m, 1H), 1.84–1.91 (m, 1H), 3.47–3.52 (m, 1H) ppm.

Das Signal der SH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.55$ (CH_3), 21.03 (CH_3), 22.31 (CH_3), 24.38 (CH_2), 26.14 (CH), 30.52 (CH_2), 35.51 (CH), 40.39 (CH_2), 44.28 (CH), 48.49 (CH) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[31]

(S)-1,1'-Bi[2-O-(N,N-dimethylthiocarbamoyl)naphthol] (70)



NaH (620 mg, 60% in Paraffinöl, 15.5 mmol) wurde zu einer Lösung von (S)-BINOL (1.85 g, 6.46 mmol) in abs DMF (15 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 10 min gerührt. Anschließend wurde *N,N*-Dimethylthiocarbamoylchlorid (1.84 g, 14.9 mmol) zugegeben und die erhaltene Mischung 22 h bei 100°C gerührt. Die abgekühlte Mischung wurde in Kalilauge (60 ml, 1%) gegeben und der entstandene Niederschlag filtriert und mit Wasser (20 ml) gewaschen. Der Filtrerrückstand wurde in DCM (150 ml) aufgenommen und die erhaltene organische Phase mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1) gereinigt. Thiourethan **70** (2.33 g, 5.06 mmol, 78%) wurde als farbloses Harz erhalten.^[32]

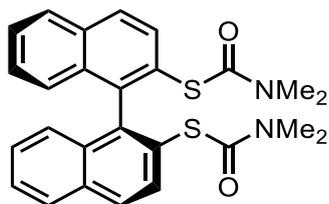
$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.17$.

$[\alpha]^{20}_D = -32.14$ (c 0.112, DCM); Lit. (*R*-Isomer): +87.36 (c 0.33, $CHCl_3$).^[32]

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.51$ (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 7.28–7.36 (m, 2H), 7.40–7.52 (m, 4H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[32]

(S)-1,1'-Bi[2-S-(N,N-dimethylcarbamoyl)thionaphthol] (72)



Thiourethan **70** (1.13 g, 2.45 mmol) wurde im evakuierten Schlenkrohr 3 h bei 260°C gelagert. Das abgekühlte Öl wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 1/2) gereinigt. Thiourethan **72** (625 mg, 1.36 mmol, 56%) wurde als braunes Öl erhalten.^[32]

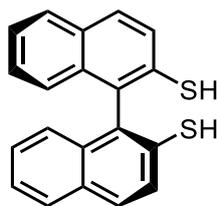
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 1/2) = 0.15$.

$[\alpha]_D^{20} = -18.26$ (c 0.146, DCM); Lit. (*R*-Isomer): +93.8 (c 0.06, CHCl₃).^[32]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.76$ (s, 12H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18–7.25 (m, 2H), 7.41–7.48 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[32]

(*S*)-1,1'-Bi[2-thionaphthol] (**71**)



C₂₀H₁₄S₂ M = 318.45 g mol⁻¹

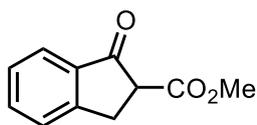
Eine Lösung von Thiourethan **72** (559 mg, 1.21 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (278 mg, 7.26 mmol) in abs. THF (20 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde unter Eiskühlung mit Salzsäure (20 ml, 2 mol/l) gequenchet. Anschließend wurde mit MTBE (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 30/1) gereinigt. Dithiol **71** (309 mg, 0.970 mmol, 80%) wurde als gelbes Harz erhalten.^[33]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 30/1) = 0.30$.

$[\alpha]_D^{20} = +62.22$ (c 0.150, DCM); Lit. (*R*-Isomer): -102.7 (c 1.0, CHCl₃).^[74]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.27$ (s, 2H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.89 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, 4H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[33]

1-Indanon-2-carbonsäuremethylester (31d) $C_{11}H_{10}O_3$ $M = 190.20 \text{ g mol}^{-1}$

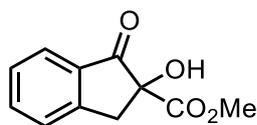
Eine Lösung von Indanon (2.64 g, 20.0 mmol) in abs. THF (20 ml) wurde zu einer Mischung von NaH (1.60 g, 60% in Mineralöl, 40.0 mmol) und Dimethylcarbonat (8.4 ml, 9.0 g, 0.10 mol) in abs. THF (50 ml) getropft und die erhaltene Mischung 5 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde unter Eiskühlung mit Salzsäure (70 ml, 1 mol/l) gequencht. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 x 70 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, anschließend über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1) wurde das Produkt **31d** (2.96 g, 15.6 mmol, 78%) als roter Feststoff erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 6/1 vor.

 $R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/1) = 0.30.$ **Smp.:** 57–59°C; Lit.: 58–60°C.^[75]

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$), Ketoform: $\delta = 3.36$ (dd, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.55 (dd, $J = 17.3 \text{ Hz}$, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.3 \text{ Hz}$, $J = 4.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.78 (s, 3H), 7.38 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.61 (td, $J = 7.4 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H) ppm; Enolform: $\delta = 3.50$ (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.45 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 10.34 (s, 1H) ppm. Es konnten nicht alle Signale der Enolform identifiziert werden.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (126 MHz, $CDCl_3$), Ketoform: $\delta = 30.39$ (CH_2), 52.80 (CH), 53.25 (CH_3), 124.78 (CH), 126.64 (CH), 127.91 (CH), 135.35 (C), 135.52 (CH), 153.66 (C), 169.64 (C), 199.44 (C) ppm; Enolform: $\delta = 32.63$ (CH_2), 51.26 (CH_3), 102.29 (C), 120.84 (CH), 124.82 (CH), 126.92 (CH), 129.49 (CH), 136.98 (C), 143.32 (C), 153.66 (C), 169.64 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[75]

2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäuremethylester (33d)

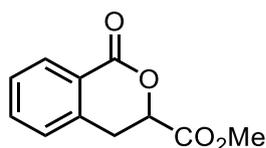
$C_{11}H_{10}O_4$ $M = 206.20 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (98 mg, 0.26 mmol) und Methylester **31d** (1.00 g, 5.26 mmol) in *i*PrOH (10 ml) wurde 16 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 10/1). Das Produkt **33d** (886 mg, 4.30 mmol, 82%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.15$.

$^1H\text{-NMR}$ (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.25$ (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 7.38–7.45 (m, 1H), 7.47–7.49 (m, 1H), 7.67 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.801 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[76]

1-Isochromanon-3-carbonsäuremethylester (32d)

$C_{11}H_{10}O_4$ $M = 206.20 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von KCN (16 mg, 0.24 mmol) und Alkohol **33d** (500 mg, 2.42 mmol) in Toluol (5 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1). Das Produkt **32d** (359 mg, 1.74 mmol, 72%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.13$.

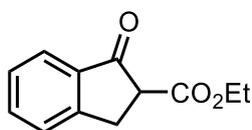
Smp.: 83–85°C; **Lit.:** 91–92°C.^[77]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.30 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 5.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[77]

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 80°C, 0.3 K min⁻¹ bis 150°C): *t*_R = 156.39 min, *t*_R = 178.81 min.

1-Indanon-2-carbonsäureethylester (**31b**)



C₁₂H₁₂O₃ M = 204.23 g mol⁻¹

Eine Lösung von Indanon (660 mg, 4.99 mmol) in abs. THF (5 ml) wurde zu einer Mischung von NaH (400 mg, 60% in Mineralöl, 10.0 mmol) und Diethylcarbonat (3.0 ml, 2.9 g, 25 mmol) in abs. THF (12 ml) zugetropft und die erhaltene Mischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde unter Eiskühlung mit Salzsäure (50 ml, 1 mol/l) gequenchet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, anschließend über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO₂, Hexan/MTBE = 6/1) wurde das Produkt **31b** (808 mg, 3.95 mmol, 79%) als gelbes Öl erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 10/1 vor.

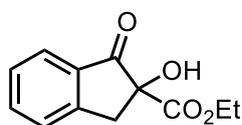
*R*_f(SiO₂, Hexan/MTBE = 6/1) = 0.31.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃), Ketoform: δ = 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.37 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm; Enolform: δ = 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.52 (s, 2H), 4.31 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 10.44 (s, 1H) ppm. Es konnten nicht alle Signale der Enolform identifiziert werden.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (75 MHz, CDCl_3), Ketoform: $\delta = 14.34$ (CH_3), 30.42 (CH_2), 53.46 (CH), 61.90 (CH_2), 124.82 (CH), 126.68 (CH), 127.93 (CH), 135.40 (C), 135.54 (CH), 153.77 (C), 169.27 (C), 199.74 (C) ppm; Enolform: $\delta = 14.61$ (CH_3), 32.69 (CH_2), 120.83 (CH), 126.93 (CH), 129.45 (CH) ppm. Es konnten nicht alle Signale der Enolform identifiziert werden.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[78]

2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureethylester (**33b**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ $M = 220.22 \text{ g mol}^{-1}$

Racemische Methode:

Eine Mischung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{ H}_2\text{O}$ (31 mg, 0.083 mmol) und Ethylester **31b** (342 mg, 1.67 mmol) in *i*PrOH (4 ml) wurde 20 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 3/1) gereinigt. Das Produkt **33b** (300 mg, 1.36 mmol, 81%) wurde als gelbes Öl erhalten.

Asymmetrische Methode:

Eine Mischung von (*R*)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-diylhydrogenphosphat (35 mg, 0.10 mmol) und Nitrosobenzol (321 mg, 3.00 mmol) in abs. Toluol (4 ml) wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurde Oxoester **31b** (204 mg, 0.999 mmol) hinzugegeben und die Mischung 18 h bei 0°C gerührt. Dann wurde gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (20 ml) hinzugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 5/1) gereinigt. Alkohol **33b** (35 mg, 0.16 mmol, 16%, 54% ee) wurde als braunes Öl erhalten.^[20]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.24$.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.25 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.15–4.26 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 7.6 Hz, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

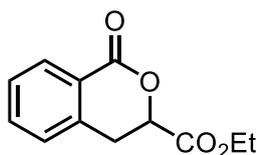
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

¹³C{¹H}-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.10 (CH₃), 39.41 (CH₂), 62.95 (CH₂), 80.42 (C), 125.43 (CH), 126.59 (CH), 128.26 (CH), 133.71 (C), 136.27 (CH), 152.42 (C), 171.61 (C), 201.10 (C) ppm.

Die Spektren stimmen mit denen der Literatur überein.^[79]

Enantiomerenanalytik: GLC(Hydrodex β-6TBDM, 50°C, 0.5 K min⁻¹ bis 200°C): t_R = 207.50 min, t_R = 209.78 min.

1-Isochromanon-3-carbonsäureethylester (**32b**)



C₁₂H₁₂O₄ M = 220.22 g mol⁻¹

Eine Mischung von Alkohol **33b** (208 mg, 0.945 mmol) und KCN (8 mg, 0.01 mmol) in Toluol (15 ml) wurde 21 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE = 2/1). Das Produkt **32b** (208 mg, 0.945 mmol, 100%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f(SiO₂, Hexan/MTBE = 2/1) = 0.19.

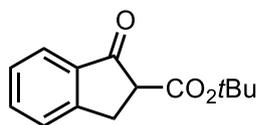
Smp.: 89–91°C; Lit.: 86–88°C.^[18]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.26 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.04–4.25 (m, 2H), 5.13 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[18]

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 70°C, 2.5 K min⁻¹ bis 195°C): t_R = 50.80 min, t_R = 51.52 min.

1-Indanon-2-carbonsäure-*tert*-butylester (31e)



C₁₄H₁₆O₃ M = 232.28 g mol⁻¹

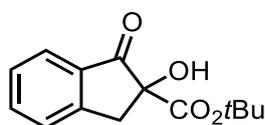
Eine Lösung von Indanon (2.00 g, 15.1 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde zu einer Mischung von NaH (1.21 g, 60% in Mineralöl, 30.2 mmol) in abs. THF (60 ml) getropft und die erhaltene Mischung auf 67°C erwärmt. Dazu wurde eine Lösung von *N*-Boc-Pyrrol (3.54 g, 21.1 mmol) in abs. THF (7 ml) langsam zugetropft und die erhaltene Mischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde unter Eiskühlung mit wässriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung (30 ml) gequenchet. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit MTBE (3 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/MTBE = 18/1) gereinigt und das Produkt **31e** (766 mg, 3.30 mmol, 22%) wurde als braunes Öl erhalten. Die Enolform ist nicht detektiert worden.^[34]

R_f(SiO₂, Hexan/MTBE = 18/1) = 0.16.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.49 (s, 9H), 3.33 (dd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.44–3.57 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[80]

2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäure-*tert*-butylester (33e)



C₁₄H₁₆O₄ M = 248.28 g mol⁻¹

Eine Mischung von $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (61 mg, 0.16 mmol) und Oxoester **31e** (756 mg, 3.25 mmol) in *i*PrOH (10 ml) wurde 16 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 3/1). Das Produkt **33e** (601 mg, 2.42 mmol, 74%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

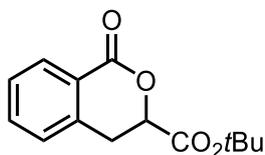
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.19$.

Smp.: 108–110°C; Lit.: 100–101°C.^[81]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.35$ (s, 9H), 3.22 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 7.41 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[81]

1-Isochromanon-3-carbonsäure-*tert*-butylester (**32e**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$ $M = 248.28 \text{ g mol}^{-1}$

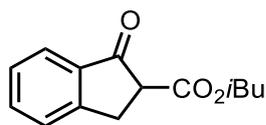
Eine Mischung von Alkohol **33e** (100 mg, 0.403 mmol) und KCN (3 mg, 0.04 mmol) in Toluol (10 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO_2 , Hexan/MTBE = 2/1). Das Produkt **32e** (76 mg, 0.31 mmol, 76%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 2/1) = 0.30$.

Smp.: 101–103°C; Lit.: 97–98°C.^[19]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31$ (s, 9H), 3.23 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

1-Indanon-2-carbonsäureisobutylester (31f)

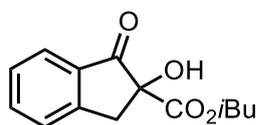
$C_{14}H_{16}O_3$ $M = 232.28 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Oxoester **31d** (3.00 g, 15.8 mmol), DMAP (96 mg, 0.79 mmol) und *i*BuOH (11.7 g, 158 mmol) in Cyclohexan (16 ml) wurde 48 h unter Rückfluss am Wasserabscheider erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/MTBE = 10/1) gereinigt und das Produkt **31f** (3.33 g, 14.3 mmol, 91%) als rötliches Öl erhalten. Das Produkt liegt in einer Mischung aus Keto- und Enolform im Verhältnis 7/1 vor.^[11]

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/MTBE} = 10/1) = 0.40$.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): Ketoform $\delta = 0.95$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.99 (non, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 17.4$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.83–4.11 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H) ppm; Enolform: $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.99 (non, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.83–4.11 (m, 2H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 10.42 (s, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[82]

2-Hydroxy-1-indanon-2-carbonsäureisobutylester (33f)

$C_{14}H_{16}O_4$ $M = 248.28 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (240 mg, 0.645 mmol) und Oxoester **31f** (3.00 g, 12.9 mmol) in *i*PrOH (26 ml) wurde 16 h bei Raumtemperatur unter Luftatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschließend unter vermindertem Druck entfernt und

das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE = 2.5/1). Das Produkt **33f** (2.53 g, 10.2 mmol, 79%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

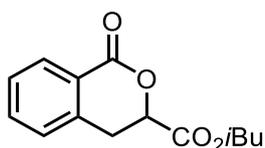
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 5/2) = 0.28$.

Smp.: 66–67°C; 67–69°C.^[19]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.79 (m, 1H), 3.27 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.83–3.99 (m, 2H), 4.01 (s, 1H), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

1-Isochromanon-3-carbonsäureisobutylester (**32f**)



C₁₄H₁₆O₄ M = 248.28 g mol⁻¹

Eine Mischung von KCN (13 mg, 0.20 mmol) und Alkohol **33f** (500 mg, 2.01 mmol) in Toluol (30 ml) wurde 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (SiO₂, Hexan/MTBE = 3/1). Das Produkt **32f** (428 mg, 1.72 mmol, 86%) wurde als gelber Feststoff erhalten.

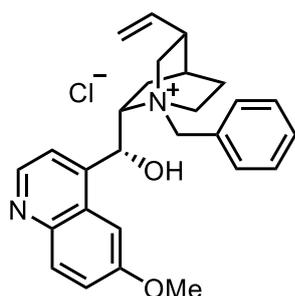
$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/MTBE} = 3/1) = 0.21$.

Smp.: 69–70°C; Lit.: 71–72°C.^[19]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.80$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.83 (non, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.80–3.97 (m, 2H), 5.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 (td, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 7.8$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[19]

Enantiomerenanalytik: GLC(Lipodex E, 116°C, 0.5 K min⁻¹ bis 175°C): $t_R = 111.76$ min, $t_R = 114.36$ min.

N'-Benzylchininiumchlorid (73a)

$C_{27}H_{31}ClN_2O_2$ $M = 451.01 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (2.00 g, 6.17 mmol) und Benzylchlorid (936 mg, 7.40 mmol) in THF (20 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die abgekühlte Mischung in MTBE (100 ml) gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Der Rückstand wurde mit MTBE (50 ml) und Hexan (50 ml) gewaschen und anschließend in MeOH (100 ml) aufgenommen. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Ammoniumchlorid **73a** (594 mg, 1.32 mmol, 21%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM/MeOH} = 20/1) = 0.13$.

Smp.: 171–173°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_D = -221.12$ (c 0.101, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.43\text{--}1.50$ (m, 1H), 1.77–1.86 (m, 1H), 1.92–2.02 (m, 1H), 2.09–2.17 (m, 1H), 2.18–2.25 (m, 1H), 2.63–2.76 (m, 1H), 3.11–3.16 (m, 1H), 3.33 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.69–3.76 (m, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.42–4.51 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 3H), 7.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 20.57$ (CH_2), 24.15 (CH_2), 26.04 (CH), 36.95 (CH), 50.45 (CH_2), 55.58 (CH_3), 59.22 (CH_2), 62.90 (CH_2), 63.31 (CH), 68.43 (CH), 102.05 (CH), 116.55 (CH_2), 120.32 (CH), 121.51 (CH), 125.47 (C), 128.02 (C), 128.90 (2

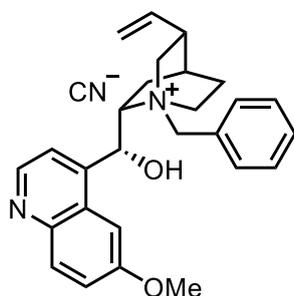
x CH), 130.09 (CH), 131.40 (CH), 133.64 (2 x CH), 138.02 (CH), 143.71 (C), 144.00 (C), 147.41 (CH), 157.44 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3657 (w), 3387 (br), 3193 (br), 3046 (w), 2997 (w), 2956 (w), 2832 (w), 1622 (s), 1509 (s), 1240 (s), 1227 (vs), 1026 (s), 833 (s), 764 (vs), 711 (vs) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 415.2380 (für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2^+$),

gef. 415.1011 [M – Cl].

***N'*-Benzylchininiumcyanid (74a)**



$\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 411.58 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumchlorid **73a** (200 mg, 0.443 mmol) und KCN (145 mg, 2.22 mmol) in MeOH (5 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (10 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74a** (196 mg, 0.443 mmol, 100%) wurde als gelblicher Schaum erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -148.48$ (c 0.110, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.32–1.46 (m, 1H), 1.57–1.68 (m, 1H), 1.85–1.99 (m, 1H), 2.07–2.31 (m, 2H), 2.43–2.55 (m, 1H), 2.99–3.08 (m, 1H), 3.35–3.45 (m, 2H), 3.75–3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.62–4.72 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.52 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 6.36–6.41 (m, 1H), 7.19–7.25 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.58–7.64 (m, 3H), 7.91 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.78 (CH_2), 24.96 (CH_2), 26.84 (CH), 38.10 (CH), 51.10 (CH_2), 56.33 (CH_3), 60.87 (CH_2), 63.60 (CH_2), 63.61 (CH), 69.22 (CH), 102.05 (CH), 117.85 (CH_2), 120.49 (CH), 120.98 (CH), 126.18 (C), 127.08 (C), 129.26 (2 x CH), 130.55 (CH), 131.91 (CH), 133.79 (2 x CH), 136.61 (CH), 144.01 (C), 144.25 (C), 147.51 (CH), 158.09 (C) ppm.

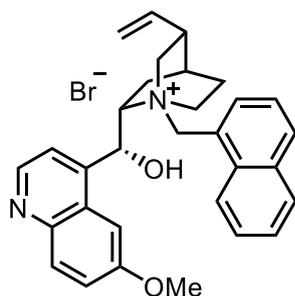
Das Signal des Cyanidions ist nicht sichtbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3183 (br), 2950 (br), 2130 (vw) 1622 (vs), 1509 (s), 1240 (s), 1277 (vs), 1026 (s), 764 (s), 710 (vs) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 415.2380 (für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2^+$),

gef. 415.2387 [$\text{M} - \text{CN}^-$].

***N'*-(1-Naphthylmethyl)chininiumbromid (73b)**



$\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $M = 545.52 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (2.27 g, 7.00 mmol) und 1-(Brommethyl)naphthalin (1.56 g, 7.06 mmol) in THF (25 ml) wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MTBE (50 ml) und CHCl_3 (25 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ammoniumbromid **73b** (3.66 g, 6.71 mmol, 96%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 190–191°C (Zersetzung).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -336.39$ (c 0.109, MeOH).

^1H -NMR (500 MHz, MeOH-d_4): δ = 1.50–1.62 (m, 1H), 1.71–1.87 (m, 1H), 2.01–2.11 (m, 1H), 2.25–2.34 (m, 1H), 2.35–2.45 (m, 1H), 2.58–2.69 (m, 1H), 3.22–3.30 (m, 1H), 3.51 (dd, $J = 12.7 \text{ Hz}$, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.70 (ddd, $J = 12.7 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.12–4.22 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.53–4.61 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$,

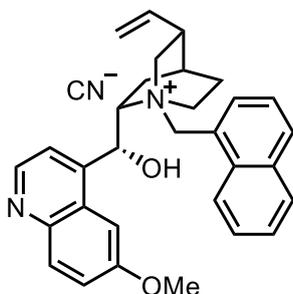
1H), 5.09 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.65 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.94–7.99 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 22.37$ (CH_2), 26.08 (CH_2), 27.83 (CH), 39.47 (CH), 53.42 (CH_2), 56.45 (CH_3), 62.06 (CH_2), 62.57 (CH_2), 66.43 (CH), 70.50 (CH), 102.62 (CH), 117.63 (CH_2), 121.61 (CH), 123.26 (CH), 124.29 (CH), 124.41 (C), 126.46 (CH), 127.41 (C), 127.70 (CH), 129.09 (CH), 130.76 (CH), 132.03 (CH), 133.23 (CH), 134.70 (C), 135.53 (CH), 135.83 (C), 138.63 (CH), 144.89 (C), 146.04 (C), 148.37 (CH), 160.15 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3662$ (w), 3192 (br), 3047 (w), 3007 (w), 2930 (w), 2883 (w), 1622 (s), 1509 (s), 1239 (s), 1227 (s), 866 (s), 830 (s), 811 (vs), 780 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 465 (100%) [$\text{M} - \text{Br}^-$].

N'-(1-Naphthylmethyl)chininiumcyanid (**74b**)



$\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 491.64 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumbromid **73b** (98 mg, 0.18 mmol) und KCN (234 mg, 3.60 mmol) in MeOH (30 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit CHCl_3 (25 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74b** (88 mg, 0.18 mmol, 100%) wurde als braunes Harz erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -31.91$ (c 0.423, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.55–1.65 (m, 3H), 1.84–1.96 (m, 2H), 2.08–2.22 (m, 1H), 2.42 (dd, J = 11.2 Hz, J = 2.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 9.0 Hz, J = 3.6 Hz, 1H), 2.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.93–3.06 (m, 1H), 3.79 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 17.3 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 10.4 Hz, J = 2.2 Hz, 1H), 6.20 (ddd, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 9.1 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 4.4 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38–7.44 (m, 3H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.0 Hz, J = 1.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H) ppm.

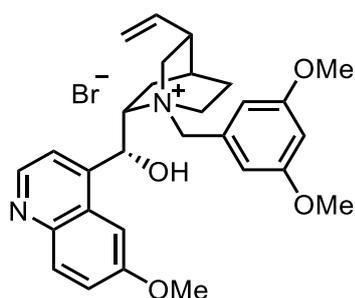
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.91 (CH_2), 35.95 (CH_2), 37.17 (CH), 43.78 (CH), 53.54 (CH_2), 55.60 (CH), 55.71 (CH), 59.47 (CH_2), 61.49 (CH), 61.70 (CH_2), 101.18 (CH), 116.36 (CH_2), 116.98 (CH), 121.71 (CH), 125.09 (CH), 125.17 (CH), 125.63 (2 x CH), 127.19 (CH), 127.55 (C), 127.91 (CH), 128.44 (CH), 131.90 (CH), 132.71 (C), 133.99 (C), 134.68 (C), 138.53 (CH), 141.98 (C), 144.12 (C), 148.09 (CH), 158.11 (C) ppm.

Das Signal des Cyanidions ist nicht sichtbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3067 (w), 2933 (m), 2802 (w), 2762 (w), 2162 (w), 1620 (s), 1509 (s), 1237 (s), 1229 (s), 907 (s), 791 (s), 781 (s), 727 (vs), 714 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 465 (100%) $[\text{M} - \text{CN}^-]$.

***N'*-(3,5-Dimethoxybenzyl)chininiumbromid (73c)**



$\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_4$ $M = 555.51 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (3.00 g, 9.25 mmol) und 3,5-Dimethoxybenzylbromid (2.57 g, 11.1 mmol) in THF (50 ml) wurde 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$) gereinigt. Ammoniumbromid **73c** (4.02 g, 7.24 mmol, 78%) wurde als lila Harz erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM/MeOH} = 10/1) = 0.36$.

$[\alpha]_D^{20} = -125.87$ (c 0.143, DCM).

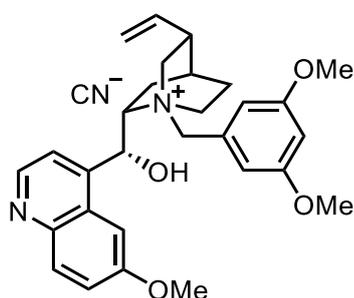
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.49\text{--}1.57$ (m, 1H), 1.65–1.76 (m, 1H), 1.92–2.01 (m, 1H), 2.16–2.30 (m, 2H), 2.50–2.59 (m, 1H), 3.08–3.24 (m, 1H), 3.45–3.56 (m, 1H), 3.59–3.63 (m, 1H), 3.65 (s, 6H), 3.84–3.90 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.76 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.85–4.93 (m, 1H), 4.97 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.58 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.22–7.28 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.71$ (CH_2), 24.98 (CH_2), 26.82 (CH), 38.19 (CH), 51.61 (CH_2), 55.79 (2 x CH_3), 56.53 (CH_3), 61.26 (CH_2), 63.55 (CH_2), 64.04 (CH), 69.47 (CH), 101.92 (CH), 102.43 (CH), 111.73 (2 x CH), 118.04 (CH_2), 120.40 (CH), 121.29 (CH), 126.22 (C), 128.77 (C), 131.95 (CH), 136.43 (CH), 143.08 (C), 144.41 (C), 147.44 (CH), 158.26 (C), 161.10 (2 x C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3203$ (br), 2939 (w), 2836 (w), 1596 (s), 1507 (m), 1204 (m), 1154 (s), 826 (m), 746 (s), 720 (m) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 475 (100%) $[\text{M} - \text{Br}^-]$.

***N'*-(3,5-Dimethoxybenzyl)chininiumcyanid (74c)**



$\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$

$M = 501.63 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumbromid **73c** (1.00 g, 1.80 mmol) und KCN (586 mg, 9.00 mmol) in MeOH (9 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (25 ml) versetzt. Die

erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74c** (878 mg, 1.75 mmol, 97%) wurde als braunes Harz erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -134.62$ (c 0.104, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37\text{--}1.49$ (m, 1H), 1.58–1.74 (m, 1H), 1.92–1.93 (m, 1H), 2.04–2.16 (m, 1H), 2.15–2.24 (m, 1H), 2.48–2.57 (m, 1H), 3.09–3.23 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.57–3.63 (m, 6H), 3.69–3.75 (m, 1H), 3.80–3.85 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.61–4.73 (m, 1H), 4.81 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.42–5.58 (m, 1H), 6.28 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 7.15–7.22 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

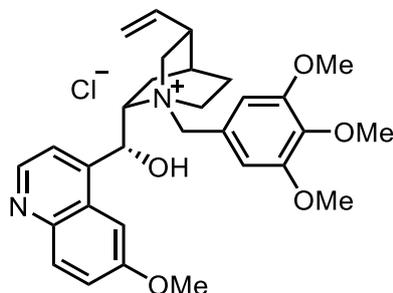
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.86$ (CH_2), 24.99 (CH_2), 26.68 (CH), 38.07 (CH), 51.36 (CH_2), 55.59 (2 x CH_3), 56.40 (CH_3), 61.05 (CH_2), 63.29 (CH_2), 63.64 (CH), 68.80 (CH), 101.76 (CH), 102.27 (CH), 111.52 (2 x CH), 117.82 (CH_2), 120.32 (CH), 121.06 (CH), 126.14 (C), 128.74 (C), 131.78 (C), 136.51 (CH), 143.43 (C), 144.24 (C), 147.34 (CH), 158.10 (C), 161.03 (2 x C), 162.72 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2939$ (w), 2837 (w), 2150 (w), 1596 (vs), 1507 (m), 1204 (m), 1154 (s), 856 (m), 826 (s), 747 (s), 720 (m) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 475 (100%) [$\text{M} - \text{CN}^-$].

***N'*-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)chininiumchlorid (73d)**



$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $M = 541.09 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (2.00 g, 6.17 mmol) und 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid (1.60 g, 7.38 mmol) in abs. Toluol (40 ml) wurde 16 h bei 80°C gerührt. Der entstandene

Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Ammoniumchlorid **73d** (2.59 g, 4.79 mmol, 78%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 220–222°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -212.56$ (c 0.143, DMSO).

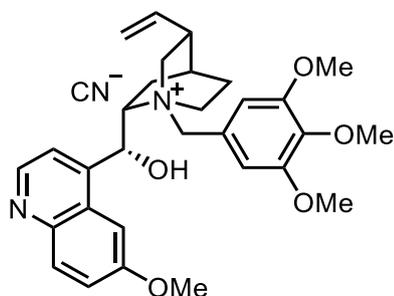
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.49\text{--}1.57$ (m, 1H), 1.81–1.88 (m, 1H), 1.98–2.03 (m, 1H), 2.12–2.25 (m, 2H), 2.64–2.75 (m, 1H), 3.20–3.27 (m, 1H), 3.50 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.65–3.71 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.81–3.88 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.48–4.59 (m, 1H), 4.68 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.11–5.16 (m, 1H), 5.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 7.27 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 20.67$ (CH_2), 24.26 (CH_2), 26.14 (CH), 37.13 (CH), 50.60 (CH_2), 55.68 (CH_3), 56.13 (2 x CH_3), 59.61 (CH_2), 59.96 (CH_3), 62.88 (CH_2), 63.14 (CH), 68.20 (CH), 101.86 (CH), 111.33 (2 x CH), 116.52 (CH_2), 120.25 (CH), 121.52 (CH), 123.09 (C), 125.58 (C), 131.36 (CH), 138.14 (CH), 138.78 (C), 143.72 (C), 143.94 (C), 147.32 (CH), 152.80 (CH), 157.49 (2 x C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3472$ (br), 3213 (br), 3052 (w), 2996 (w), 2930 (w), 1507 (s), 1240 (s), 1226 (s), 1126 (vs), 831 (vs) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): Das M^+ -Signal wurde nicht gefunden.

***N'*-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)chininiumcyanid (74d)**



$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$

$M = 531.65 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumchlorid **73d** (588 mg, 1.09 mmol) und KCN (354 mg, 5.44 mmol) in MeOH (20 ml) wurde 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (25 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74d** (583 mg, 1.09 mmol, 100%) wurde als farbloses Harz erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -160.38$ (c 0.104, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.39\text{--}1.49$ (m, 1H), 1.64–1.73 (m, 1H), 1.89–2.00 (m, 1H), 2.09–2.27 (m, 2H), 2.54–2.63 (m, 1H), 3.21 (td, $J = 11.7$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.35 (ddd, $J = 13.0$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 12.9$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 6H), 3.72–3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.66–4.78 (m, 1H), 4.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 5.55 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 7.23 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

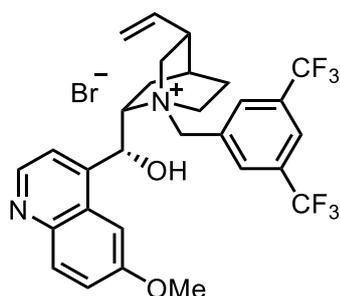
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.89$ (CH_2), 25.07 (CH_2), 26.80 (CH), 38.19 (CH), 51.40 (CH_2), 56.51 (CH_3), 56.62 (2 x CH_3), 60.81 (CH_3), 61.21 (CH_2), 63.73 (CH), 63.85 (CH_2), 68.64 (CH), 102.11 (CH), 111.08 (2 x CH), 117.94 (CH_2), 120.24 (CH), 120.93 (CH), 122.02 (C), 126.24 (C), 132.00 (CH), 136.64 (CH), 139.80 (C), 143.78 (C), 144.32 (C), 147.52 (CH), 153.56 (2 x C), 158.24 (C), 163.23 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3657$ (br), 3359 (w), 2944 (w), 2840 (s), 2156 (vw), 1620 (s), 1590 (s), 1507 (s), 1620 (s), 1590 (s), 1507 (s), 1240 (s), 1226 (s), 1120 (vs) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): Das M^+ -Signal wurde nicht gefunden.

***N'*-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl]chininiumbromid (73f)**



$C_{29}H_{29}BrF_6N_2O_2$ $M = 631.46 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (2.00 g, 6.17 mmol) und 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylbromid (2.08 g, 6.78 mmol) in THF (30 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MTBE (200 ml) gewaschen und bei 75°C für 4 h getrocknet. Ammoniumbromid **73f** (2.89 g, 4.58 mmol, 74%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 185–186°C (Zersetzung); Lit.: 184–186°C.^[83]

$[\alpha]^{20}_D = -178.65$ (c 0.143, MeOH).

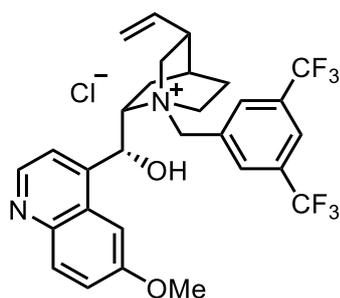
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.55\text{--}1.66$ (m, 1H), 1.88–1.97 (m, 1H), 2.07–2.13 (m, 1H), 2.29–2.37 (m, 1H), 2.38–2.45 (m, 1H), 2.72–2.80 (m, 1H), 3.32–3.38 (m, 1H), 3.57 (dd, $J = 12.5 \text{ Hz}$, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (ddd, $J = 12.4 \text{ Hz}$, $J = 5.7 \text{ Hz}$, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.94–4.02 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.49–4.57 (m, 1H), 5.04 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.63 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.76 (ddd, $J = 17.3 \text{ Hz}$, $J = 10.4 \text{ Hz}$, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.66 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39–8.43 (m, 2H), 8.77 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 22.29$ (CH_2), 25.85 (CH_2), 28.11 (CH), 39.21 (CH), 53.06 (CH_2), 56.70 (CH_3), 62.03 (CH_2), 63.83 (CH_2), 66.13 (CH), 70.68 (CH), 102.99 (CH), 117.81 (CH_2), 121.66 (CH), 122.97 (CH), 124.46 (q, $J = 272.3 \text{ Hz}$, 2 x C), 125.66 (hept, $J = 3.7 \text{ Hz}$, CH), 127.46 (C), 131.91 (C), 131.95 (CH), 133.73 (q, $J = 33.6 \text{ Hz}$, 2 x C), 135.41 (q, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2 x CH), 138.45 (CH), 144.86 (C), 145.68 (C), 148.27 (CH), 160.15 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3199$ (br), 2977 (w), 2947 (w), 1373 (m), 1277 (vs), 1174 (m), 1129 (s), 683 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 551 (100%) $[\text{M} - \text{Br}^-]$.

***N'*-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl]chininiumchlorid (73e)**

$C_{29}H_{29}ClF_6N_2O_2$ $M = 587.00 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (2.00 g, 6.17 mmol) und 3,5-Bis(trifluormethyl)benzylbromid (1.70 g, 6.47 mmol) in THF (30 ml) wurde 15 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MTBE (200 ml) gewaschen und bei 75°C für 4 h getrocknet. Ammoniumbromid **73e** (757 mg, 1.29 mmol, 21%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 174–176°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_D = -187.50$ (c 0.143, MeOH).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.54\text{--}1.63$ (m, 1H), 1.89–1.96 (m, 1H), 2.03–2.14 (m, 1H), 2.26–2.46 (m, 2H), 2.67–2.83 (m, 1H), 3.32–3.37 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 12.4 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.67 (ddd, $J = 12.5 \text{ Hz}$, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 3.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.92–3.98 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.47–4.59 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.07 (d, $J = 10.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.58 (d, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 1H), 5.75 (ddd, $J = 17.3 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.3 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 4.7 \text{ Hz}$, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 8.78 (d, $J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

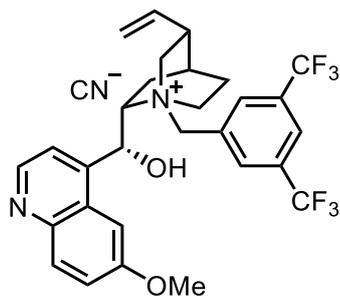
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 22.33$ (CH_2), 25.84 (CH_2), 28.10 (CH), 39.19 (CH), 52.98 (CH_2), 56.65 (CH_3), 62.02 (CH_2), 63.73 (CH_2), 66.05 (CH), 70.65 (CH), 102.96 (CH), 117.78 (CH_2), 121.66 (CH), 122.95 (CH), 124.46 (q, $J = 272.3 \text{ Hz}$, 2 x C), 125.59 (hept, $J = 3.6 \text{ Hz}$, CH), 127.45 (C), 131.90 (CH), 131.99 (C), 133.69 (q, $J = 33.6 \text{ Hz}$, 2 x C), 135.42 (q, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2 x CH), 138.46 (CH), 144.82 (C), 145.73 (C), 148.25 (CH), 160.10 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3179 (br), 2950 (w), 1622 (m), 1590 (w), 1509 (m), 1277 (vs), 1126 (s), 902 (s), 683 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 551 (100%) $[\text{M} - \text{Cl}]^+$.

***N'*-[3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl]chininiumcyanid (74e)**



$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$

$M = 577.57 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumbromid **73f** (80 mg, 0.13 mmol) und KCN (340 mg, 5.22 mmol) in MeOH (25 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit CHCl_3 (20 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74e** (49 mg, 0.085 mmol, 65%) wurde als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -17.68$ (c 0.104, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.51–1.62 (m, 1H), 1.66–1.79 (m, 2H), 1.88–2.00 (m, 2H), 2.23 (td, $J = 10.8 \text{ Hz}$, $J = 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 2.31 (dd, $J = 11.1 \text{ Hz}$, $J = 2.9 \text{ Hz}$, 1H), 2.40–2.48 (m, 1H), 2.69–2.74 (m, 1H), 2.83–2.92 (m, 1H), 2.93–3.02 (m, 1H), 3.49 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J = 14.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.05 (dd, $J = 17.3 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.14 (dd, $J = 10.3 \text{ Hz}$, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.25 (ddd, $J = 17.2 \text{ Hz}$, $J = 9.8 \text{ Hz}$, $J = 1.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J = 0.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 8.05 (d, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 28.83 (CH_2), 36.10 (CH_2), 36.92 (CH), 43.54 (CH), 54.13 (CH_2), 55.62 (CH), 55.73 (CH_3), 59.18 (CH_2), 61.34 (CH), 62.01 (CH_2), 101.26 (CH), 116.88 (CH_2), 117.01 (CH), 121.05 (hept, $J = 3.4 \text{ Hz}$, CH), 121.69 (CH), 123.62 (q,

$J = 272.9$ Hz, 2 x C), 127.57 (C), 128.63 (q, $J = 2.7$ Hz, 2 x C), 131.63 (q, $J = 33.4$ Hz, 2 x CH), 131.95 (CH), 137.85 (CH), 141.90 (C), 142.12 (C), 144.15 (C), 148.11 (CH), 158.16 (C) ppm.

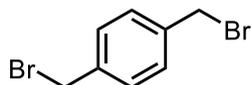
Das Signal des Cyanidions ist nicht sichtbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3074$ (w), 2937 (w), 2800 (w), 1622 (m), 1594 (w), 1574 (w), 1507 (m), 1276 (vs), 1127 (vs), 753 (s), 681 (s) cm^{-1} .

Das Signal des Cyanidions ist nicht sichtbar.

MS (ESI, pos. Modus): m/z 551 (100%) $[\text{M} - \text{CN}^-]$.

1,4-Bis(brommethyl)benzol (76)



$\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2$

$M = 263.96 \text{ g mol}^{-1}$

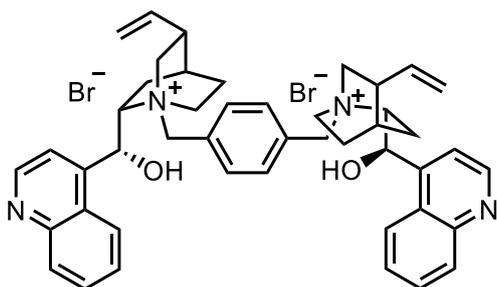
Eine Mischung von 1,4-Xylol (2.20 g, 20.7 mmol), NBS (8.20 g, 46.1 mmol) und DBPO (50 mg, 0.21 mmol) in CHCl_3 (100 ml) wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die abgekühlte Mischung mit Wasser (3 x 50 ml) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Cyclohexan (ca. 150 ml) umkristallisiert. Dibromxylole **76** (1.15 g, 4.36 mmol, 23%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[35]

Smp.: 141–142°C (Zersetzung); Lit.: 143–145°C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.48$ (s, 4H), 7.37 (s, 4H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[84]

1,4-Bis(*N'*-cinchonidiniummethyl)benzoldibromid (73g)



$C_{46}H_{52}Br_2N_4O_2$ $M = 852.76 \text{ g mol}^{-1}$

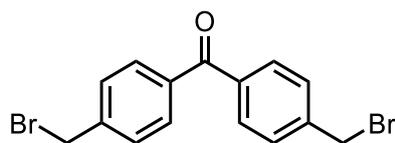
Eine Mischung von Cinchonidin (1.00 g, 3.40 mmol) und Dibromxylool **76** (457 mg, 1.73 mmol) in THF (35 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 10/1) gereinigt. Diammoniumdibromid **73g** (486 mg, 0.570 mmol, 33%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 233-235°C (Zersetzung); Lit.: 205°C (Zersetzung).^[85]

$[\alpha]^{20}_D = -80.51$ (c 0.118, DMSO).

1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.21$ – 1.29 (m, 2H), 1.91 – 2.02 (m, 6H), 2.07 (dd, $J = 12.8$ Hz, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.77 – 2.90 (m, 2H), 3.45 – 3.62 (m, 2H), 3.79 – 3.88 (m, 4H), 3.91 – 4.03 (m, 2H), 4.27 – 4.39 (m, 2H), 4.93 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 5.20 (d, $J = 17.5$ Hz, 2H), 5.24 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 5.67 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.74 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H), 7.80 – 7.85 (m, 4H), 7.95 (s, 4H), 8.09 (dd, $J = 8.3$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 2H), 8.39 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 2H), 8.97 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm.

Die Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[85]

4,4'-Bis(bromomethyl)benzophenon (78)

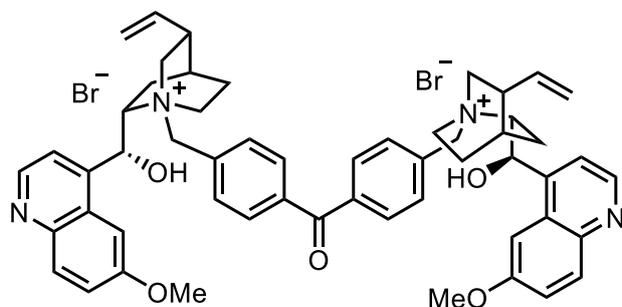
$C_{15}H_{12}Br_2O$ $M = 368.07 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von 4,4'-Dimethylbenzophenon (3.00 g, 14.3 mmol), NBS (5.22 g, 29.3 mmol) und DBPO (69 mg, 0.29 mmol) in $CHCl_3$ (65 ml) wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol (45 ml) umkristallisiert. Diarylketon **78** (1.21 g, 3.27 mmol, 23%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[36]

Smp.: 128–130°C (Zersetzung); Lit.: 130–131°C.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.54$ (s, 4H), 7.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[36]

4,4'-Bis(*N'*-chininiummethyl)benzophenondibromid (73h)

$C_{55}H_{60}Br_2N_4O_5$ $M = 1016.92 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Chinin (1.72 g, 5.30 mmol) und Diarylketon **78** (1.00 g, 2.72 mmol) in THF (40 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, mit MTBE (200 ml) gewaschen und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 100/1) gereinigt. Diammoniumdibromid **73h** (741 mg, 0.729 mmol, 27%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

R_f (SiO_2 , DCM/MeOH = 100/1) = 0.19.

Smp.: 220°C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20} = -158.54$ (c 0.123, DMSO).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.45\text{--}1.54$ (m, 2H), 1.82–1.91 (m, 2H), 2.00–2.07 (m, 2H), 2.13–2.23 (m, 2H), 2.23–2.30 (m, 2H), 2.68–2.75 (m, 2H), 3.38–3.48 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.86–3.96 (m, 2H), 4.04 (s, 6H), 4.28–4.41 (m, 2H), 4.80–4.90 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 5.14 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 5.53–5.64 (m, 2H), 5.77 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.56–6.66 (m, 2H), 6.74–6.80 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 7.91–7.98 (m, 8H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.83 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H) ppm.

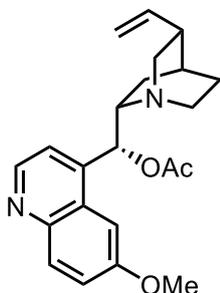
Das Signal der OH-Gruppen ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 20.48$ (2 x CH_2), 24.19 (2 x CH_2), 26.00 (2 x CH), 37.02 (2 x CH), 50.85 (2 x CH_2), 55.68 (2 x CH_3), 59.33 (2 x CH_2), 62.35 (2 x CH_2), 63.52 (2 x CH), 68.52 (2 x CH), 102.13 (2 x CH), 116.60 (2 x CH_2), 120.31 (2 x CH), 121.44 (2 x CH), 125.41 (2 x C), 129.92 (4 x CH), 131.39 (2 x CH), 132.55 (2 x C), 133.92 (2 x CH), 137.91 (2 x C), 137.94 (4 x CH), 143.69 (2 x C), 143.77 (2 x C), 147.37 (2 x CH), 157.44 (2 x C), 195.10 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3194$ (br), 2949 (m), 2832 (w), 1660 (m), 1619 (s), 1590 (w), 1509 (vs), 1240 (s), 1226 (s), 930 (s), 826 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 428 (100%) [0.5 M – Br^-].

O⁹-Acetylchinin (79)



$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ $M = 366.46 \text{ g mol}^{-1}$

Ac_2O (944 mg, 9.25 mmol) wurde zu einer Lösung von Chinin (2.00 g, 6.17 mmol) und NEt_3 (936 mg, 9.25 mmol) in CHCl_3 (30 ml) gegeben und die erhaltene Mischung 24 h

bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (30 ml) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und *O*-Acetylchinin **79** (2.20 g, 6.00 mmol, 97%) wurde als brauner Feststoff erhalten.^[37]

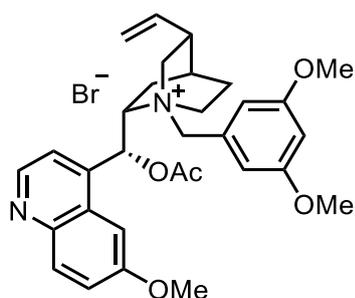
Smp.: 116–118°C (Zersetzung); Lit.: 114–117°C (Zersetzung).^[86]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.10$ (c 0.181, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.46\text{--}1.59$ (m, 2H), 1.63–1.75 (m, 1H), 1.79–1.91 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.19–2.30 (m, 1H), 2.51–2.73 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.08 (dddd, $J = 13.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 3.28–3.43 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.97 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.99 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.81 (ddd, $J = 17.6$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[86]

***N'*-(3,5-Dimethoxybenzyl)-*O'*-acetylchininiumbromid (**73i**)**



$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_5$ $M = 597.55 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von *O*-Acetylchinin **79** (1.50 g, 4.09 mmol) und 3,5-Dimethoxybenzylbromid (993 mg, 4.30 mmol) in THF (35 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM/MeOH} = 15/1$) gereinigt. Ammoniumbromid **73i** (701 mg, 1.17 mmol, 29%) wurde als grünlicher Feststoff erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM/MeOH} = 15/1) = 0.03$.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -139.06$ (c 0.163, DCM).

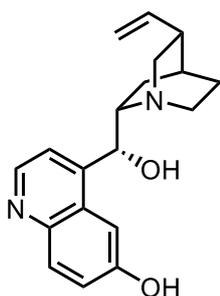
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67\text{--}1.78$ (m, 1H), 1.89–1.98 (m, 1H), 2.04–2.08 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.22–2.38 (m, 2H), 2.53–2.61 (m, 1H), 3.38–3.43 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.50–3.59 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 4.16–4.23 (m, 1H), 4.26 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.65 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.22–7.26 (m, 3H), 7.85 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 22.45$ (CH_2), 22.49 (CH_3), 25.38 (CH_2), 27.14 (CH), 38.15 (CH), 52.27 (CH_2), 55.52 (CH_3), 56.35 (2 x CH_3), 60.65 (CH_2), 64.94 (CH_2), 67.45 (CH), 68.05 (CH), 100.09 (CH), 103.20 (CH), 111.96 (2 x CH), 118.37 (CH), 118.65 (CH_2), 123.46 (CH), 125.42 (C), 129.36 (C), 131.74 (CH), 136.07 (CH), 138.98 (C), 144.78 (C), 146.32 (CH), 158.61 (C), 161.32 (2 x C), 169.62 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3379$ (br), 2943 (w), 2837 (w), 1749 (s), 1596 (vs), 1509 (m), 1224 (s), 1204 (s), 1153 (s), 824 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 517 (100%) [$\text{M} - \text{Br}^-$].

(–)-Cuprein (80)



$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 310.40$ g mol^{-1}

BBr_3 (40 ml, 40 mmol, 1.0 mol/l in DCM) wurde bei -80°C zu einer Lösung von Chinin (3.23 g, 9.96 mmol) in abs. DCM (40 ml) über 5 min zugetropft. Die erhaltene Mischung wurde über 2 h auf Raumtemperatur erwärmt und dann weitere 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die abgekühlte Mischung in Et_2O (50 ml) gegeben und der entstandene Feststoff abfiltriert, mit Et_2O (100 ml) gewaschen und in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (100

ml, 4/1) aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde mit gesättigter wässriger NH_3 -Lösung auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (4 x 50 ml, 4/1) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{EE}/\text{MeOH}/\text{NEt}_3 = 5/1/0.1$) gereinigt. Cuprein **80** (2.57 g, 8.28 mmol, 83%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[39]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{EE}/\text{MeOH}/\text{NEt}_3 = 5/1/0.1) = 0.26$.

Smp.: 197–199°C (Zersetzung); Lit.: 182–185°C.^[87]

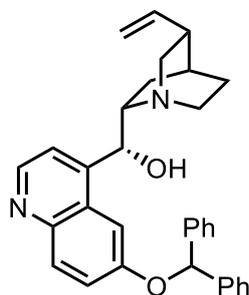
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -165.06$ (c 0.104, MeOH); Lit.: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -325.66$ (c 0.25, CHCl_3).^[87]

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOH-d_4): $\delta = 1.51\text{--}1.60$ (m, 1H), 1.77–1.92 (m, 1H), 2.02–2.06 (m, 1H), 2.07–2.16 (m, 2H), 2.66–2.75 (m, 1H), 3.09–3.25 (m, 2H), 3.42–3.57 (m, 2H), 4.07–4.16 (m, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.5$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.77 (ddd, $J = 17.5$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm.

Die Signale der OH-Gruppen sind nicht sichtbar.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[87]

O-(Benzhydryl)cuprein (**81**)



$\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$ $M = 476.62$ g mol $^{-1}$

Eine Mischung von Cuprein **80** (1.04 g, 3.35 mmol), Cs_2CO_3 (2.72 g, 8.35 mmol) und Ph_2CHCl (1.35 g, 6.67 mmol) in abs. DMF (25 ml) wurde 3.5 h bei 100°C gerührt. Die abgekühlte Mischung wurde über Celite (5 cm) filtriert und der Filtrerrückstand mit CHCl_3

(100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde über MgSO_4 getrocknet, nochmals filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 15/1$) gereinigt. Das Produkt **81** (416 mg, 0.873 mmol, 26%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[39]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM}/\text{MeOH} = 15/1) = 0.23$.

Smp.: 181–182°C.

$[\alpha]^{20}_D = -116.67$ (*c* 0.110, MeOH).

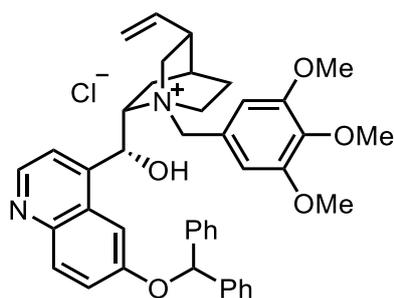
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ – 1.07 (m, 1H), 1.64 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.86 (m, 1H), 1.89 – 1.93 (m, 1H), 2.10 – 2.23 (m, 1H), 2.28 – 2.38 (m, 1H), 2.43 – 2.52 (m, 1H), 2.74 – 2.84 (m, 1H), 3.05 (td, $J = 12.0$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 13.5$ Hz, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.47 – 4.58 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.09 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.94 – 7.00 (m, 1H), 7.06 – 7.17 (m, 3H), 7.27 – 7.31 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 17.98$ (CH_2), 24.46 (CH_2), 27.11 (CH), 37.45 (CH), 44.36 (CH_2), 54.56 (CH_2), 60.40 (CH), 66.10 (CH), 78.35 (CH), 101.41 (CH), 117.04 (CH_2), 118.78 (CH), 122.97 (CH), 124.81 (C), 126.68 (2 x CH), 127.03 (CH), 127.30 (2 x CH), 127.59 (CH), 128.31 (2 x CH), 128.51 (2 x CH), 131.59 (CH), 137.41 (CH), 141.71 (C), 142.36 (C), 143.46 (C), 143.94 (C), 147.57 (CH), 155.30 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3064$ (w), 2927 (w), 2867 (w), 2684 (w), 1637 (w), 1619 (m), 1587 (w), 1566 (w), 1509 (m), 729 (s), 694 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 476 (<1) [M^+], 309 (75), 167 (100), 165 (33), 152 (15), 136 (26), 84 (14), 49 (17).

MS (ESI, pos. Modus): m/z 477 (100%) [$\text{M} + \text{H}^+$].

***N'*-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-*O*-benzhydrylcupreiniumchlorid (73j)**

$C_{42}H_{45}ClN_2O_5$ $M = 693.28 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Amin **81** (338 mg, 0.709 mmol) und 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid (184 mg, 0.851 mmol) in abs. Toluol (20 ml) wurde 5 h bei 80°C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Ammoniumchlorid **73j** (124 mg, 0.179 mmol, 25%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(SiO_2, DCM/MeOH = 20/1) = 0.50$.

Smp.: 172–174°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_D = -152.48$ (c 0.143, MeOH).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.40$ – 1.49 (m, 1H), 1.62 – 1.74 (m, 1H), 1.89 – 1.97 (m, 1H), 2.00 – 2.11 (m, 1H), 2.12 – 2.27 (m, 1H), 2.55 – 2.62 (m, 1H), 2.72 – 2.79 (m, 1H), 3.10 – 3.21 (m, 1H), 3.36 – 3.45 (m, 1H), 3.62 – 3.68 (m, 7H), 3.83 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.81 – 4.92 (m, 1H), 4.99 – 5.08 (m, 2H), 5.46 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.08 – 7.13 (m, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 3H), 7.27 – 7.31 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.43 – 7.49 (m, 3H), 7.49 – 7.58 (m, 4H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

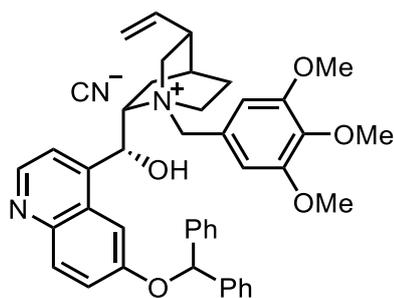
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 21.81$ (CH_2), 25.00 (CH_2), 26.87 (CH), 38.28 (CH), 51.49 (CH_2), 56.71 (2 x CH_3), 60.91 (CH_3), 61.69 (CH_2), 64.09 (CH_2), 64.33 (CH), 69.20 (CH), 81.38 (CH), 104.44 (CH), 111.39 (2 x CH), 118.16 (CH_2), 120.50 (CH), 121.76 (C), 122.74 (CH), 126.18 (C), 126.96 (2 x CH), 127.51 (2 x CH), 127.70 (CH), 128.17 (CH), 128.77 (4 x CH), 132.32 (CH), 136.64 (CH), 140.06 (C), 141.07 (C), 141.16 (C), 143.20 (C), 144.62 (C), 147.87 (CH), 153.64 (2 x C), 156.46 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3063 (m), 2942 (m), 2839 (w), 1619 (m), 1590 (s), 1507 (s), 1456 (s), 1237 (s), 1122 (vs), 726 (vs), 703 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 657 (100%) $[\text{M} - \text{Cl}]^-$.

***N'*-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-*O*-benzhydrylcupreiniumcyanid (74j)**



$\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$ $M = 683.85 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumchlorid **73j** (307 mg, 0.443 mmol) und KCN (145 mg, 2.22 mmol) in MeOH (10 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (25 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74j** (256 mg, 0.374 mmol, 84%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Smp.: 132–134°C (Zersetzung).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -183.17$ (c 0.101, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.33–1.46 (m, 1H), 1.63–1.74 (m, 1H), 1.87–1.94 (m, 1H), 2.10–2.27 (m, 2H), 2.52–2.70 (m, 2H), 3.18–3.23 (m, 1H), 3.28–3.36 (m, 1H), 3.56–3.69 (m, 7H), 3.84 (s, 3H), 4.31 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 5.00 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 5.42 (ddd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.57 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.15–7.25 (m, 5H), 7.44–7.60 (m, 7H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 21.78 (CH_2), 24.93 (CH_2), 26.80 (CH), 38.17 (CH), 51.49 (CH_2), 56.58 (2 x CH_3), 60.82 (CH_3), 61.53 (CH_2), 63.51 (CH), 63.97 (CH_2), 68.78 (CH), 81.30 (CH), 104.72 (CH), 111.14 (2 x CH), 117.99 (CH_2), 120.31 (CH), 121.82 (C), 122.60 (CH), 126.23 (C), 126.85 (2 x CH), 127.33 (2 x CH), 127.65 (CH), 128.02 (CH),

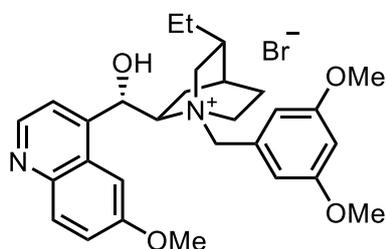
128.64 (2 x CH), 128.70 (2 x CH), 132.10 (CH), 136.72 (CH), 139.88 (C), 141.02 (C), 141.14 (C), 143.83 (C), 144.51 (C), 147.79 (CH), 153.55 (2 x C), 156.28 (C), 163.46 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2940 (m), 2839 (w) 2123 (vw), 1619 (s), 1590 (s), 1506 (s), 1237 (s), 1122 (vs), 697 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 657.3323 (für $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5^+$),

gef. 657.3245 [M – CN^-].

***N'*-(3,5-Dimethoxybenzyl)-10,11-dihydrochinidiniumbromid (73k)**



$\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BrN}_2\text{O}_4$ $M = 557.53 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von 10,11-Dihydrochinidin (716 mg, 2.19 mmol) und 3,5-Dimethoxybenzylbromid (557 mg, 2.41 mmol) in THF (20 ml) wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$) gereinigt. Ammoniumbromid **73k** (279 mg, 0.500 mmol, 23%) wurde als lila Harz erhalten.

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1) = 0.11$.

Smp.: 108–109°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_D = +132.92$ (c 0.242, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.81 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H), 0.88 (ddd, $J = 12.8 \text{ Hz}$, $J = 8.5 \text{ Hz}$, $J = 5.0 \text{ Hz}$, 1H), 1.41–1.59 (m, 3H), 1.60–1.67 (m, 1H), 1.69–1.83 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 13.6 \text{ Hz}$, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.86–3.01 (m, 1H), 3.42–3.52 (m, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.93–4.02 (m, 1H), 4.04–4.12 (m, 1H), 4.14–4.24 (m, 1H), 5.36 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.49 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.28 (t, $J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.35–6.41 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.10 (dd, $J = 9.2 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J =$

2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

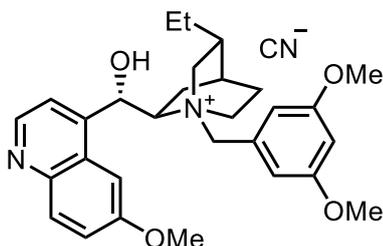
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.49$ (CH_3), 21.65 (CH_2), 24.28 (CH_2), 24.62 (CH), 24.64 (CH_2), 36.26 (CH), 55.70 (2 x CH_3), 56.19 (CH_3), 56.33 (CH_2), 56.94 (CH_2), 62.42 (CH_2), 66.92 (CH), 67.94 (CH), 102.22 (CH), 103.02 (CH), 111.74 (2 x CH), 120.35 (CH), 120.60 (CH), 126.34 (C), 129.24 (C), 131.62 (CH), 142.89 (C), 144.16 (C), 147.20 (CH), 157.91 (C), 160.81 (2 x C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3180$ (br), 2934 (w), 2837 (w), 1597 (vs), 1507 (m), 1154 (s), 826 (s), 747 (s), 720 (s) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 477.2748 (für $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4^+$),

gef. 477.1134 [$\text{M} - \text{Br}^-$].

***N'*-(3,5-Dimethoxybenzyl)-10,11-dihydrochinidiniumcyanid (74k)**



$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4$ $M = 503.64 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumbromid **73k** (60 mg, 0.11 mmol) und KCN (36 mg, 0.55 mmol) in MeOH (2 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM (15 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74k** (53 mg, 0.11 mmol, 100%) wurde als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +128.93$ (c 0.106, DCM).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.75$ – 0.88 (m, 4H), 1.41– 1.55 (m, 3H), 1.57– 1.67 (m, 1H), 1.68– 1.82 (m, 2H), 2.07– 2.25 (m, 1H), 2.80– 2.97 (m, 1H), 3.39– 3.45 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.91– 4.05 (m, 2H), 4.21 (ddd, $J = 11.3$ Hz, $J = 8.2$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.28 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.30 (d, J

= 2.6 Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

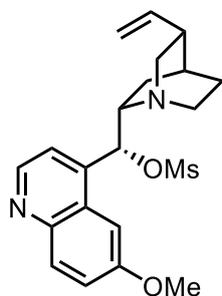
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.52$ (CH_3), 21.89 (CH_2), 24.27 (CH_2), 24.67 (CH_2), 24.74 (CH), 36.34 (CH), 55.65 (2 x CH_3), 56.16 (CH_2), 56.45 (CH_3), 56.83 (CH_2), 61.99 (CH_2), 66.04 (CH), 67.75 (CH), 102.28 (CH), 102.63 (CH), 111.61 (2 x CH), 120.18 (CH), 120.61 (CH), 126.20 (C), 129.37 (C), 131.70 (CH), 143.49 (C), 144.11 (C), 147.29 (CH), 157.93 (C), 160.84 (2 x C) ppm.

Das Signal des Cyanidions ist nicht sichtbar.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957$ (m), 2936 (m), 2839 (w), 2160 (w), 1597 (vs), 1507 (m), 1460 (s), 1204 (s), 1154 (s), 787 (s), 747 (vs), 720 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 477 (100%) [$\text{M} - \text{CN}^-$].

O-Mesylchinin (83)



$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $M = 402.51 \text{ g mol}^{-1}$

Mesylchlorid (2.5 ml, 3.7 g, 32 mmol) wurde zu einer Lösung von Chinin (1.00 g, 12.3 mmol) und NEt_3 (14 ml, 10 g, 99 mmol) in Toluol (80 ml) bei 0°C zugegeben und die erhaltene Mischung 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit MTBE (2 x 50 ml) und EE (2 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (80 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , $\text{DCM}/\text{MeOH} = 30/1$) gereinigt. O-Mesylchinin **83** (3.89 g, 9.66 mmol, 78%) wurde als farbloses Harz erhalten.^[40]

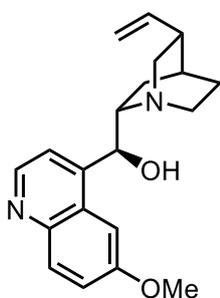
$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM}/\text{MeOH} = 30/1) = 0.15.$

$[\alpha]^{20}_D = -52.85$ (c 0.246, DCM); -71.9 (c 0.92, DCM).^[40]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.47\text{--}1.84$ (m, 3H), $1.86\text{--}1.97$ (m, 1H), $1.98\text{--}2.14$ (m, 1H), $2.21\text{--}2.35$ (m, 1H), $2.48\text{--}2.71$ (m, 5H), 2.98 (dd, $J = 13.8$ Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), $3.07\text{--}3.18$ (m, 1H), $3.29\text{--}3.54$ (m, 1H), 3.96 (s, 3H), $4.94\text{--}5.08$ (m, 2H), $5.75\text{--}5.94$ (m, 1H), 6.16 (s, 1H), $7.30\text{--}7.58$ (m, 3H), 8.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[40]

9-Epichinin (**84**)



C₂₀H₂₄N₂O₂

M = 324.42 g mol⁻¹

Eine Mischung von *O*-Mesylchinin **83** (2.00 g, 4.97 mmol) und *D*-Weinsäure (746 mg, 4.97 mmol) in Wasser (29 ml) wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Lösung wurde mit Wasser (40 ml) verdünnt. Anschließend wurde NaHCO₃ zugegeben bis die Gasentwicklung stoppte. Die erhaltene wässrige Lösung wurde mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Epichinin **84** (1.06 g, 3.27 mmol, 66%) wurde als farbloses Harz erhalten.^[41]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1) = 0.12.$

$[\alpha]^{20}_D = +31.15$ (c 0.107, EtOH); Lit.: $[\alpha]^{20}_D = +23$ (c 0.10, EtOH).^[88]

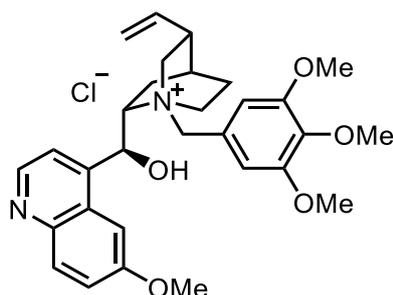
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89\text{--}0.98$ (m, 1H), $1.40\text{--}1.51$ (m, 1H), $1.56\text{--}1.63$ (m, 2H), $1.68\text{--}1.73$ (m, 1H), $2.27\text{--}2.38$ (m, 1H), $2.76\text{--}2.87$ (m, 2H), $3.15\text{--}3.22$ (m, 1H), $3.24\text{--}3.35$ (m, 2H), 3.90 (s, 3H), $4.91\text{--}4.99$ (m, 2H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 17.4$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J =$

4.5 Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

Die Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[88]

***N'*-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-9-epichininiumchlorid (73I)**



$C_{30}H_{37}ClN_2O_5$ $M = 541.09 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Epichinin **84** (615 mg, 1.90 mmol) und 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid (494 mg, 2.28 mmol) in Toluol (20 ml) wurde 8 h bei 80°C gerührt. Die abgekühlte Mischung wurde in MTBE/Hexan (100 ml/50 ml) gegeben. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und anschließend in MeOH (50 ml) aufgenommen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Ammoniumchlorid **73I** (540 mg, 0.998 mmol, 53%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(SiO_2, DCM/MeOH = 20/1) = 0.15$.

Smp.: 142–144°C (Zersetzung).

$[\alpha]^{20}_D = +106.11$ (c 0.101, MeOH).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.88$ – 1.02 (m, 1H), 1.72 – 1.88 (m, 2H), 1.93 – 2.05 (m, 2H), 2.70 – 2.76 (m, 1H), 3.33 – 3.39 (m, 1H), 3.42 – 3.53 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 4.05 (s, 3H), 4.43 – 4.58 (m, 1H), 4.67 – 4.77 (m, 1H), 5.05 – 5.12 (m, 3H), 5.18 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.79 (ddd, $J = 17.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.05 (dd, $J = 9.8$ Hz, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.16 – 7.25 (m, 2H), 7.45 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) ppm.

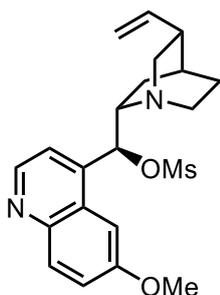
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 24.34 (CH₂), 25.32 (CH₂), 26.15 (CH), 36.88 (CH), 49.67 (CH₂), 56.12 (2 x CH₃), 56.17 (CH₃), 59.97 (CH₃), 60.00 (CH₂), 65.37 (CH₂), 66.14 (CH), 68.84 (CH), 102.81 (CH), 111.28 (2 x CH), 116.84 (CH₂), 119.88 (CH), 121.73 (CH), 123.65 (C), 127.28 (C), 131.28 (CH), 137.32 (CH), 138.71 (C), 144.39 (C), 144.54 (C), 147.50 (CH), 152.79 (2 x C), 157.71 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3363 (br), 3140 (w), 2942 (w), 2837 (w), 1620 (m), 1590 (m), 1507 (s), 1332 (s), 1240 (s), 1122 (vs) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 505 (100%) [M – Cl].

O'-Mesyl-9-epichinin (**86**)



$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $M = 402.51 \text{ g mol}^{-1}$

Mesylchlorid (0.64 ml, 950 mg, 8.3 mmol) wurde zu einer Lösung von Epichinin **84** (1.35 g, 4.16 mmol) und NEt_3 (1.3 ml, 940 mg, 9.3 mmol) in abs. THF (25 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser (50 ml) verdünnt. Anschließend wurde mit DCM (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 30/1) gereinigt. O'-Mesylepichinin **86** (995 mg, 2.47 mmol, 59%) wurde als farbloses Harz erhalten.^[40]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM/MeOH} = 30/1) = 0.19$.

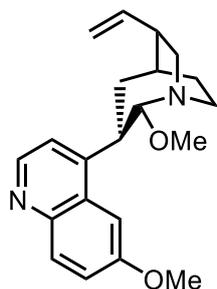
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +49.84$ (c 0.107, DCM).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.64–0.78 (m, 1H), 1.32–1.48 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 2H), 1.62–1.71 (m, 1H), 2.22–2.39 (m, 1H), 2.79–2.87 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.24 (dd, J

= 14.0 Hz, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.28–3.51 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.01 (d, $J = 17.0$ Hz, 2H), 5.64–5.93 (m, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 7.34–7.55 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H) ppm.

Die Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[89]

(2S,3S,5R,6R)-2-Methoxy-3-(6-methoxychinolin-4-yl)-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]nonan (87)



$C_{21}H_{26}N_2O_2$

$M = 338.45 \text{ g mol}^{-1}$

NaH (120 mg, 60% in Mineralöl, 3.00 mmol) wurde zu einer Lösung von Benzoesäure (366 mg, 3.00 mmol) in abs. MeOH (40 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 5 min gerührt. Anschließend wurde Mesylchinin **86** (605 mg, 1.50 mmol) zugegeben und die erhaltene Mischung 2.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 ml) verdünnt. Dann wurde mit DCM (3 x 60 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 60/1) gereinigt. Chinolinderivat **87** (220 mg, 0.650 mmol, 43%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[42]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{DCM/MeOH} = 60/1) = 0.07$.

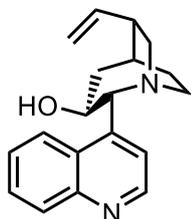
Smp.: 101–103°C.

$[\alpha]_D^{20} = +192.74$ (c 0.147, DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.67$ – 1.90 (m, 3H), 1.90 – 2.01 (m, 1H), 2.04 – 2.11 (m, 1H), 2.39 – 2.51 (m, 1H), 2.71 – 2.82 (m, 1H), 2.86 – 2.94 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.22 – 3.40 (m, 1H), 3.48 – 3.57 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 4.12 – 4.16 (m, 1H), 5.02 – 5.13 (m, 2H), 5.80 – 5.94 (m, 1H), 7.21 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.37 (m, 1H), 7.39 – 7.44 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[90]

(2R,3S,5S,6R)-2-(Chinolin-4-yl)-6-vinyl-1-azabicyclo[3.2.2]-3-nonanol (88)



C₁₉H₂₂N₂O

M = 294.40 g mol⁻¹

Mesylchlorid (1.4 ml, 2.1 g, 18.3 mmol) wurde zu einer Lösung von Cinchonin **9** (3.00 g, 10.2 mmol) und NEt₃ (2.8 ml, 2.0 g, 20 mmol) in abs. THF (25 ml) bei 0°C gegeben und die erhaltene Mischung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 ml) versetzt. Anschließend wurde mit DCM (3 x 40 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser (250 ml) versetzt und die erhaltene Mischung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Die abgekühlte Mischung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃ (50 ml) vermischt und die erhaltene wässrige Phase mit DCM (3 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Chinolin **88** (949 mg, 2.55 mmol, 25%) wurde als farbloses Harz erhalten.^[42]

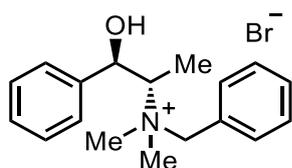
R_f(SiO₂, DCM/MeOH = 20/1) = 0.20.

[α]²⁰_D = +155.76 (c 0.107, DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.59–1.71 (m, 1H), 1.80–1.91 (m, 1H), 2.04 (ddd, J = 13.8 Hz, J = 11.1 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 2.12–2.28 (m, 2H), 2.39 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.48–2.60 (m, 1H), 2.77–2.87 (m, 1H), 3.15–3.26 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 12.7 Hz, J = 8.7 Hz, J = 3.4 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.62–4.72 (m, 1H), 5.09–5.22 (m, 2H), 5.92–6.05 (m, 1H), 7.37–7.42 (m, 1H), 7.50–7.59 (m, 1H), 7.60–7.68 (m, 1H), 8.01–8.10 (m, 2H), 8.72–8.85 (m, 1H) ppm.

Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[42]

(1*R*,2*S*)-*N*-Benzyl-*N*-methylephedriniumbromid (73o)

$C_{18}H_{24}BrNO$ $M = 350.30 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von (–)-*N*-Methylephedrin (850 mg, 4.74 mmol) und Benzylbromid (1.22 g, 7.13 mmol) in THF (30 ml) wurde 7 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , DCM/MeOH = 20/1) gereinigt. Ammoniumbromid **73o** (1.54 g, 4.40 mmol, 93%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

$R_f(SiO_2, DCM/MeOH = 20/1) = 0.11$.

Smp.: 180–181°C (Zersetzung).

$[\alpha]_D^{20} = -6.61$ (c 0.126, MeOH).

1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.39$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.85 (qd, $J = 6.8$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.52–7.59 (m, 3H), 7.64–7.70 (m, 2H) ppm.

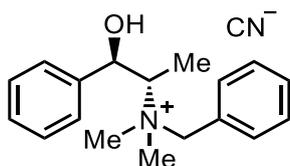
Das Signal der OH-Gruppe ist nicht sichtbar.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 7.79$ (CH_3), 49.14 (CH_3), 49.24 (CH_3), 67.51 (CH_2), 70.71 (CH), 76.00 (CH), 126.94 (2 x CH), 128.91 (CH), 129.21 (C), 129.59 (2 x CH), 130.26 (2 x CH), 131.79 (CH), 134.50 (2 x CH), 142.66 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3167$ (br), 3024 (w), 1453 (m), 763 (m), 720 (m), 711 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 270 (100%) [$M - Br^-$].

(1*R*,2*S*)-*N,N*-Benzylmethylephedriniumcyanid (74o)



$C_{19}H_{24}N_2O$ $M = 296.41 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Ammoniumbromid **73o** (1.30 g, 3.72 mmol) und KCN (1.21 g, 18.6 mmol) in MeOH (150 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit $CHCl_3$ (50 ml) versetzt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Ammoniumcyanid **74o** (497 mg, 1.68 mmol, 45%) wurde als braunes Harz erhalten.

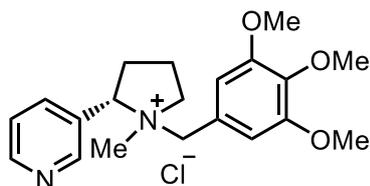
$[\alpha]_D^{20} = -1.46$ (c 0.114, MeOH).

1H -NMR (500 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.39$ (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.72–3.84 (m, 1H), 4.69 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.53–7.60 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 7.71$ (CH_3), 49.12 (CH_3), 49.23 (CH_3), 67.59 (CH_2), 70.71 (CH), 76.07 (CH), 126.90 (2 x CH), 128.90 (CH), 129.17 (C), 129.60 (2 x CH), 130.30 (2 x CH), 131.82 (CH), 134.43 (2 x CH), 142.80 (C), 163.78 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3112$ (m), 2156 (w), 1617 (br), 1374 (m), 994 (m), 856 (m), 807 (m), 757 (s), 704 (vs), 641 (s) cm^{-1} .

MS (ESI, pos. Modus): m/z 270 (100%) $[M - CN^-]$.

(S)-1-Methyl-2-(3-pyridyl)-1-(3,4,5-trimethoxybenzyl)pyrrolidiniumchlorid (73p)

$C_{20}H_{27}ClN_2O_3$ $M = 378.90 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von (–)-Nicotin (782 mg, 4.85 mmol) und 3,4,5-Trimethoxybenzylchlorid (1.05 g, 4.85 mmol) in abs. MeCN (5 ml) wurde 14 h bei 70°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in MTBE (50 ml) aufgenommen. Es wurde mit wässriger NaCl-Lösung (50 ml, 10%) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (5 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und Ammoniumchlorid **73p** (433 mg, 1.14 mmol, 24%) wurde als rotes Öl erhalten.^[43]

$[\alpha]^{20}_D = -66.36$ (c 0.108, DCM).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.62$ (dddd, $J = 13.0 \text{ Hz}$, $J = 10.2 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.76–1.97 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.34–2.46 (m, 2H), 3.22 (ddd, $J = 9.7 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.51 (t, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 6.20 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 13.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.09 (s, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.0 \text{ Hz}$, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.82 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 23.32$ (CH_2), 35.96 (CH_2), 40.55 (CH_3), 56.83 (CH_2), 56.86 (2 x CH_3), 60.92 (CH_3), 64.56 (CH_2), 67.09 (CH), 107.35 (2 x CH), 128.08 (CH), 128.72 (C), 139.35 (C), 143.44 (CH), 143.67 (CH), 144.19 (CH), 146.73 (C), 154.10 (2 x C) ppm.

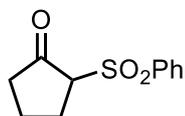
IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3393$ (br), 2940 (m), 2843 (w), 2789 (w), 1593 (s), 1507 (s), 1463 (s), 1429 (s), 1332 (s), 1256 (s), 1122 (vs) cm^{-1} .

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 343.2016 (für $C_{20}H_{27}N_2O_3^+$),

gef. 343.2554 [$M - Cl^-$].

5.2.3 Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.4

1-Phenylsulfonyl-2-oxocyclopentanon (**94**)



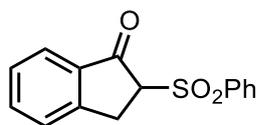
Eine Mischung von Cyclopentanon (10.1 g, 120 mmol), NBS (21.3 g, 120 mmol) und *p*TosOH · H₂O (2.28 g, 12 mmol) in EE (400 ml) wurde bei 40°C für 3 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Et₂O (200 ml) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.^[44] Der Rückstand wurde in EtOH (250 ml) aufgenommen und die erhaltene Lösung mit Natriumphenylsulfinat (29.5 g, 180 mmol) vermischt. Die erhaltene Mischung wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EE (200 ml) aufgenommen. Es wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EE (200 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EE = 2/1) gereinigt. Sulfon **94** (8.41 g, 37.5 mmol, 31%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[45]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/EE} = 2/1) = 0.16$.

Smp.: 116–117°C; Lit.: 116–117°C.^[91]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.79–1.99 (m, 1H), 2.11–2.28 (m, 1H), 2.29–2.50 (m, 3H), 2.57–2.76 (m, 1H), 3.75 (dd, *J* = 6.4 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[91]

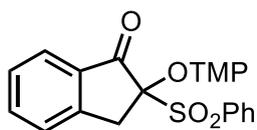
2-Phenylsulfonyl-1-indanon (96) $C_{15}H_{12}O_3S$ $M = 272.32 \text{ g mol}^{-1}$

Brom (5.45 g, 34.1 mmol) wurde zu einer Lösung von Indanon (4.50 g, 34.0 mmol) in Et₂O (20 ml) bei 0°C über 5 min getropft und die erhaltene Mischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung mit Wasser (50 ml), wässriger Na₂S₂O₃-Lösung (50 ml, 5%) und nochmals mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.^[50] Der Rückstand wurde in EtOH (70 ml) aufgenommen und die erhaltene Lösung mit Natriumphenylsulfinat (6.15 g, 37.5 mmol) vermischt. Die erhaltene Mischung wurde 1.5 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EE (50 ml) aufgenommen. Die erhaltene Mischung wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EE (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Hexan/EE (250 ml, 1/1) umkristallisiert. Sulfon **86** (4.75 g, 17.4 mmol, 51%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[45]

Smp.: 145–147°C; Lit.: 141.3–142.6°C.^[92]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.52$ (dd, $J = 18.2 \text{ Hz}$, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H), 3.79 (dd, $J = 18.2 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J = 8.4 \text{ Hz}$, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.57 (m, 2H), 7.60 (td, $J = 7.5 \text{ Hz}$, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.62–7.67 (m, 1H), 7.69 (d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.89–7.93 (m, 2H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[92]

2-Phenylsulfonyl-2-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxy-1-indanon (97)

$C_{24}H_{29}NO_4S$ $M = 427.56 \text{ g mol}^{-1}$

Eine Mischung von Sulfon **96** (1.00 g, 3.67 mmol), TEMPO (689 mg, 4.41 mmol) und $K_2S_2O_8$ (1.09 g, 4.03 mmol) in abs. MeCN (10 ml) wurde bei 40°C für 24 h gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EE (50 ml) aufgenommen. Es wurde mit Wasser (50 ml) gewaschen und die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EE = 7/1) gereinigt. Das Produkt **97** (1.25 g, 2.92 mmol, 79%) wurde als farbloser Schaum erhalten.^[15]

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/EE} = 7/1) = 0.29$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.57$ (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.23–1.31 (m, 1H), 1.32–1.40 (m, 2H), 1.47–1.63 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.95 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H) ppm.

$^{13}C\{^1H\}$ -NMR (125 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.41$ (CH_2), 20.32 (CH_3), 20.82 (CH_3), 29.57 (CH_2), 31.80 (CH_3), 32.73 (CH_3), 40.88 (CH_2), 41.02 (CH_2), 59.90 (C), 60.98 (C), 103.58 (C), 124.07 (CH), 125.84 (CH), 127.57 (CH), 127.85 (2 x CH), 130.68 (2 x CH), 133.76 (CH), 134.92 (C), 135.28 (C), 135.57 (CH), 150.64 (C), 198.85 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3069$ (w), 3009 (w), 2933 (m), 1720 (vs), 1466 (s), 1447 (s), 1309 (s), 1143 (vs), 914 (s), 750 (vs), 723 (s), 686 (s), 610 (vs), 549 (vs) cm^{-1} .

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 427 (1) [M^+], 208 (16), 156 (100), 131 (90), 125 (30), 84 (37), 77 (80), 51 (53), 41 (63).

HRMS (EI, 70 eV): ber. 427.1812 (für $C_{24}H_{29}NO_4S^+$),
gef. 427.1811 [M^+].

5.2.4 Versuchsvorschriften und analytische Daten zu Kapitel 3.5

1,4-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-butin (106b)



$C_{36}H_{42}O_2Si_2$ $M = 562.90 \text{ g mol}^{-1}$

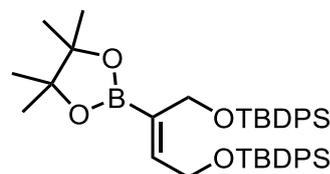
TBDPSCI (6.03 g, 21.9 mmol) wurde zu einer Lösung von 1,4-Dihydroxy-2-butin (900 mg, 10.5 mmol), DMAP (64 mg, 0.52 mmol) und NEt_3 (3.1 ml, 22.2 mmol) in abs. DCM (20 ml) getropft und die erhaltene Mischung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO_2 , Hexan/EE = 20/1) gereinigt. Das Produkt **106b** (5.64 g, 10.0 mmol, 95%) wurde als farbloses Öl erhalten.^[61]

$R_f(SiO_2, \text{Hexan/EE} = 20/1) = 0.28$.

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.06$ (s, 18H), 4.32 (s, 4H), 7.32–7.48 (m, 12H), 7.71 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 8H) ppm.

Das Spektrum stimmt mit dem der Literatur überein.^[61]

(*Z*)-1,4-Bis(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-buten (107b)



$C_{42}H_{55}BO_4Si_2$ $M = 690.88 \text{ g mol}^{-1}$

Zu einer Lösung von Disilylether **106b** (20.69 g, 36.76 mmol) in abs. Toluol (50 ml) wurden B_2pin_2 (10.27 g, 40.44 mmol), $CuCl$ (495 mg, 3.68 mmol), $NaOtBu$ (530 mg, 5.51 mmol), PPh_3 (1.16 g, 4.41 mmol) und abs. MeOH (40 ml) bei $0^\circ C$ gegeben. Die erhaltene Mischung wurde 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung über Celite (6 cm) filtriert und der Rückstand mit EE (100 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromato-

graphisch (SiO₂, Hexan/EE = 10/1) gereinigt. Vinylboronat **107b** (19.67 g, 28.47 mmol, 77%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.^[62]

$R_f(\text{SiO}_2, \text{Hexan/EE} = 10/1) = 0.24$.

Smp.: 100–101°C.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.26 (s, 12H), 4.11 (s, 2H), 4.43 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30–7.37 (m, 6H), 7.36–7.44 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 7.64 (d, J = 6.8 Hz, 4H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.19 (C), 19.30 (C), 24.96 (4 x CH₃), 26.81 (3 x CH₃), 26.99 (3 x CH₃), 61.15 (CH₂), 62.30 (CH₂), 83.47 (2 x C), 127.61 (4 x CH), 127.77 (4 x CH), 129.49 (2 x CH), 129.67 (2 x CH), 133.78 (2 x C), 133.88 (2 x C), 135.72 (8 x CH), 147.95 (CH) ppm. Das Signal des am Boratom gebundenen Kohlenstoffs ist nicht sichtbar.

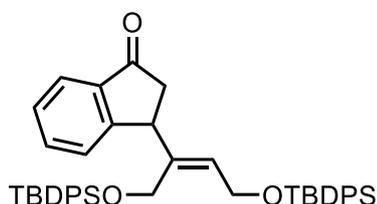
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072 (w), 3050 (w), 2959 (w), 2930 (w), 2892 (w), 2857 (w), 699 (vs), 611 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) 634 (47), 633 (100), 361 (28), 319 (34), 199 (63), 197 (39), 135 (71), 83 (32).

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 691.3805 (für C₄₂H₅₆BO₄Si₂⁺),

gef. 691.3804 [M + H⁺].

(Z)-2-(3-Oxoindan-1-yl)-1,4-bis(tert-butyldiphenylsilyloxy)-2-buten (108b)



C₄₅H₅₀O₃Si₂ M = 695.06 g mol⁻¹

Eine Mischung von Vinylboronat **107b** (660 mg, 0.955 mmol) und [Rh(cod)Cl]₂ (15 mg, 0.031 mmol) in 1,4-Dioxan (10 ml) wurde 30 min bei 60°C unter einer Schutzgasatmosphäre gerührt. Dann wurde Indenon **29** (100 mg, 0.768 mmol) und eine Lösung von K₃PO₄ (82 mg, 0.384 mmol) in Wasser (16 ml) zugegeben und die erhaltene Mischung

19 h bei 60°C gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (30 ml, 2 mol/l) zugegeben. Nach Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit DCM (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EE = 15/1) gereinigt. Alkenylindanon **108b** (253 mg, 0.364 mmol, 47%) wurde als gelbes Öl erhalten.^[63]

R_f(SiO₂, Hexan/EE = 15/1) = 0.15.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 2.61 (dd, *J* = 19.2 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 19.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.13–4.20 (m, 3H), 5.48 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 7.30 (td, *J* = 7.4 Hz, *J* = 2.2 Hz, 4H), 7.33–7.42 (m, 7H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.54–7.59 (m, 4H), 7.73 (dd, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H) ppm.

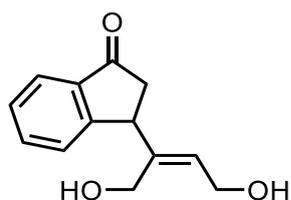
¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 19.07 (C), 19.21 (C), 26.78 (3 x CH₃), 26.91 (3 x CH₃), 43.91 (CH), 43.98 (CH₂), 60.62 (CH₂), 60.65 (CH₂), 123.63 (CH), 127.03 (CH), 127.76, 127.81, 127.84, 129.75, 129.81, 129.88, 132.88 (C), 132.94 (C), 133.70 (C), 133.74 (C), 134.67 (CH), 134.94, 135.56, 135.63, 137.55 (C), 140.18 (C), 156.84 (C), 206.31 (C) ppm. Es konnten nicht alle Kohlenstoffatome zugeordnet werden.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3070 (w), 3050 (w), 2957 (w), 2930 (w), 2890 (w), 2856 (m), 1711 (s), 1427 (s), 1110 (s), 1049 (s), 821 (s), 699 (vs), 609 (s), 503 (s) cm⁻¹.

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 637 (43), 381 (19), 333 (15), 199 (100), 197 (29), 181 (15), 135 (30), 131 (13), 77 (11).

HRMS (ESI, pos. Modus): Das M⁺-Signal wurde nicht gefunden.

(Z)-2-(3-Oxoindan-1-yl)-2-buten-1,4-diol (109)



C₁₃H₁₄O₃ M = 218.25 g mol⁻¹

TBAF (0.79 ml, 0.79 mmol, 1.0 mol/l in THF) und AcOH (0.79 ml, 0.79 mmol, 1.0 mol/l in THF) wurden zu einer Lösung von Silylether **108b** (220 mg, 0.317 mmol) in abs. THF (20 ml) gegeben und die erhaltene Mischung 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM (50 ml) aufgenommen. Es wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit DCM (50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (25 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (SiO₂, Hexan/EE = 1/10) gereinigt. Diol **109** (34 mg, 0.16 mmol, 34%) wurde als farbloses Öl erhalten.^[64]

R_f(SiO₂, Hexan/EE = 1/10) = 0.11.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.65 (dd, *J* = 19.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 19.2 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.11–4.17 (m, 2H), 4.17–4.32 (m, 2H), 5.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H) ppm.

¹³C{¹H}-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 43.42 (CH₂), 45.12 (CH), 58.56 (CH₂), 59.01 (CH₂), 123.81 (CH), 126.79 (CH), 128.22 (CH), 129.80 (CH), 135.14 (CH), 137.35 (C), 143.82 (C), 156.27 (C), 206.49 (C) ppm.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3385 (br), 2924 (w), 1694 (vs), 1603 (s), 1011 (s), 761 (s) cm⁻¹.

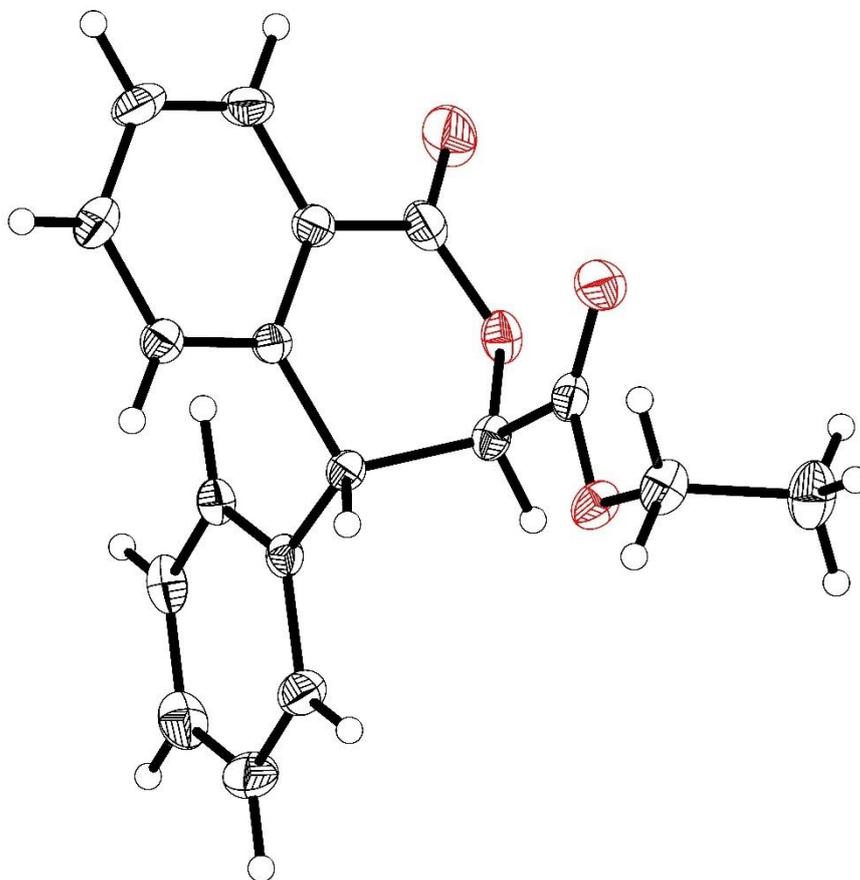
MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) 200 (6), 171 (7), 131 (12), 86 (43), 84 (71), 71 (13), 57 (21), 51 (32), 49 (100).

HRMS (ESI, pos. Modus): ber. 241.0835 (für C₁₃H₁₄NaO₃⁺),

gef. 241.0836 [M + Na⁺].

Enantiomerenanalytik: HPLC(Chiralpak IA, 30°C, 0.500 ml/min, Hexan, 5 min; Gradient nach Hexan/*i*PrOH = 95/5, 30 min, 24 bar): *t_R* = 26.15 min, *t_R* = 29.26 min.

6 Kristallographische Daten

(*R,R*)-4-Phenyl-1-isochromanon-3-carbonsäureethylester (32a)**Tabelle 16:** Röntgenstrukturdaten der Verbindung (*R,R*)-**32a**.

Summenformel	C ₁₈ H ₁₆ O ₄
Molmasse	296.31 g mol ⁻¹
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	1.54178 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Zellparameter	a = 10.1393(11) Å, α = 90°. b = 11.4530(12) Å, β = 90°. c = 12.9735(14) Å, γ = 90°.
Volumen, Z	1506.6(3) Å ³ , 4
Berechnete Dichte	1.306 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.755 mm ⁻¹

Kristallographische Daten

F(000)	624
Kristallgröße	0.110 x 0.080 x 0.060 mm ³
θ -Bereich für Datenerfassung	5.151 bis 74.452°
Indexbereich	$-12 \leq h \leq 12, -14 \leq k \leq 14, -16 \leq l \leq 16$
Gesamte Reflexe	30332
Unabhängige Reflexe	3088 [R(int) = 0.0250]
Beobachtete Reflexe [$I > 2(I)$]	3067
Gesamtheit bis $\theta = 74.452^\circ$	100.0 %
Absorptionskorrektur	semi-empirisch
Max. und min. Transmission	1.0000 and 0.8892
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix des kleinsten Quadrats von F^2
Daten / Beschränkungen / Parameter	3088 / 0 / 200
Konvergenz gegen F^2	1.039
Letzte R-Indizes [$I > 2\delta(I)$]	R1 = 0.0255, wR2 = 0.0668
R-Indizes (alle Daten)	R1 = 0.0256, wR2 = 0.0669
Absoluter Strukturparameter	0.01(3)
Min./max. Restelektronendichte	0.175 and $-0.132 \text{ e \AA}^{-3}$

Zusätzliche kristallographische Daten sind unter der Identifikationsnummer CDCC-2368076 über www.cdcc.cam.ac.uk erhältlich.

7 Literaturverzeichnis

- [1] D. Kieslich, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101508.
- [2] H.-L. Jung, S.-Y. Yang, M. C. Pyo, C.-O. Hong, M.-H. Nam, J.-W. Lee, K.-W. Lee, *Food Sci. Biotechnol.* **2019**, *28*, 555–562.
- [3] D. J. Sheffler, B. L. Roth, *Trends. Pharmacol. Sci.* **2003**, *24*, 107–109.
- [4] M. Watanabe, M. Sahara, M. Kubo, S. Furukawa, R. J. Billedeau, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 742–747.
- [5] J. Clayden, N. Greeves, S. G. Warren, *Organische Chemie*, 2. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, **2013**.
- [6] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573–5590.
- [7] N. Melnyk, I. Iribarren, E. Mates-Torres, C. Trujillo, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202201570.
- [8] C. E. Song, D. J. Ager, H.-U. Blaser, Y.-C. Chen, R. R. Deshmukh, J. Frackenpohl, J. Gawronski, H. M. R. Hoffmann, H. B. Jang, B.-S. Jeong, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2019**.
- [9] E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725–1762.
- [10] P. Bernal, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714–7718.
- [11] R. J. Reddy, A. H. Kumari, J. J. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 3087–3118.
- [12] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463.
- [13] C.-K. Chan, Y.-H. Chen, R.-T. Hsu, M.-Y. Chang, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 46–54.
- [14] C.-K. Chan, Y.-C. Chen, M.-Y. Chang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 782–791.
- [15] C.-K. Chan, M.-Y. Chang, *Synlett* **2016**, *27*, 2858–2862.
- [16] C.-K. Chan, H.-S. Wang, R.-T. Hsu, M.-Y. Chang, *Synthesis* **2017**, *49*, 2045–2056.
- [17] J. Christoffers, T. Werner, *Synlett* **2002**, 119–121.
- [18] D. Kieslich, J. Christoffers, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 953–957.
- [19] D. Kieslich, *Untersuchungen zur asymmetrischen Michael-Addition und zur Cyanid katalysierten Lactonisierung*, Dissertation, Universität Oldenburg, **2022**.
- [20] M. Lu, D. Zhu, Y. Lu, X. Zeng, B. Tan, Z. Xu, G. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4562–4563.
- [21] B. L. Feringa, M. Pineshi, L. A. Arnold, R. Imbos, A. H. M. de Vries, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2733–2736.
- [22] B. D. W. Allen, M. J. Connolly, J. P. A. Harrity, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13000–13003.
- [23] L. Liang, T. T.-L. Au-Yeung, A. S. C. Chan, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3799–3801.
- [24] J. Wolinsky, D. Chan, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 41–43.

- [25] J. Gomes, C. Daepfen, R. Liffert, J. Roesslein, E. Kaufmann, A. Heikinheimo, M. Neuburger, K. Gademann, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11017–11034.
- [26] N. T. Tzvetkov, T. Arndt, J. Mattay, *Tetrahedron* **2007**, *64*, 10497–10510.
- [27] S. Zheng, H. Tan, X. Zhang, C. Yu, Z. Shen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 975–978.
- [28] A. Dierks, M. Schmidtman, J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5451–5462.
- [29] E. J. Corey, K. A. Cimprich, *Tetrahedron Lett* **1992**, *33*, 4099–4102.
- [30] J. M. Blanco, O. Caamano, F. Fernandez, G. Gomez, C. Lopez, *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 749–752.
- [31] A. Banach, J. Scianowski, P. Ozimek, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2014**, *189*, 274–284.
- [32] H. Zhang, R. A. Cormanich, T. Wirth, *Chem. Eur. J.* **2021**, *28*, e202103623.
- [33] H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181–4184.
- [34] X. Gu, Y. Zhang, Z.-J. Xu, C.-M. Che, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7870–787.
- [35] J. Eldo, E. Arunkumar, A. Ajayaghosh, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6241–6244.
- [36] M. Srisailas, P. Rajakumar, *J. Chem. Res.* **2006**, 671–674.
- [37] N. Kumura, M. Izumi, S. Nakajima, S. Shimizu, H.-S. Kim, Y. Wataya, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2005**, *69*, 2250–2253.
- [38] T. Hogberg, P. Strom, M. Ebner, S. Ramsby, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2033–2036.
- [39] Y.-C. Chan, X. Wang, Y.-P. Lam, J. Wong, Y.-L. S. Tse, Y.-Y. Yeung, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12745–12754.
- [40] M. Zielinska-Blajet, M. Kucharska, J. Skarzewski, *Synthesis* **2006**, 1176–1182.
- [41] T. Sekikawa, T. Kitaguchi, H. Kitaura, T. Minami, Y. Hatanaka, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 646–649.
- [42] M. H. Franz, S. Röper, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2983–2991.
- [43] A. R. Hajipour, Y. Heidari, G. Kozehgary, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 61179–61183.
- [44] H. Xu, C. Wolf, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12457–12460.
- [45] S. Deng, E. Liang, Y. Wu, X. Tang, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3955–3957.
- [46] C. Tanyeli, C. Iyigün, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7135–7139.
- [47] Y. Haruta, K. Onizuka, K. Watanabe, K. Kono, A. Nohara, K. Kubota, S. Imoto, S. Sasaki, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7211–7218.
- [48] J.-M. Speldrich, *Untersuchungen zu Cer- und Cyanidkatalysierten Lactonisierung*, Dissertation, Universität Oldenburg, **2023**.
- [49] C. Chen, X. Feng, G. Zhang, Q. Zhao, G. Huang, *Synthesis* **2008**, 3205–3208.
- [50] M. Prokopowicz, P. Mlynarz, P. Kafarski, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7314–7317.

- [51] M. Simek, K. Bartova, R. Pohl, I. Cisarova, U. Jahn, *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 6218–6223.
- [52] T. Inokuchi, H. Kawafuchi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11969–11975.
- [53] D. Rennison, S. Bova, M. Cavalli, F. Ricchelli, A. Zulian, B. Hopkins, M. A. Brimble, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2963–2974.
- [54] W.-Y. Zhang, P. C. Hogan, C.-L. Chen, J. Niu, Z. Wang, D. Lafrance, O. Gilicky, N. Dunwoody, M. Ronn, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1784–1795.
- [55] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396–3399.
- [56] C. Kahrs, M. S. Wickleder, J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 5754–5762.
- [57] J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001–8006.
- [58] H. E. Ho, N. Asao, Y. Yamamoto, T. Jin, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4670–4673.
- [59] T. K. Wood, W. E. Piers, B. A. Keay, M. Parvez, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2875–2878.
- [60] S. Hecht, J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4084–4085.
- [61] L. Charon, J.-F. Hoeffler, C. Pale-Grosdemange, M. Rohmer, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8369–8373.
- [62] A. L. Moure, R. G. Arrayas, D. J. Cardenas, I. Alonso, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7129–7222.
- [63] S.-S. Jin, H. Wang, M.-H. Xu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7230–7232.
- [64] O. Groben, *Synthese neuer optisch aktiver Allenyllactame*, Masterarbeit, Universität Mainz, **2020**.
- [65] J. Küppers, P. Becker, R. Jarling, M. Dörries, N. Cakic, M. Schmidtman, J. Christoffers, R. Rabus, H. Wilkes, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 4722–4731.
- [66] J. Yang, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16748–16751.
- [67] N. Tamizharasan, P. Santhoskumar, N. Devarajan, M. S. Hallur, G. Hallur, P. Suresh, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 7417–7428.
- [68] G. Sartori, R. Maggi, F. Bigi, C. Porta, X. Tao, G. L. Bernardi, S. Ianelli, M. Nardelli, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12179–12192.
- [69] Y. Xia, J. Wang, G. Dong, *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 2416–2420.
- [70] S. T. Heller, E. E. Schultz, R. Sarpong, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8429–8433.
- [71] O. McCarthy, A. Musso-Buendia, M. Kaiser, R. Brun, L. M. Ruiz-Perez, N. G. Johansson, D. G. Pacanowska, I. H. Gilbert, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 678–688.
- [72] M. Vuagnoux-d'Augustin, A. Alexakis, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9647–9662.
- [73] M. Mikolajczyk, W. Perlikowska, J. Omelanczuk, *Synthesis* **1987**, 1009–1012.
- [74] M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860

- [75] Y. Liu, Y. Mao, Y. Hu, J. Gui, L. Wang, W. Wang, S. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1554–1558.
- [76] S. Wang, L. Tang, B. Cai, Z. Yin, Y. Li, L. Xiong, X. Kang, J. Xuan, Y. Pei, M. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3787–3792.
- [77] S. Aspin, L. Lopez-Suarez, P. Larini, A. Goutierre, R. Jazzar, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5056–5059.
- [78] T. Ding, L. Jiang, J. Yang, Y. Xu, G. Wang, W. Yi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6025–6028.
- [79] H. Yin, C.-J. Wang, Y.-G. Zhao, Z.-Y. He, M.-M. Chu, Y.-F. Wang, D.-Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6588–6592.
- [80] X. Dong, S. Lv, Q. Qi, Y. Gu, P. Wu, W. Zhang, Z. Zhang, L. Yang, J. Li, Y. Chen, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 189–197.
- [81] H. He, K. S. S. Tummalapalli, L. Zhu, M. Chen, S. Krishnamurthy, J. C. Antilla, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, 1–5.
- [82] D. L. Poeira, A. Negrao, H. Faustino, J. Coelho, C. Gomes, P. Gois, M. Marques, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 776–781.
- [83] J. Han, R. Liu, Z. Lin, W. Zi, *Angew. Chem.* **2023**, *135*, e202215714.
- [84] L. Pan, K.-M. Lee, Y.-Y. Chan, Z. Ke, Y.-Y. Yeung, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 53–57.
- [85] J.-H. Lee, M.-S. Yoo, J.-H. Jung, S.S. Jew, H.-G. Park, B.-S. Jeong, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7906–7915.
- [86] H. Hayashi, S. Yasukochi, T. Sakamoto, M. Hatano, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5197–5212.
- [87] Y. Wang, Z. Li, X. Ting, J. Zhao, Q. Meng, *Synlett* **2014**, *25*, 2155–2160.
- [88] A. P. Gorka, K. S. Sherlach, A. C. de Dios, P. D. Roepe, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2013**, *57*, 365–374.
- [89] R. Salvio, M. Moliterno, D. Caramelli, L. Pisciotani, A. Antenucci, M. D'Amico, M. Bella, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 2280–2288
- [90] W. M. Braje, R. Wartchow, H. Martin, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 2103–2262.
- [91] D. Enders, A. Grossmann, H. Huang, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4298–4301.
- [92] Y. Fang, D. Xu, Y. Yu, R. Tang, S. Dai, Z. Wang, W. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200091.

8 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
BINOL	1,1'-Bi-2-naphthol
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
Cod	1,5-Cyclooctadien
CPBA	Chlorperbenzoesäure
Cy	Cyclohexyl
d	dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DBPO	Dibenzoylperoxid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	diastereomeric ratio, Diastereoisomertenverhältnis
DTBM-SEGPPOS	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenyl)phosphano]-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
<i>ee</i>	enantiomeric excess, Enantiomerenüberschuss
EE	Ethylacetat
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	Stoffmengenäquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl

Abkürzungsverzeichnis

GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
hept	Heptett
HFIP	Hexafluorisopropanol
HMDS	Hexamethyldisilazid
HPLC	high performance liquid chromatography, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	high resolution mass spectrometry, Hochauflösende Massenspektrometrie
<i>hν</i>	Licht
<i>i</i>	iso
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
Lit.	Literatur
LM	Lösungsmittel
<i>m</i>	meta
m	Multipllett
m/z	Masse/Ladung
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
<i>n</i>	Stoffmenge oder normal
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz
non	nonett
ORTEP	oak ridge thermal ellipsoid plot
Otf	Triflat
PG	protecting group, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PIFA	[Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol

pin	Pinakolato
ppm	parts per million
Pr	Propyl
Pyr	Pyridin
quant.	quantitativ
R	Rest
<i>rac</i>	racemisch
RuPhos	2-(Dicyclohexylphosphino)-2',6'-diisopropoxybiphenyl
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
T	Temperatur
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TC	Thiophen-2-carboxylat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFE	Trifluorethanol
THF	Tetrahydrofuran
TMP	2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidyl
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
Tos	Tosyl
Tr	Trityl
V	Volumen
vs	very strong
vw	very weak
w	weak
xs.	excess, Überschuss

Abkürzungsverzeichnis

Y	yield, Ausbeute
δ	chemische Verschiebung

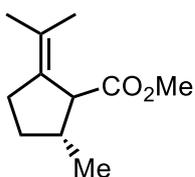
9 Publikation

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation ist folgende Publikation entstanden:

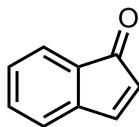
O. Groben, J. Christoffers, M. Schmidtman, *An Optically Active 4-Aryl-3,4-dihydroisocoumarin-3-carboxylate*, *Eur. J. Org. Chem.* **2024**, e202400769.

(doi: 10.1002/ejoc.202400769)

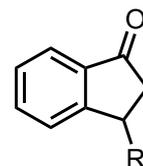
10 Liste der synthetisierten Verbindungen



57, S. 87

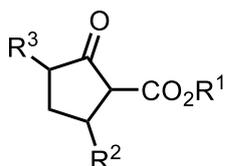


29, S. 94

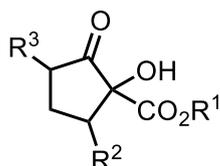


30a: R = Ph, S. 95

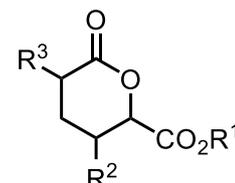
30c: R = Et, S. 99



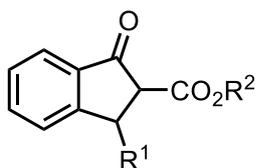
	R ¹	R ²	R ³	S.
19b:	Et	Et	H	104
19c:	Bn	Et	H	108
19d:	Bn	Me	H	91
19e:	Me	Me	H	88
19f:	Et	H	Me	114
19g:	Et	H	Allyl	111



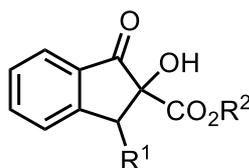
	R ¹	R ²	R ³	S.
20b:	Et	Et	H	105
20c:	Bn	Et	H	109
20d:	Bn	Me	H	92
20e:	Me	Me	H	89
20f:	Et	H	Me	114
20g:	Et	H	Allyl	112
20a:	Et	H	H	117



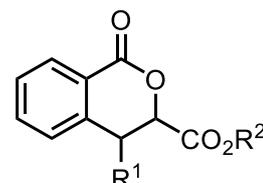
	R ¹	R ²	R ³	S.
21b:	Et	Et	H	106
21c:	Bn	Et	H	110
21d:	Bn	Me	H	93
21e:	Me	Me	H	90
21f:	Et	H	Me	115
21g:	Et	H	Allyl	113
21a:	Et	H	H	118



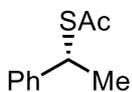
	R ¹	R ²	S.
31a:	Ph	Et	96
31b:	H	Et	126
31c:	Et	Et	100
31d:	H	Me	124
31e:	H	<i>t</i> Bu	129
31f:	H	<i>i</i> Bu	131



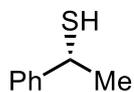
	R ¹	R ²	S.
33a:	Ph	Et	97
33b:	H	Et	127
33c:	Et	Et	101
33d:	H	Me	125
33e:	H	<i>t</i> Bu	129
33f:	H	<i>i</i> Bu	131



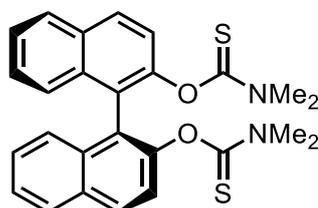
	R ¹	R ²	S.
32a:	Ph	Et	97
32b:	H	Et	128
32c:	Et	Et	102
32d:	H	Me	125
32e:	H	<i>t</i> Bu	130
32f:	H	<i>i</i> Bu	132



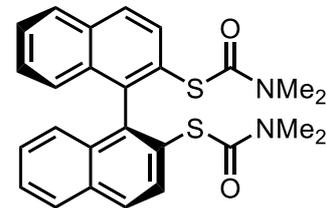
62, S. 118



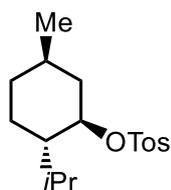
64, S. 119



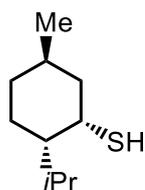
70, S. 122



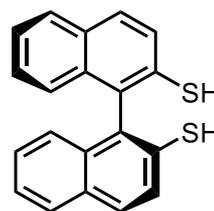
72, S. 122



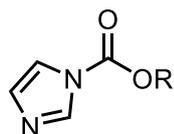
66, S. 120



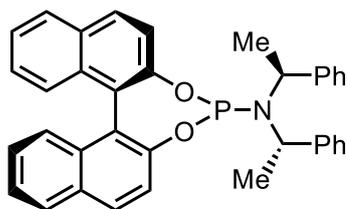
67, S. 121



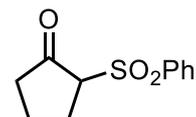
71, S. 123



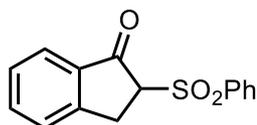
53a, R = Et, S. 103
53b, R = Bn, S. 107



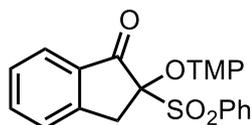
54, S. 116



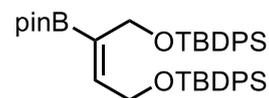
94, S. 166



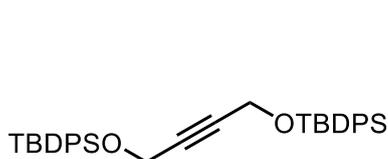
96, S. 167



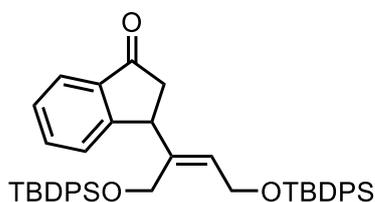
97, S. 168



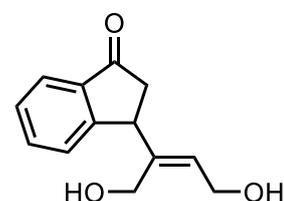
107b, S. 169



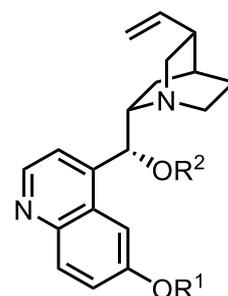
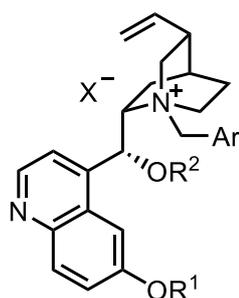
106b, S. 169



108b, S. 170

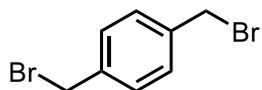


109, S. 171

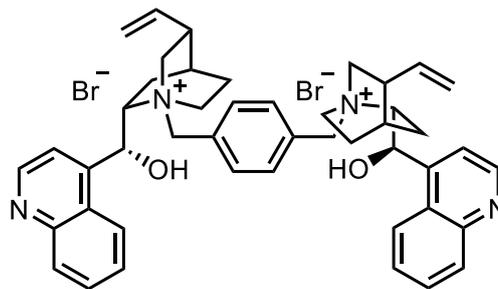


Ar	X	R ¹	R ²	S.
73a : Phenyl	Cl	H	H	133
74a : Phenyl	CN	H	H	134
73b : 1-Naphthyl	Br	H	H	135
74b : 1-Naphthyl	CN	H	H	136
73c : 3,5-Dimethoxyphenyl	Br	H	H	137
74c : 3,5-Dimethoxyphenyl	CN	H	H	138
73d : 3,4,5-Trimethoxyphenyl	Cl	H	H	139
74d : 3,4,5-Trimethoxyphenyl	CN	H	H	140
73j : 3,4,5-Trimethoxyphenyl	Cl	CHPh ₂	H	153
74j : 3,4,5-Trimethoxyphenyl	CN	CHPh ₂	H	154
73e : Bis(trifluormethyl)phenyl	Cl	H	H	143
73f : Bis(trifluormethyl)phenyl	Br	H	H	141
74e : Bis(trifluormethyl)phenyl	CN	H	H	144
73i : 3,5-Dimethoxyphenyl	Br	H	Ac	149

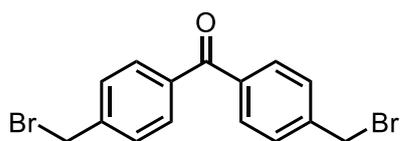
R ¹	R ²	S.
79 : Me	Ac	148
80 : H	H	150
81 : CHPh ₂	H	151
83 : Me	Ms	157



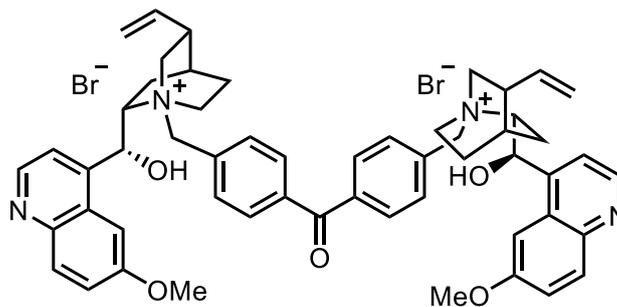
76, S. 145



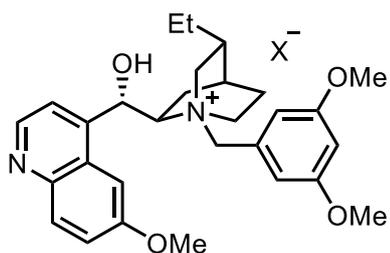
73g, S. 146



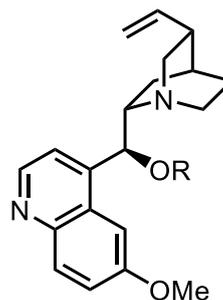
78, S. 147



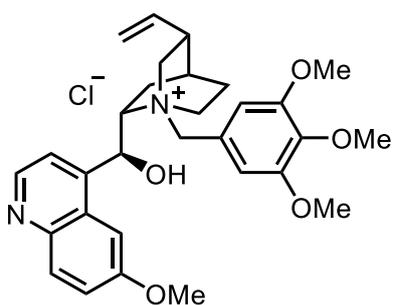
73h, S. 147



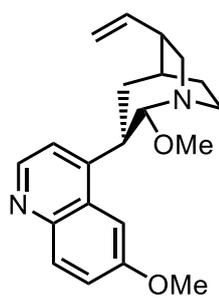
73k, X = Br, S. 155
74k, X = CN, S. 156



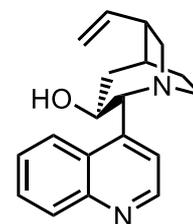
84: R = H, S. 158
86: R = Ms, S. 160



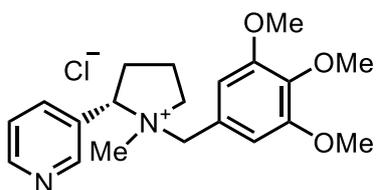
73l, S. 159



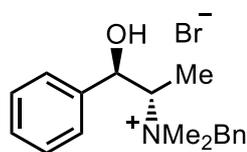
87, S. 161



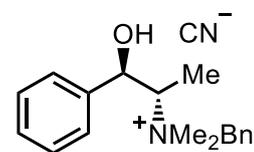
88, S. 162



73p, S. 165



73o, S. 163



74o, S. 164

11 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Oliver Groben
Geburt	17.08.1991 in Wiesbaden
Adresse	Bloherfelder Straße 325 26129 Oldenburg
Telefon	0176 79818059
E-Mail	olgroben@gmail.com

Ausbildung

08/2021 – 12/2024	Wissenschaftlicher Mitarbeiter 28.11.24 Promotion bei Prof. Christoffers (organische Synthese)
02/2021 – 07/2021	Lehrkraft im Vorbereitungsdienst Stadtteilschule Altona, Hamburg
07/2020 – 01/2021	Wissenschaftlicher Mitarbeiter bei Prof. Nubbemeyer (organische Synthese)
04/2017 – 06/2020	Master of Education, Mainz Masterarbeit bei Prof. Nubbemeyer (organische Synthese)
04/2012 – 03/2017	Bachelor of Education, Mainz
09/2011 – 03/2012	Bewerbungsphase
04/2011 – 08/2011	Zivildienst Universitätsklinikum Mainz
03/2011	Allgemeine Hochschulreife

12 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur unter
Zuhilfenahme der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst habe.

Oldenburg, den 11.12.2024



Oliver Groben