

# **Organokatalytische Asymmetrische Synthesen von Dihydrobenzofuranen und Isochroman-1-onen**

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der  
RWTH Aachen University zur Erlangung des akademischen Grades einer  
Doktorin der Naturwissenschaften genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Master of Science Chemie

Jeanne Katrin Fronert

aus

Aachen

Berichter: Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Dieter Enders

Universitätsprofessor Dr. rer. nat. Markus Albrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 17.07.2015

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online  
verfügbar.



Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Dieter Enders am Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen University in der Zeit von April 2012 bis Mai 2015 angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

*"Asymmetric Total Synthesis of Smyrindiol Employing an Organocatalytic Aldol Key Step"* D. Enders, J. Fronert, T. Bisschops, F. Boeck, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1112-1117.

*"Asymmetric Organocatalytic Synthesis of trans-3,4-Disubstituted Isochromanones via an Intramolecular Aldol Reaction"* J. Fronert, T. Bisschops, E. Cassens-Sasse, I. Atodiresei, D. Enders, *Synthesis* **2013**, 1708-1712.

Herrn Prof. Dr. Dieter Enders danke ich herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Markus Albrecht danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.



*Für meinen Großvater*



# Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                  |    |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | Einleitung.....                                                                  | 1  |
| 1.1   | Asymmetrische Synthese.....                                                      | 1  |
| 1.2   | Organokatalyse .....                                                             | 5  |
| 1.2.1 | Enamin-Aktivierung.....                                                          | 7  |
| 1.2.2 | Iminium-Aktivierung .....                                                        | 10 |
| 1.2.3 | Wasserstoffbrücken-Aktivierung .....                                             | 11 |
| 1.2.4 | Gegenion-Aktivierung .....                                                       | 12 |
| 1.2.5 | SOMO-Aktivierung.....                                                            | 13 |
| 1.3   | Smyrindiol.....                                                                  | 14 |
| 1.3.1 | Synthesen von Smyrindiol .....                                                   | 15 |
| 1.4   | Cumarin-Synthesen.....                                                           | 17 |
| 1.4.1 | Perkin-Reaktion.....                                                             | 17 |
| 1.4.2 | Pechmann-Kondensation .....                                                      | 18 |
| 1.4.3 | Knoevenagel-Kondensation.....                                                    | 18 |
| 1.4.4 | Synthesen über CH-Aktivierung .....                                              | 19 |
| 1.4.5 | Cyclisierung durch Isomerisierung von <i>o</i> -Hydroxyzimtsäure-Derivaten ..... | 20 |
| 1.4.6 | Cumarine über Ringschlussmetathese.....                                          | 21 |
| 1.5   | Isochroman-1-one.....                                                            | 22 |
| 1.5.1 | Vorkommen in der Natur .....                                                     | 22 |
| 1.5.2 | Synthesen.....                                                                   | 22 |
| 1.6   | Organokatalytische Intramolekulare Aldolreaktionen.....                          | 25 |
| 1.7   | Organokatalytische intramolekulare Michael-Reaktionen.....                       | 27 |
| 1.8   | Organokatalytische intramolekulare Mannich-Reaktionen .....                      | 30 |
| 2     | Hauptteil .....                                                                  | 33 |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1 Asymmetrische Synthese von Smyrindiol .....                                  | 33 |
| 2.1.1 Aufgabenstellung.....                                                      | 33 |
| 2.1.2 Retrosynthetische Analyse.....                                             | 34 |
| 2.1.3 Synthese von Smyrindiol.....                                               | 37 |
| 2.2 Cumarin-Synthese .....                                                       | 44 |
| 2.2.1 Aufgabenstellung.....                                                      | 44 |
| 2.2.2 Schützungen des Phenols.....                                               | 45 |
| 2.2.3 Iodierungen.....                                                           | 47 |
| 2.2.4 Sonogashira-Reaktion .....                                                 | 51 |
| 2.2.5 Hydrierung/Lactonisierung.....                                             | 53 |
| 2.3 Organokatalytische Asymmetrische Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten..... | 53 |
| 2.3.1 Aufgabenstellung.....                                                      | 53 |
| 2.3.2 Intramolekulare Aldolreaktion zu Isochromanon-Derivaten .....              | 55 |
| 2.3.3 Intramolekulare Michael-Reaktion zu Isochroman-1-on-Derivaten ....         | 63 |
| 2.3.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Isochroman-1-on-Derivaten...           | 82 |
| 2.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen .....                | 87 |
| 2.4.1 Aufgabenstellung.....                                                      | 87 |
| 2.4.2 Substratsynthese .....                                                     | 88 |
| 2.4.3 Variation der Reaktionsbedingungen.....                                    | 89 |
| 3 Zusammenfassung und Ausblick.....                                              | 93 |
| 3.1 Asymmetrische Synthese von Smyrindiol .....                                  | 93 |
| 3.2 Cumarin-Synthese .....                                                       | 94 |
| 3.3 Organokatalytische Asymmetrische Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten..... | 95 |
| 3.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen .....                | 97 |
| 4 Experimenteller Teil .....                                                     | 99 |



|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.1 Allgemeine Informationen .....                                | 99  |
| 4.1.1 Arbeiten unter Schutzgas.....                               | 99  |
| 4.1.2 Lösungsmittel .....                                         | 99  |
| 4.1.3 Reaktionskontrolle .....                                    | 100 |
| 4.1.4 Produktreinigung .....                                      | 100 |
| 4.1.5 Analytik.....                                               | 100 |
| 4.2 Synthese von Smyrindiol.....                                  | 102 |
| 4.3 Versuche zur Cumarin-Synthese .....                           | 123 |
| 4.3.1 Schützung des Phenols.....                                  | 123 |
| 4.3.2 Sonogashira Reaktion.....                                   | 148 |
| 4.3.3 Reduktion/Lactonisierung .....                              | 151 |
| 4.3.4 3,3,3-Triethoxyprop-1-in.....                               | 152 |
| 4.4 Intramolekulare Aldolreaktion zu Isochromanon-Derivaten ..... | 153 |
| 4.5 Intramolekulare Michael-Reaktion zu Isochromanonen .....      | 171 |
| 4.5.1 $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Ester.....                    | 171 |
| 4.5.2 $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Aldehyd .....                 | 173 |
| 4.5.3 $\alpha,\beta$ -Ungesättigtes Methylketon.....              | 182 |
| 4.5.4 Chalcon.....                                                | 185 |
| 4.5.5 Nitrostyrol.....                                            | 199 |
| 4.5.6 Weitere Substrate.....                                      | 211 |
| 4.6 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Isochromanonen .....      | 215 |
| 4.7 Mannich-Reaktion zu Benzodihydrofuranen.....                  | 219 |
| 4.8 Katalysatorsynthesen .....                                    | 224 |
| 5 Abkürzungsverzeichnis.....                                      | 233 |
| 6 Literaturverzeichnis .....                                      | 235 |
| 7 Danksagung.....                                                 | 243 |



# 1 Einleitung

## 1.1 Asymmetrische Synthese

Enantiomere sind anhand ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften kaum voneinander zu unterscheiden. In chiraler Umgebung können sie allerdings vollkommen unterschiedliche Wirkung zeigen. So erinnert der Geschmack von (*S*)-Limonen (**1**) an Zitronen, der von (*R*)-Limonen (**2**) aber an Orangen, (*S*)-Carvon (**3**) schmeckt nach Minze, (*R*)-Carvon (**4**) nach Kümmel (Abbildung 1).<sup>[1]</sup>

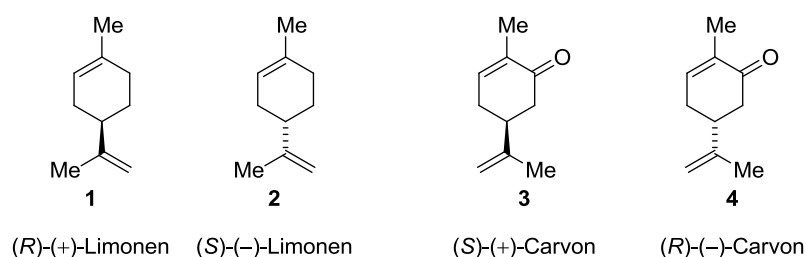
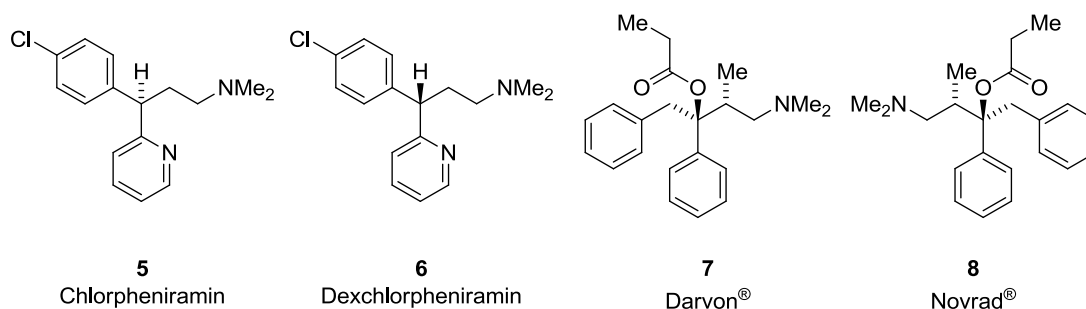


Abbildung 1: Enantiomere von Limonen und Carvon

Was am Beispiel von Aromastoffen noch harmlos erscheinen mag, gewinnt bei der Betrachtung unterschiedlicher Wirkungen medikamentös eingesetzter Enantiomere deutlich an Bedeutung. So ist das (*S*)-(+)-Enantiomer des Antihistaminikums Dexchlorpheniramin (**5**), welches gegen Heuschnupfen und Nesselfieber eingesetzt wird zweimal potenter als das entsprechende (*R*)-(-)-Enantiomer (**6**).<sup>[2]</sup> Aber nicht nur abgeschwächte, sondern auch völlig unterschiedliche Wirkungen können durch die Verwendung verschiedener Enantiomere erzielt werden. So sind Propoxyphen Darvon® (**7**) und Levopropoxyphen Novrad® (**8**) enantiomer zueinander. Darvon® wird als Schmerzmittel eingesetzt, wohingegen Novrad® Hustenreiz unterdrückt (Abbildung 2).<sup>[3]</sup>



**Abbildung 2: Antihistaminika Chlorpheniramin und Dexchlorpheniramin, sowie Analgetikum Darvon® und Antitussivum Novrad®**

Aus diesem Grund liegt es nahe, Medikamente in enantiomerenreiner Form anzuwenden. Aber nicht nur für die Darstellung potentiell bioaktiver Substanzen ist die asymmetrische Synthese von Bedeutung. Auch für die Bestimmung der Konfiguration einer bereits bekannten Verbindung, oder für die Aufklärung von Reaktionsmechanismen, ist es erforderlich die Stereoselektivität von Reaktionen kontrollieren zu können. Für die beiden letzteren Fälle ist es, im Gegensatz zu der Anwendung als biologisch aktive Substanz, ausreichend Enantiomeren-angereicherte Produkte zu erhalten.<sup>[1a]</sup>

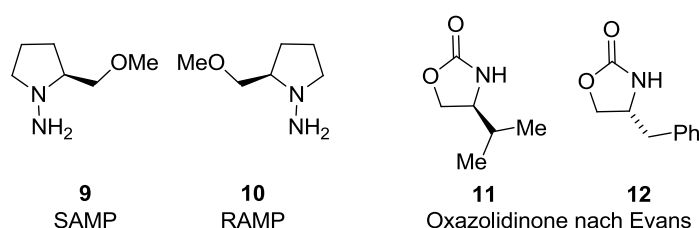
Um selektiv ein bestimmtes Enantiomer darzustellen gibt es verschiedene Methoden:

- Physikalische und chemische Trennmethode wie zum Beispiel die chromatographische oder kinetische Racematspaltung
- Die Verwendung von Bausteinen aus dem „chiral Pool“, wie Aminosäuren und Zucker, die in der Natur bereits enantiomerenrein vorliegen
- Die Asymmetrische Synthese, bei der aus achiralen Molekülen chirale Verbindungen in ungleichen Verhältnissen gebildet werden. Hierbei wird weiterhin zwischen enzymatischen Methoden, sowie stöchiometrischen und katalytischen Verfahren unterschieden.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten Racemate zu trennen. Da aber nicht immer eine dynamische kinetische Racematspaltung durchgeführt werden kann, ist so oft nur eine Ausbeute von maximal 50% des gewünschten Enantiomers möglich. Die Natur liefert mit dem „chiral Pool“ zahlreiche Verbindungen,

dieser ist aber in Vielfalt, Substanzmenge oder auf eines der möglichen Enantiomere begrenzt. Insbesondere Naturstoffe können oft nicht in ausreichenden Mengen isoliert werden, weshalb Wege zur Synthese dieser Verbindungen entwickelt werden müssen. Eine elegantere Lösung stellt somit die asymmetrische Synthese dar, bei der Reaktionen so kontrolliert werden, dass vermehrt ein Enantiomer gebildet wird. Dies kann durch die stöchiometrische Verwendung von Auxiliaren oder katalytisch erfolgen.

Ein Auxiliar ist ein chirales Molekül, das durch die kovalente Bindung an ein Substrat die Stereoselektivität der Reaktion steuert und nach der Reaktion vom Produkt abgespalten werden kann. Sie lassen sich meist in wenigen Schritten aus Substanzen des "chiral Pools" herstellen, müssen aber in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden. Aufgrund der hohen Selektivität finden sie aber auch heute noch Anwendungen.<sup>[4]</sup> Zudem ist es häufig möglich das Auxiliar nach der Abspaltung zu recyceln. Durch die Verwendung der Auxiliare (*S*)-(+)- und (*R*)-(-)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP (9)/RAMP (10)) konnten  $\alpha$ -Alkylierungen mit exzellenten Diastereoselektivitäten durchgeführt werden.<sup>[5]</sup> Später wurde diese Methodik auf eine Reihe weiterer Reaktionen angewendet.<sup>[6]</sup> Ebenfalls sehr bekannt sind die Oxazolidinone 11 und 12, die von der Gruppe um Evans entwickelt wurden und in (Abbildung 3) zusammen mit SAMP/RAMP abgebildet sind.

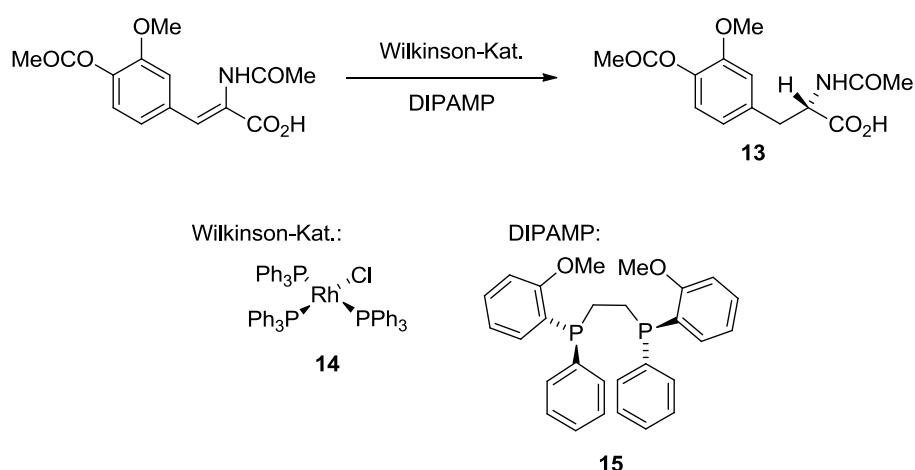


**Abbildung 3: Auxiliare SAMP/RAMP nach Enders sowie ausgewählte Oxazolidinone nach Evans**

Jedoch zieht der stöchiometrische Einsatz der Auxiliare vergleichsweise hohe Kosten nach sich. Zudem verursacht die Abspaltung des Auxiliars einen weiteren Schritt in der Synthese, der wiederum erhöhten Zeit- und Kosten-

Aufwand bedeutet. Aus diesem Grund ist man seit längerer Zeit bestrebt katalytische Verfahren für die asymmetrische Synthese zu entwickeln.

Durch den Einsatz chiraler Liganden wird die enantioselektive Metallkatalyse möglich. Industrielle Anwendung findet sie zum Beispiel in der asymmetrischen Hydrierung zur Herstellung von *L*-Dopa (**13**), welche durch den Wilkinson-Katalysator (**14**) in Verbindung mit dem chiralen Liganden DIPAMP (**15**) katalysiert wird (Schema 1).<sup>[7]</sup>



Schema 1: Asymmetrische Hydrierung in der Synthese von *L*-Dopa

Der Einsatz von Metallkatalysatoren erlaubt die Verwendung sehr geringer Katalysatormengen, die jedoch oft sehr teuer sind. Weiterhin besteht häufig das Problem, dass sich Metallrückstände, die als Verunreinigung im Produkt zurückbleiben schwer abtrennen lassen, weshalb viel Energie in den Aufreinigungs- und Recycling-Prozess investiert werden muss.<sup>[8]</sup>

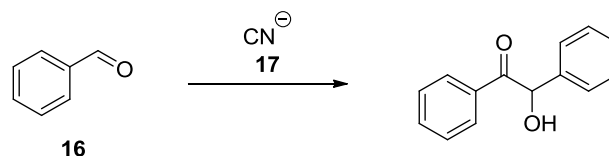
In der Natur werden chemische Reaktionen durch Enzyme katalysiert, die hochselektiv und mit sehr guten Ausbeuten verlaufen. Diese Eigenschaft der Enzyme macht man sich inzwischen auch bei zahlreichen industriellen Anwendungen zu Nutze.<sup>[9]</sup> Die Einsatzmöglichkeiten für Enzyme sind allerdings stark eingeschränkt. So benötigen sie wässrige Reaktionsmedien, können nicht stark erhitzt werden und oft ist nur eins der beiden möglichen Enantiomere zugänglich.

Da Enzyme oft auch ohne metallische Cofaktoren funktionieren und an einer Reaktion nicht unbedingt das Enzym in seiner Gesamtheit, sondern hauptsächlich das "aktive Zentrum" beteiligt ist, ist man in den letzten Jahrzehnten dazu übergegangen, Enzymreaktionen mechanistisch verstehen zu wollen und die entsprechenden Reaktionen mit Hilfe kleiner organischer Moleküle durchzuführen.<sup>[10]</sup> Diese Art der Katalyse, an der kein Metall aktiv an der Reaktion beteiligt ist, wird als Organokatalyse bezeichnet und bildet inzwischen die "dritte Säule" der asymmetrischen Katalyse.<sup>[11]</sup>

## 1.2 Organokatalyse

Die Verwendung von Organokatalysatoren bringt zahlreiche Vorteile mit sich. Sie sind meist stabil gegenüber Luft und Feuchtigkeit, können aber auch unter Wasser- und Sauerstoff-Ausschluss verwendet werden. Zudem sind sie oft kostengünstig und leicht in beiden Enantiomeren herzustellen, größtenteils auch aus biologisch verfügbaren Materialien. Organokatalysatoren gelten weiterhin oft als ungiftig und eröffnen die Möglichkeit komplexe Strukturen mittels Multikomponenten-, Tandem- und Dominoreaktionen aufzubauen.<sup>[8, 12]</sup>

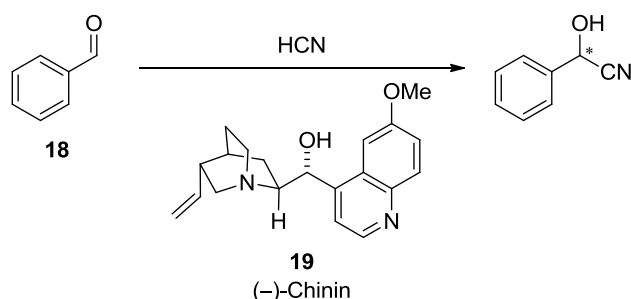
Die erste organokatalytische Reaktion wurde von Justus von Liebig und Friedrich Wöhler im Jahr 1832 entdeckt, bei der ein Cyanidanion (**17**) als Katalysator in der Benzoinkondensation von Benzaldehyd (**16**) fungiert (Schema 2).<sup>[13]</sup>



Schema 2: Benzoinkondensation nach Justus von Liebig und Friedrich Wöhler

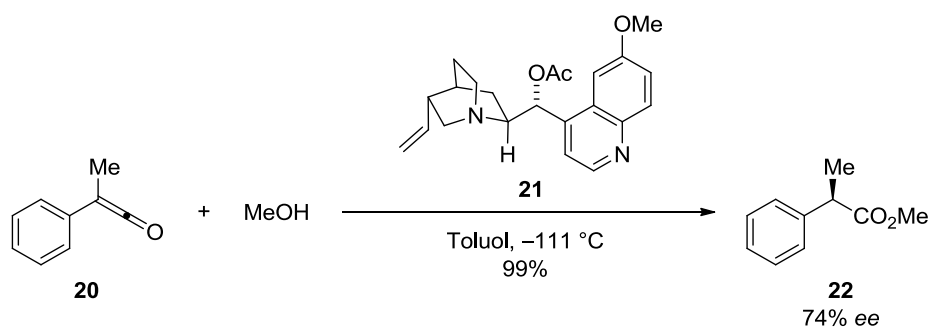
Den Grundstein der asymmetrischen Organokatalyse legten Bredig und Fiske mit der Entdeckung der enantioselektiven Addition von Blausäure an Benzaldehyd (**18**) unter Katalyse von (-)-Chinin (**19**) oder seinem

Pseudoenantiomer (+)-Chinidin, wenn auch der Enantiomerenüberschuss weniger als 10% betrug (Schema 3).<sup>[14]</sup>



**Schema 3: Chinarinden-Alkaloid-katalysierte Synthese von Cyanohydrin nach Bredig und Fiske**

Zu synthetisch nützlichen Dimensionen der asymmetrischen Organokatalyse führte die von Pracejus in den späten 50er Jahren entwickelte Reaktion von Methylphenylketen (**20**) zu (-)- $\alpha$ -Phenylpropionsäuremethylester (**22**). Unter Verwendung von *O*-Acetylchinin (**21**) als Katalysator erzielte er bei einer Ausbeute von 99% einen Enantiomerenüberschuss von 74% (Schema 4).<sup>[15]</sup>



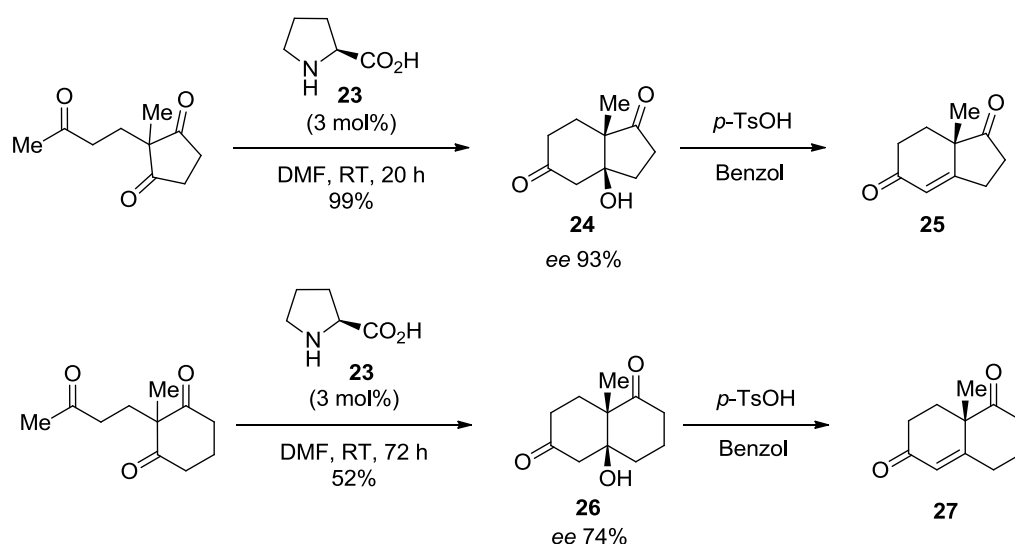
**Schema 4: Enantioselektive Estersynthese aus Phenylketen nach Pracejus**

Organokatalytische Reaktionen können im Prinzip auf fünf Aktivierungsmodi zurückgeführt werden, die in den folgenden Abschnitten kurz mit Beispielen erläutert werden.<sup>[12]</sup> Die gewählten Beispiele dienen dabei lediglich der Veranschaulichung und sind nicht repräsentativ für das gesamte Spektrum der Organokatalyse.



### 1.2.1 Enamin-Aktivierung

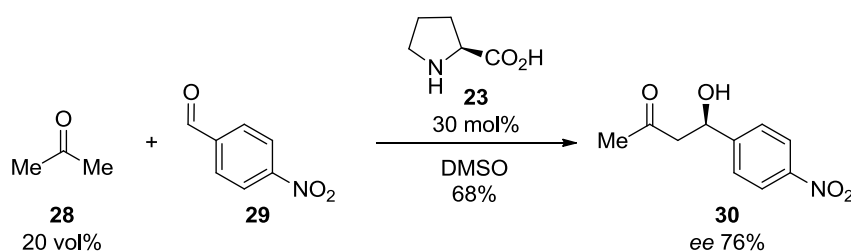
Als eine frühe organokatalytische Reaktion unter Enamin-Aktivierung wurde die sogenannte Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion bekannt, die zeitgleich im Jahr 1971 von Hajos und Parrish, sowie von Eder, Sauer und Wiechert für die Steroidsynthese entwickelt wurde (Schema 5).<sup>[16]</sup>



Schema 5: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert Reaktion

Es handelt sich hierbei um eine Prolin-katalysierte intramolekulare Aldolreaktion zu den Aldolen **24** und **26**, die anschließend säurekatalysiert zu den Diketonen **25** und **27** kondensieren. Das Substratspektrum für diese Reaktion ist allerdings sehr gering.

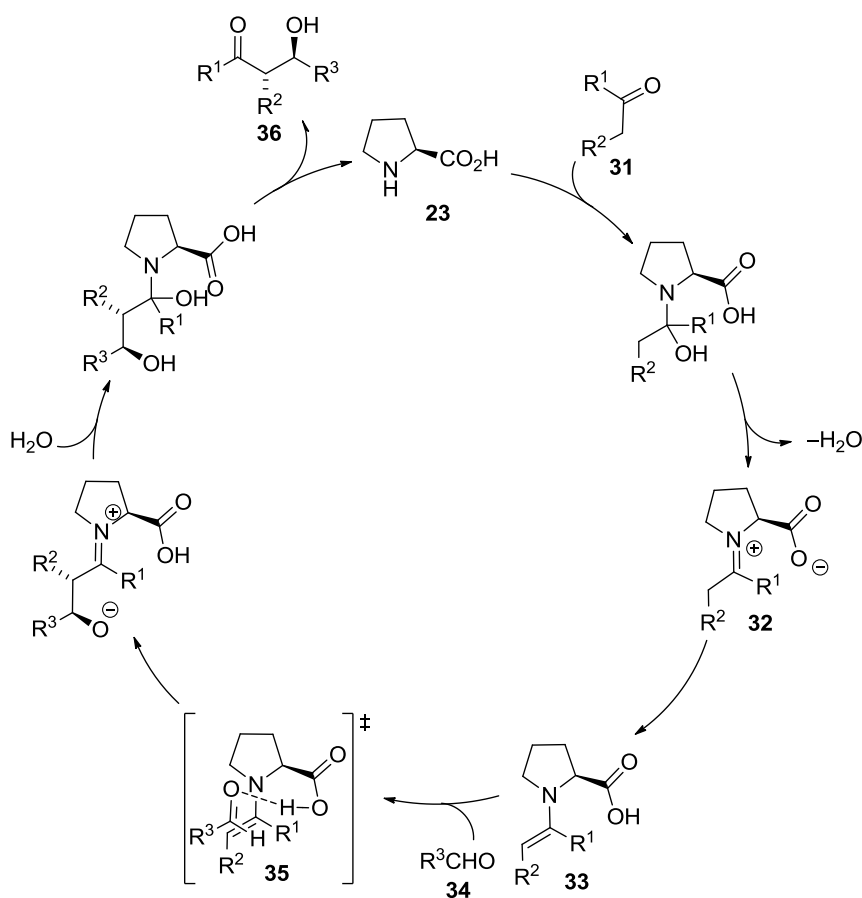
Im Jahr 2000, 29 Jahre später, berichtete die Gruppe um List von der Prolin-katalysierten direkten intermolekularen asymmetrischen Aldolreaktion (Schema 6).<sup>[17]</sup>



Schema 6: Prolin-katalysierte direkte asymmetrische Aldolreaktion nach List

Aceton (**28**) reagiert mit *p*-Nitrobenzaldehyd (**29**) in guter Ausbeute und guter Enantioselektivität zum Aldol **30**. Auch wenn für diese Reaktion mit 30 mol% im Vergleich zu metallkatalysierten Reaktionen eine hohe Katalysatorbeladung verwendet wurde, ist sie dennoch sehr bedeutend. Prolin (**23**) ist in großen Mengen kostengünstig in beiden Enantiomeren verfügbar, sodass im Gegensatz zu Enzym-katalysierten Reaktionen beide Enantiomere des Produkts **30** erhalten werden können. Der große Überschuss an Aceton wird hier benötigt um die Nebenreaktion des Aldehyds **29** mit Prolin (**23**) zum Oxazolidinon zu verhindern und so eine Katalysatordeaktivierung zu vermeiden. Später wurde bekannt, dass sich dies auch durch die Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch vermeiden lässt.<sup>[18]</sup>

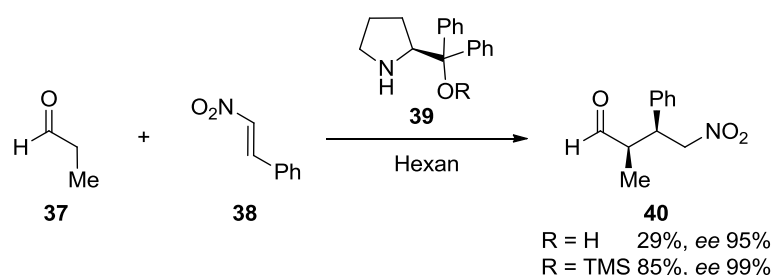
Der Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldolreaktion lässt sich exemplarisch folgendermaßen beschreiben (Schema 7):



Schema 7: Mechanismus der Prolin-katalysierten Aldolreaktion

Prolin (**23**) addiert in einer Kondensationsreaktion an ein Carbonyl mit benachbarter Methylengruppe **31**. Das so entstandene Iminiumion **32** tautomerisiert zum (*E*)-Enamin **33**, das durch ein erhöhtes Energieniveau des höchsten besetzten Molekülorbitals (HOMO), für einen nucleophilen Angriff aktiviert ist. Die Selektivität der Reaktion wird durch Koordination des Aldehyds **34** an die Carboxylgruppe des Enamins **33** bestimmt, was im Übergangszustand **35** zu erkennen ist. Nach dem Angriff des Enamins **33** an den Aldehyd **34** wird der Katalysator **23** hydrolytisch abgespalten, wodurch das Aldolprodukt **36** freigesetzt wird und ein neuer Katalysezyklus beginnen kann.

Eine weitere Möglichkeit die Stereoselektivität in Enamin-katalysierten Reaktionen zu kontrollieren, zeigt die Michael-Reaktion unter Katalyse von Diarylprolinolether **39**, welche hier anhand eines Beispiels von der Gruppe um Hayashi genauer erläutert werden soll (Schema 8).<sup>[19]</sup>



**Schema 8: Diphenylprolinolether-katalysierte Michael-Reaktion nach Hayashi**

Aldehyde **37** reagieren mit Nitrostyrolen **38** zu den entsprechenden Michael-Produkten **40**. Dabei ist ein deutlicher Unterschied zwischen der Verwendung der Katalysatoren **39** mit R = H und R = TMS zu erkennen. Während der Alkohol nur eine geringe Ausbeute von 29%, bei einem sehr guten Enantiomerenüberschuss von 95% liefert, konnte die Aktivität des Katalysators durch die Einführung des Silylethers deutlich gesteigert werden. So liefert der TMS-Ether bei einer sehr guten Ausbeute von 85% einen exzellenten Enantiomerenüberschuss von 99%. Der Anstieg der Enantioselektivität deutet darauf hin, dass die Koordination mit dem Katalysator hier nicht ausschlaggebend für den Übergangszustand ist. Stattdessen überwiegt die

sterische Abschirmung des großen Rests am Katalysator, was Hayashi *et al.* folgendermaßen darstellten (Abbildung 4):

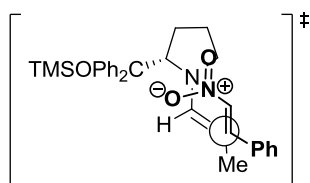
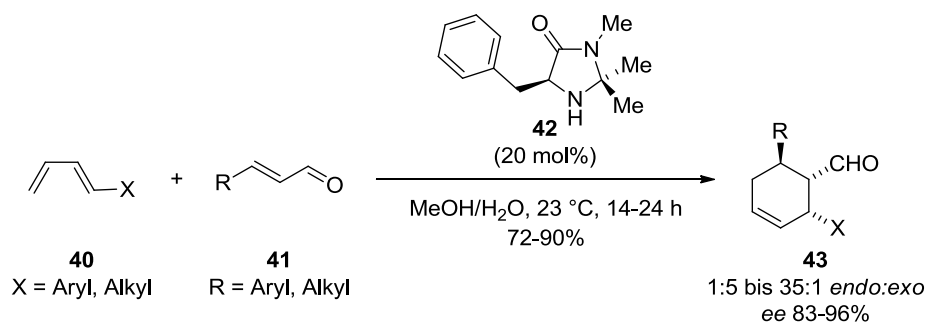


Abbildung 4: Übergangszustand der Diphenylprolinolether-katalysierten Michael-Reaktion nach Hayashi

Der große Rest des Prolinolethers schirmt die *Re*-Seite des Aldehyds ab, sodass sich das Nitrostyrol von der *Si*-Seite annähert. Weiterhin sorgt er bei der Kondensation von Aldehyd und Katalysator für die Bildung des (*E*)-Enamins.

### 1.2.2 Iminium-Aktivierung

$\alpha,\beta$ -Ungesättigte Carbonylverbindungen können aktiviert werden, indem ein Amin mit der Carbonylfunktion zu einem Iminiumion kondensiert. Die energetische Absenkung des niedrigsten unbesetzten Molekülorbitals (LUMO) führt zu einer erhöhten Elektrophilie und begünstigt somit den Angriff eines Nucleophils in  $\beta$ -Position. MacMillan *et al.* beschrieben erstmals die Anwendung einer solchen Aktivierung am Beispiel einer Diels-Alder-Reaktion, die durch das Imidazolidinon **42** katalysiert wird (Schema 9).<sup>[20]</sup>



Schema 9: Imidazolidinon-katalysierte Diels-Alder-Reaktion nach MacMillan

Ein Dien **40** reagiert mit einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd **41** zum entsprechenden Cyclohexen-Derivat **43**. Bei guten Ausbeuten konnten exzellente Diastereo- und Enantioselektivitäten erreicht werden.

Neben MacMillans Imidazolidinon-Katalysatoren sind primäre Amine, oft von Chinarinden-Alkaloiden abgeleitet (Abbildung 5), aber auch die schon in Abschnitt 1.2.1 beschriebenen Diarylprolinol-Derivate weit verbreitet.

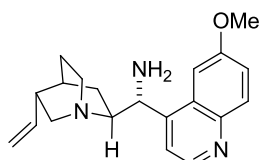
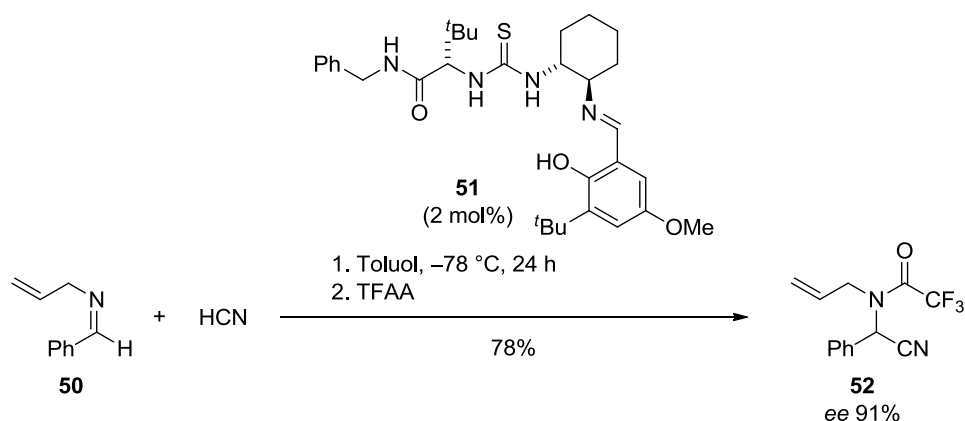


Abbildung 5: Von Chinin abgeleitetes primäres Amin für die Iminium-Katalyse

### 1.2.3 Wasserstoffbrücken-Aktivierung

Im Jahr 1998 beschrieb die Gruppe um Jacobsen erstmals die asymmetrische Wasserstoffbrücken-Aktivierung am Beispiel einer Thioharnstoff-katalysierten Strecker-Reaktion (Schema 10).<sup>[21]</sup>



Schema 10: Organokatalytische asymmetrische Strecker-Reaktion nach Jacobsen

*N*-Allylbenzalimine **50** reagieren unter Katalyse des Thioharnstoff-Katalysators **51** in guten Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu den entsprechenden Aminonitrilen **52**.

Neben Thioharnstoffen gibt es noch zahlreiche weitere Katalysatoren, die Substrate über Wasserstoffbrückenbindungen aktivieren. In Abbildung 6 sind exemplarisch zwei Diole, BINOL (**53**) und TADDOL (**54**), sowie ein Quadratsäureamid **55** dargestellt.

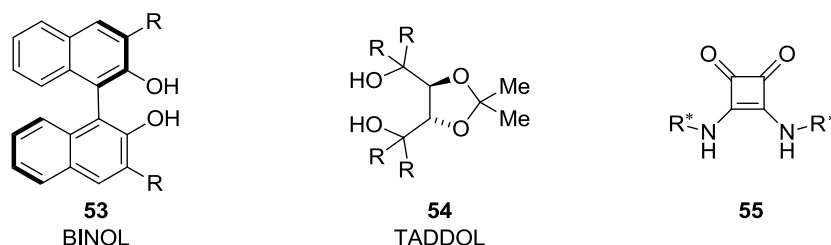
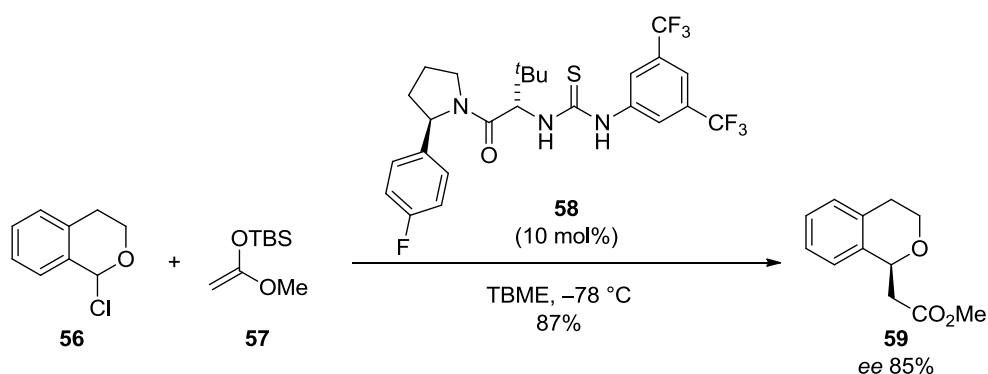


Abbildung 6: Wasserstoffbrücken-Katalysatoren BINOL, TADDOL und Quadratsäureamid

### 1.2.4 Gegenion-Aktivierung

Ein Beispiel für eine Gegenion-kontrollierte Reaktion wurde von der Gruppe um Jacobsen mit der Thioharnstoff-katalysierten asymmetrischen Addition an Chlorisochromane beschrieben (Schema 11).<sup>[22]</sup>



Schema 11: Gegenion-kontrollierte enantioselektive nucleophile Addition nach Jacobsen

Das Chlorisochroman (**56**) geht mit dem Thioharnstoff-Katalysator (**58**) einen reaktiven Oxocarbeniumchlorid-Thioharnstoff-Komplex (Abbildung 7) ein. Dieser kann dann nucleophil von einem Silylketenacetal (**57**) angegriffen werden, wodurch das Isochroman (**59**) gebildet wird.

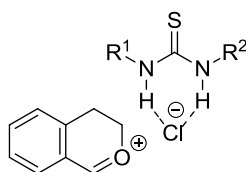
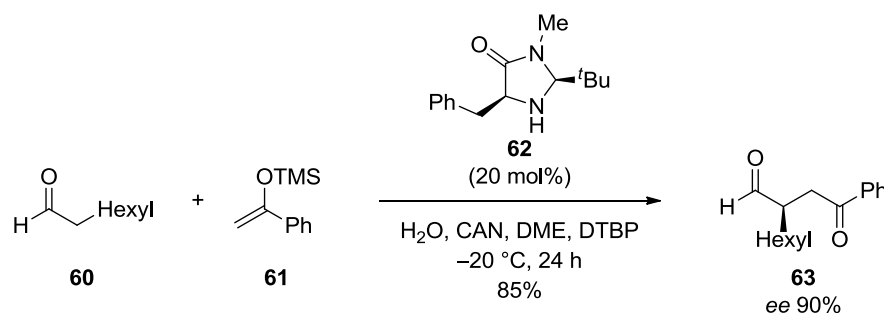


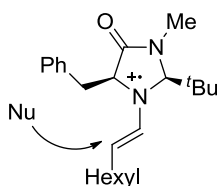
Abbildung 7: Oxocarbeniumchlorid-Thioharnstoff-Komplex

### 1.2.5 SOMO-Aktivierung

Die Singly Occupied Molecular Orbital (SOMO)-Aktivierung ist eine Möglichkeit um eine umgepolte Reaktivität zu erreichen. Im Jahr 2007 wurde sie erstmals anhand einer  $\alpha$ -Enolierung von der Gruppe um MacMillan beschrieben (Schema 12).<sup>[23]</sup>

Schema 12: SOMO-katalysierte  $\alpha$ -Enolierung nach MacMillan

Nach Kondensation des Imidazolidinon-Katalysators **62** mit dem Aldehyd **60** wird das entstandene Enamin durch Oxidation mit Cerammoniumnitrat (CAN) in ein Radikalkation überführt (Abbildung 8). Dieses zeigt nun in  $\alpha$ -Position Akzeptor- statt Donor-Eigenschaften, es hat also eine Umpolung stattgefunden. Anschließend kann der silylgeschützte Enoether **61** das Radikalkation nucleophil angreifen, wobei ein Radikal entsteht, das zum Oxocarbeniumion oxidiert wird. Nach Hydrolyse liegt der  $\gamma$ -Ketoaldehyd **63** als Produkt vor.

Abbildung 8: Radikalkation als aktive Spezies in der SOMO-katalysierten  $\alpha$ -Enolierung

### 1.3 Smyrindiol

Smyrindiol **64** ist ein Dihydrofuranocumarin, das aus den Pflanzen *Smyrniopsis Aucheri* und *Brosimum Gaudichaudii* extrahiert wurde.<sup>[24]</sup> Strukturell besteht das Grundgerüst aus einem Cumarin, an dessen Benzolring ein Furanring anneliert ist. In Abbildung 9 sind zur Veranschaulichung Cumarin **65**, das einfachste Furanocumarin, Psoralen **66**, und Smyrindiol **64** dargestellt.

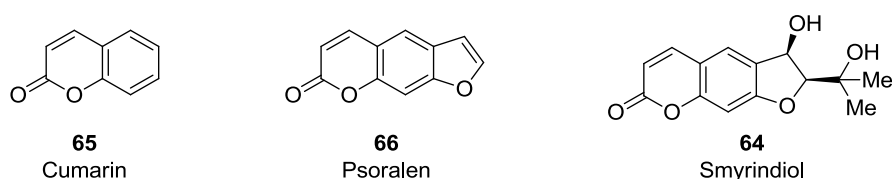
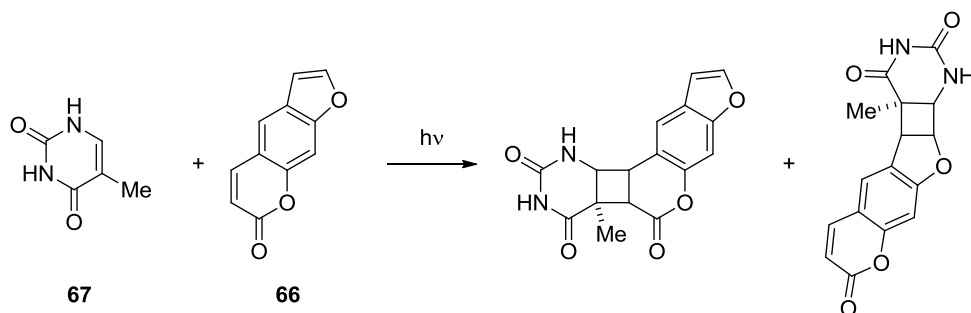


Abbildung 9: Cumarin, Psoralen und Smyrindiol

Cumarin ist eine farblose Substanz mit brennendem Geschmack und süßem, heuartigen Geruch. Es gibt Vanille und Waldmeister ein typisches Aroma und wird aus diesem Grund oft in der Kosmetik- und Lebensmittelindustrie verwendet.<sup>[25]</sup>

Furanocumarine schützen verschiedene Pflanzen als Sekundärmetabolite vor Krankheitserregern und anderen umweltbedingten Gefahren.<sup>[26]</sup> Unter Einwirkung von Sonnenlicht gehen sie bei Berührung mit der Haut Photocyclisierungen mit den Nucleinbasen Thymin (**67**) und Uracil ein, was zu verbrennungsähnlichen Erscheinungen führt (Schema 13).<sup>[27]</sup>



Schema 13: Photocyclisierung von Psoralen mit Thymin

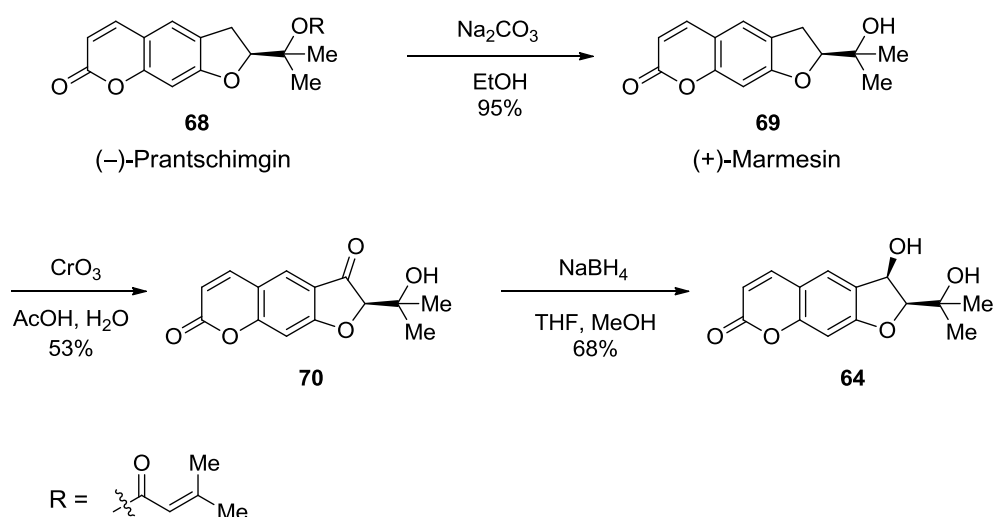


Was bei Gartenarbeiten mit der Pflanze Bärenklau eher unangenehm ist, kann auch medizinisch genutzt werden. So finden Furanocumarine Anwendung in der Behandlung von Hautkrankheiten wie *Vitiligo* (Weißfleckenkrankheit) oder *Psoriasis* (Schuppenflechte), oder können als Vasodilatoren zur Erweiterung der Herzkranzgefäße genutzt werden.<sup>[24a, 28]</sup>

Smyrindiol soll neben den typischen Eigenschaften von Furanocumarinen auch antifungale und antibakterielle Wirkungen zeigen.<sup>[29]</sup>

### 1.3.1 Synthesen von Smyrindiol

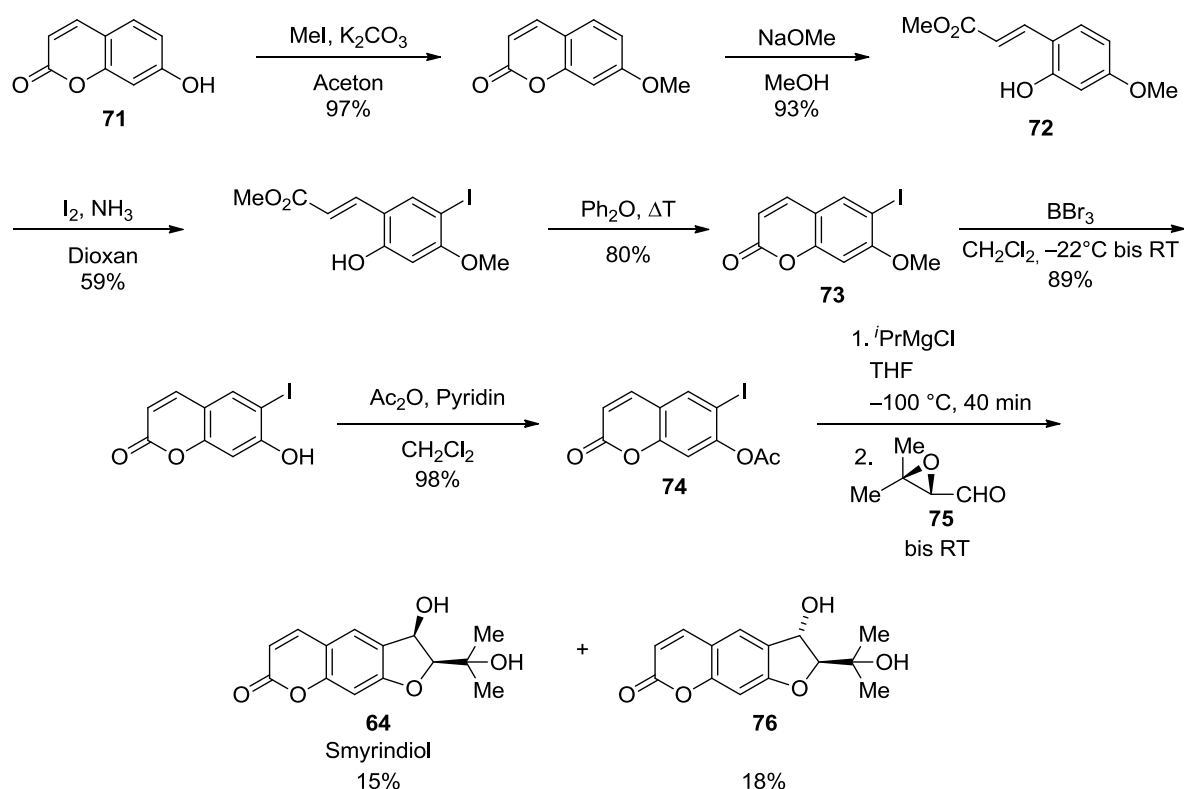
Die erste Partialsynthese von Smyrindiol wurde im Jahr 2000 von der Gruppe um Grande beschrieben und ist in Schema 14 dargestellt.<sup>[30]</sup>



**Schema 14: Partialsynthese von Smyrindiol nach Grande**

Für diese Synthese nutzte Grande das natürlich vorkommende (-)-Prantschimin (**68**), das bereits ein Stereozentrum enthält. Dieses wird zunächst zum (+)-Marmesin (**69**) verseift, das dann zum Keton **70** oxidiert werden kann. Unter Substratkontrolle wird dieses anschließend diastereoselektiv zu Smyrindiol (**64**) reduziert.

Die bisher einzige Totalsynthese wurde 5 Jahre später von der Gruppe um Snider beschrieben (Schema 15).<sup>[31]</sup>



Schema 15: Totalsynthese von Smyrindiol nach Snider

Die Hydroxylgruppe des natürlich vorkommenden Umbelliferons (**71**) wurde als Methylether geschützt und anschließend mit Natriummethanolat in das *o*-Hydroxyzimtsäure-Derivat **72** überführt. Nach selektiver Iodierung in *para*-Position zum Phenol, wurde der Ring zum Umbelliferon-Derivat **73** wieder durch thermische Isomerisierung der Doppelbindung geschlossen. Nach Umschüttung des Methylethers zum Acetat **74** wurde eine Grignard-Reaktion mit dem enantiomerenreinen Epoxyaldehyd **75** durchgeführt. Durch die basischen Reaktionsbedingungen wird im gleichen Schritt das Acetat gespalten und die phenolische Hydroxylgruppe greift das Epoxid in einer  $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Reaktion an, wobei das Epoxid geöffnet und der 5-Ring gebildet wird. Smyrindiol (**64**) und Xanthoarnol (**76**) wurden nahezu ohne Diastereoselektivität in schlechten Ausbeuten erhalten.

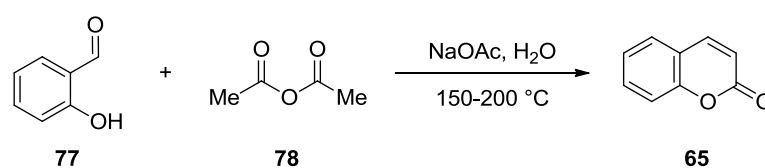
Bei dieser Totalsynthese handelt es sich nicht um eine asymmetrische Synthese, da der enantiomerenreine Epoxyaldehyd **75** verwendet wurde um die Stereoinformation einzuführen.

## 1.4 Cumarin-Synthesen

Cumarin als Strukturmerkmal ist nicht nur bei den zuvor beschriebenen Furanocumarinen zu finden. Zahlreiche Natur- und biologisch aktive Stoffe, die antikoagulative, antifungale, antioxidative, anthelmintische, hypnotische und cytotoxische Wirkung zeigen, weisen diese Struktureinheit auf.<sup>[32]</sup> Weiterhin werden sie aufgrund ihrer Fluoreszenzeigenschaften auch als Bestandteile von Agrochemikalien, Kosmetika und optischen Aufhellern verwendet.<sup>[33]</sup> So ist es nicht verwunderlich, dass ein großes Interesse daran besteht, möglichst vielfältige Methoden zur Herstellung von Cumarinen zu entwickeln. Da Natur- und Wirkstoffe oft komplexe Strukturen aufweisen, werden auch Synthesen benötigt, die empfindliche Substituenten tolerieren und möglichst selektiv sind. In den folgenden Abschnitten werden die verschiedenen Synthesemöglichkeiten mit ausgewählten Beispielen kurz erläutert.

### 1.4.1 Perkin-Reaktion

Als erste Cumarin-Synthese wurde die im Jahr 1868 von Perkin beschriebene Reaktion von Salicylaldehyd (**77**) mit Essigsäureanhydrid (**78**) bekannt (Schema 16).<sup>[34]</sup>



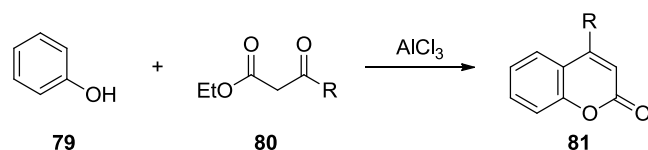
Schema 16: Cumarin-Synthese nach Perkin

Unter basischen Bedingungen wird Essigsäureanhydrid (**78**) deprotoniert und greift anschließend den Aldehyd **77** nucleophil an. Durch die Verschiebung der Elektronendichte zum Aldehyd-Sauerstoff kann dieser nun nucleophil an die Carbonylgruppe am freien Ende des Essigsäureanhydrids angreifen. Der so entstandene Ester wird als Essigsäure eliminiert, wodurch die Zimtsäure entsteht. Durch die sehr hohen Temperaturen wird die Doppelbindung isomerisiert, woraufhin die Hydroxylgruppe in *ortho*-Position an der

Carboxylgruppe der Zimtsäure angreift. Nach Abspaltung von Wasser liegt das Cumarin (**65**) vor.

## 1.4.2 Pechmann-Kondensation

Um die Synthese von *ortho*-Hydroxyaldehyden zu umgehen entwickelte Pechmann 1884 die Reaktion von Phenol (**79**) mit  $\beta$ -Ketoestern (**80**) zu Cumarinen (**81**) (Schema 17).<sup>[35]</sup>

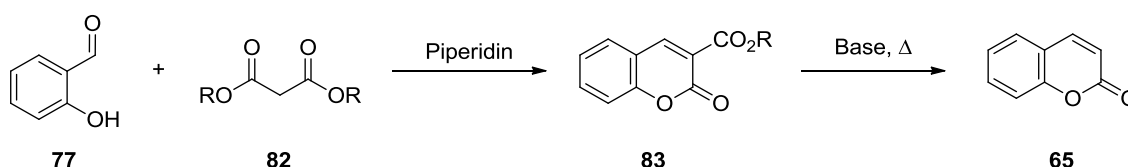


Schema 17: Pechmann-Kondensation

Die Pechmann-Kondensation findet unter stark sauren Bedingungen statt. Das Phenol (**79**) greift nucleophil am Ester **80** an, wodurch ein Phenylester gebildet wird. Anschließend wird der Ring durch einen Angriff des *ortho*-Kohlenstoff-Atoms geschlossen. Rearomatisierung und Eliminierung von Wasser ergeben das Cumarin **81**.

## 1.4.3 Knoevenagel-Kondensation

Die Knoevenagel-Kondensation erfolgt zwischen Salicylaldehyden (**77**) und Malonsäure, bzw. Malonsäureestern (**82**) (Schema 18).<sup>[36]</sup>



Schema 18: Knoevenagel-Kondensation mit anschließender Decarboxylierung

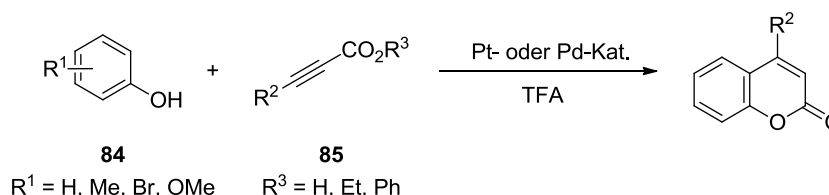
Knoevenagel beschrieb 1898 zunächst die Kondensation von Salicylaldehyd (**77**) mit einem Malonsäureester (**82**) unter Einwirkung von Ammoniak oder

Piperidin zu dem Cumarin-Derivat **83**. Durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wurde der Ester zur Carbonsäure verseift. Verschiedene neuere Veröffentlichungen zeigen, dass diese Carbonsäure unter Einwirkung von Base und Hitze,<sup>[37]</sup> oder unter Katalyse von Albumin aus Rinderblutserum in ionischen Flüssigkeiten,<sup>[38]</sup> decarboxyliert und so das unsubstituierte Cumarin **65** dargestellt werden kann.

#### 1.4.4 Synthesen über CH-Aktivierung

Während der letzten Jahre wurden einige Cumarin-Synthesen über CH-Aktivierungen veröffentlicht, die hier anhand von zwei Beispielen näher erläutert werden sollen.

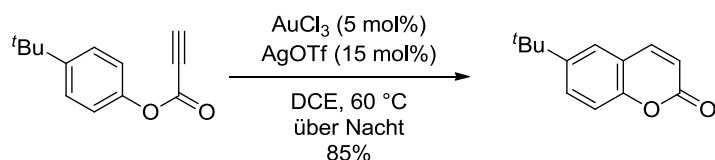
Die Gruppe um Kitamura beschrieb die Platin- und Palladium-katalysierte Reaktion von Phenolen **84** und Propiolsäure-Derivaten **85**, die in Schema 19 gezeigt ist.<sup>[39]</sup>



Schema 19: Cumarin-Synthese nach Kitamura

Das Phenol **84** greift zunächst die Säure-Funktion der Propiolsäure **85** an, wodurch ein Phenylester entsteht. Anschließend findet eine Michael-artige elektrophile aromatische Substitution statt. Die Protonierung erfolgt dabei durch die Trifluoressigsäure. Die Reaktion findet also unter stark sauren Bedingungen statt.

Eine ähnliche Methode, aber unter Gold- und Silber-Katalyse, wurde wenig später von Wegner beschrieben (Schema 20).<sup>[40]</sup>

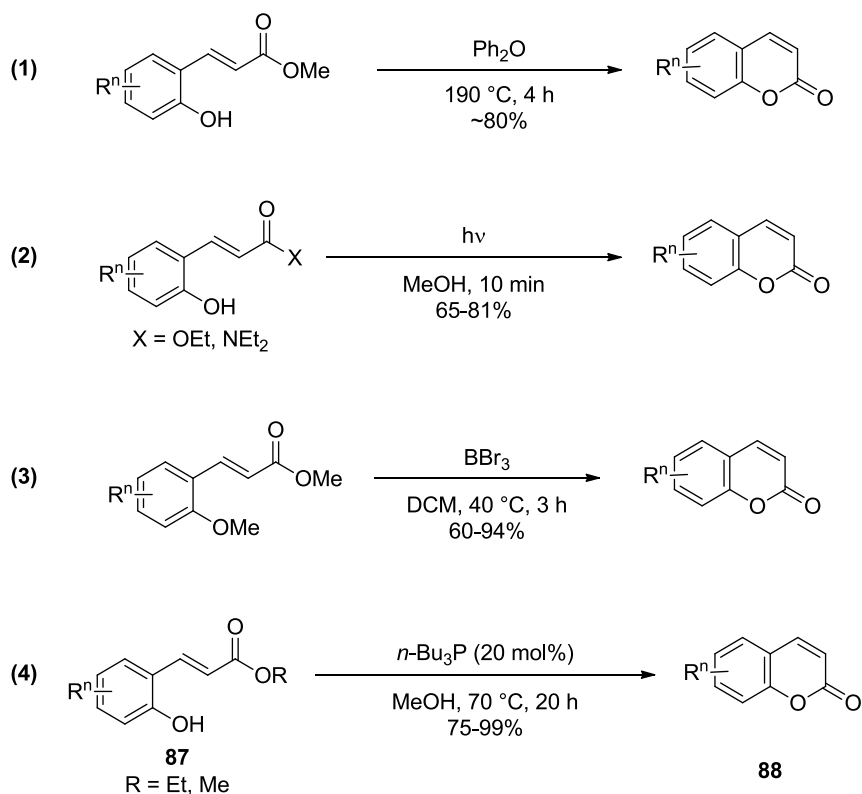


Schema 20: Coumarin-Synthese nach Wegner

Wegner geht direkt vom Propiolsäure-Ester **86** aus und katalysiert die Reaktion mit den starken Lewis-Säuren Gold(III)-Chlorid und Silbertriflat.

#### 1.4.5 Cyclisierung durch Isomerisierung von *o*-Hydroxyzimtsäure-Derivaten

Wie schon bei der Perkin-Reaktion in Abschnitt 1.4.1 kurz beschrieben, besteht eine weitere Möglichkeit Coumarine zu synthetisieren darin, (*E*)-*ortho*-Hydroxyzimtsäure zu isomerisieren, woraufhin die Hydroxylgruppe unmittelbar die Säurefunktion angreift und das Lacton gebildet wird. Dieses Prinzip wurde noch genauer unter Verwendung von Zimtsäureestern untersucht (Schema 21).<sup>[41]</sup>

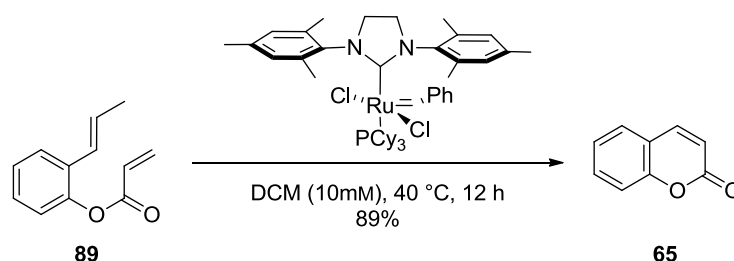


Schema 21: Coumarin-Synthesen durch Isomerisierung der Doppelbindung

Zur Isomerisierung der Doppelbindung wird eine hohe Aktivierungsenergie benötigt. In Gleichung 1 und 2 wird diese Energie durch hohe Temperaturen oder photochemisch zugefügt. Bei niedrigeren Temperaturen läuft die Reaktion, die in Gleichung 3 dargestellt ist ab. Durch die starke Lewis-Säure Bortribromid ist diese jedoch nicht anwendbar, wenn sich säurelabile Gruppen im Substrat befinden. Erst kürzlich wurde aus diesem Grund eine Synthese von der Gruppe um Hintermann veröffentlicht, die die hohe Aktivierungsenergie dadurch umgeht, dass zunächst ein Nucleophil an die Doppelbindung des Zimtsäureesters **87** addiert. Die so entstandene Einfachbindung kann leicht rotieren und der Ringschluss zum Lacton erfolgt. Anschließend findet die Erweiterung des konjugierten Systems durch Abspaltung des Nucleophils statt und liefert das entsprechende Cumarin **88**.

#### 1.4.6 Cumarine über Ringschlussmetathese

Eine weitere Variante der Cumarin-Synthese verläuft über eine Ringschlussmetathese (Schema 22).<sup>[42]</sup>



Schema 22: Cumarin-Synthese durch Ringschlussmetathese

Die Metathese verläuft unter sehr milden Bedingungen. Allerdings kann die Synthese des Substrats **89** gerade im Laufe von längeren Naturstoffsynthesen ein Problem darstellen.

## 1.5 Isochroman-1-one

### 1.5.1 Vorkommen in der Natur

Das Isochroman-1-on-Strukturmotiv ist in zahlreichen Naturstoffen, die bioaktive Wirkung zeigen, zu finden. Abbildung 10 zeigt nur einige Beispiele.<sup>[43]</sup>

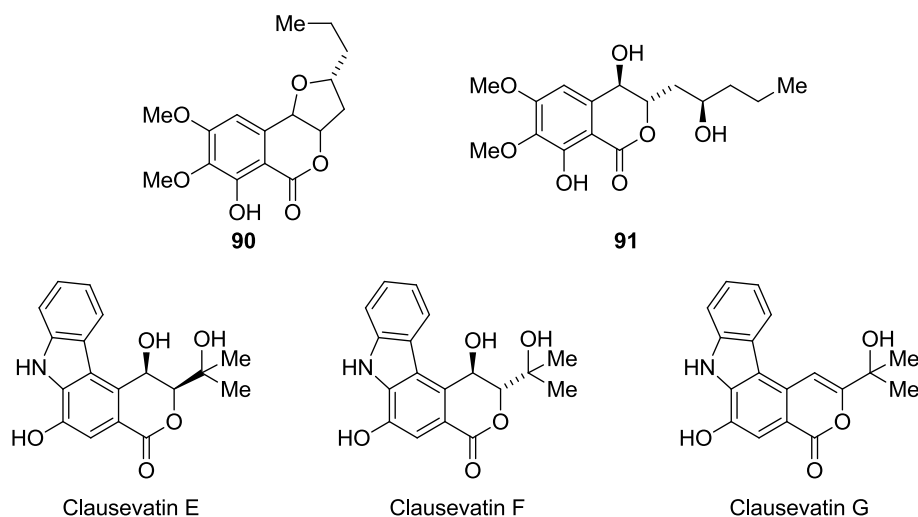


Abbildung 10: Naturstoffe mit einem Isochroman-1-on-Grundgerüst

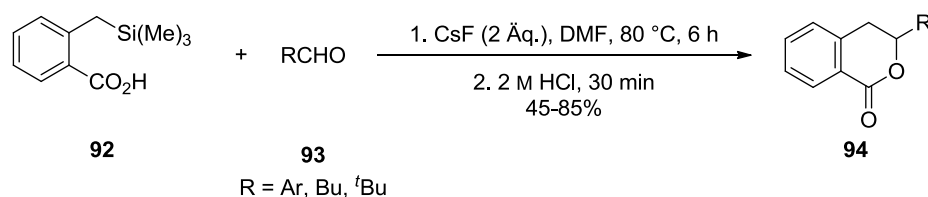
Isochromanone **90** und **91** wurden aus verschiedenen Pilzen isoliert und zeigen antifungale, antibakterielle und algizidale Wirkung. Die Clausevatine E, F und G wurden aus Rinde oder Wurzel der Pflanze *Clausena ex cavata* gewonnen, die gegen Schlangenbisse, Abdominalschmerzen und zur Entgiftung genutzt wird.

### 1.5.2 Synthesen

Die meisten bisher bekannten Synthesen von Isochromanonen verlaufen metallkatalysiert oder ohne Stereokontrolle. Im Folgenden werden ausgewählte Beispiele kurz erläutert.

Die Gruppe um O'Shea beschrieb eine Synthese von Benzyl-TMS-Derivaten, die als Benzyl-Anion-Äquivalente reagieren (Schema 23).<sup>[44]</sup>

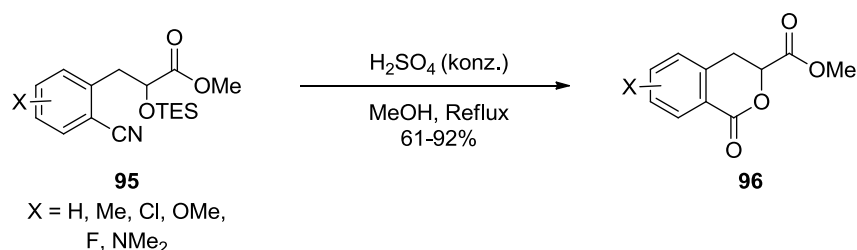




Schema 23: Isochromanon-Synthese nach O'Shea

Das Substrat **92** greift den Aldehyd **93** nucleophil an, wodurch ein Alkohol gebildet wird. Anschließend greift der Alkohol die Säure an und schließt somit den Ring zum Lacton **94**. Es handelt sich hierbei nicht um eine asymmetrische Synthese. Ein weiteres Problem in Hinblick auf die Synthese von Naturstoffen ist die Herstellung der Benzyl-TMS-Derivate **92**, die über eine Lithiierung verläuft, für die sehr starke Basen benötigt werden.

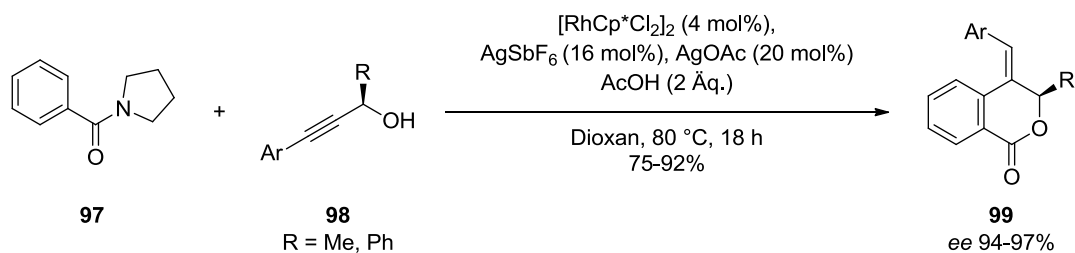
Als Anwendung seiner Palladium-katalysierten  $\beta$ -Arylierung von Silyl-Ketenacetalen beschrieb die Gruppe um Baudoin die säurekatalysierte Cyclisierung von Aryllactaten **95** zu den substituierten Isochromanonen **96** (Schema 24).<sup>[45]</sup>



Schema 24: Isochromanon-Synthese nach Baudouin

Die Einführung des Silylethers erfolgt hier zwar auf sehr milde Weise, die eigentliche Reaktion zum Isochromanon **96** benötigt aber stark saure Bedingungen. Zudem ist das Substratspektrum hier stark eingeschränkt.

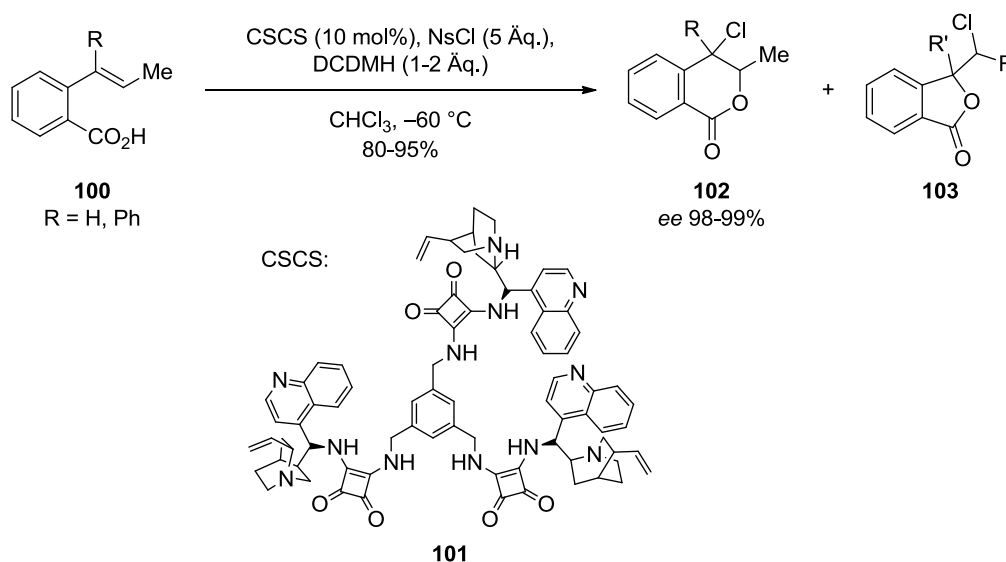
Eine metallkatalysierte Synthese von chiralen 4-Benzylidenisochroman-1-onen (**99**) wurde von der Gruppe um Li beschrieben (Schema 25).<sup>[46]</sup>



Schema 25: Isochromanon-Synthese nach Li

Benzamide **97** reagieren mit chiralen Aryl-Propargylalkoholen **98** in guten Ausbeuten, wobei das Stereozentrum nur in geringem Maße beeinträchtigt wird.

Eine organokatalytische asymmetrische Synthese wurde im Jahr 2013 von der Gruppe um Zhou veröffentlicht (Schema 26).<sup>[47]</sup>



Schema 26: Organokatalytische asymmetrische Isochromanon-Synthese nach Zhou

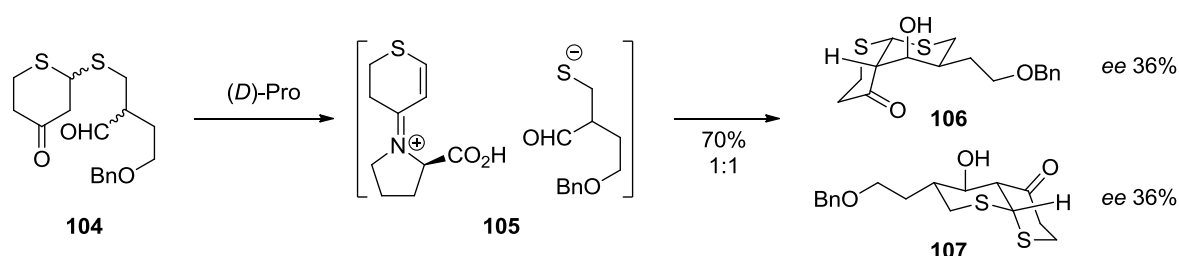
Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Chlorlactonisierung von *ortho*-Propenylbenzoesäuren **100**. Als Katalysator wirkt hier die  $C_3$ -symmetrische chirale Cinchonin-Quadratsäure (**101**, CSCS). In Verbindung mit 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin (DCDMH) und Nosylchlorid wurden die Produkte **102** in guten Enantioselektivitäten erhalten. Das Substratspektrum für die Bildung der Isochromanone **102** ist allerdings stark eingeschränkt, da die meisten Beispiele die Isobenzofuranone **103** lieferten.

## 1.6 Organokatalytische Intramolekulare Aldolreaktionen

Der Mechanismus der Aldolreaktion ist in Schema 7 (Abschnitt 1.2.1) bereits dargestellt.

Als erste organokatalytische intramolekulare Aldolreaktion wurde die in Abschnitt 1.2.1 beschriebene Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion veröffentlicht.

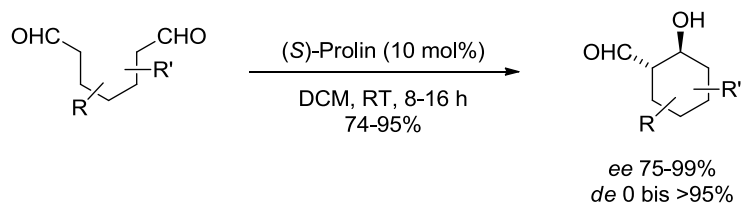
Zehn Jahre später beschrieb die Gruppe um Woodward die formal intramolekulare Aldolreaktion eines Ketoaldehyds, die einen wichtigen Schritt in der Totalsynthese von Erythromycin A darstellte (Schema 27).<sup>[48]</sup>



Schema 27: Organokatalytische asymmetrische intramolekulare Aldolreaktion eines Ketoaldehyds nach Woodward

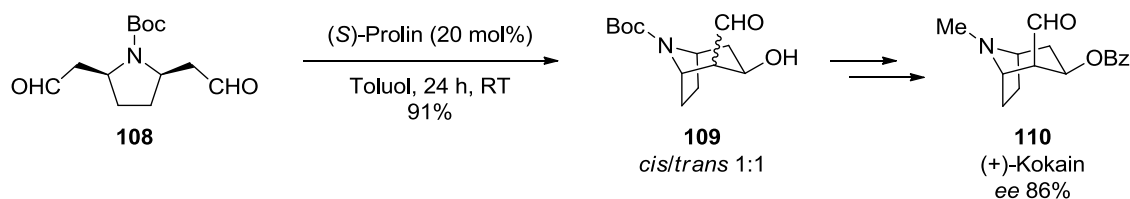
Der Ketoaldehyd **104** reagiert unter Katalyse von (*D*)-Prolin zu den Aldolen **106** und **107**. Dabei wird die Zwischenstufe **105** durchlaufen, weshalb es sich hier nur formal um eine intramolekulare Aldolreaktion handelt. Die Diastereomere werden in einem Verhältnis von 1:1 in mäßiger Enantioselektivität erhalten. Erwähnenswert ist hierbei ebenfalls, dass eine dynamische kinetische Racematspaltung stattfindet, durch die eins der im Substrat **104** bereits vorhandenen Stereozentren selektiv in eine Konfiguration umgewandelt wird.

Die erste Prolin-katalysierte 6-*enolexo*-Aldolreaktion wurde im Jahr 2003 von der Gruppe um List beschrieben (Schema 28).<sup>[49]</sup>



**Schema 28: Erste Prolin-katalysierte 6-enolexo-Aldolreaktion nach List**

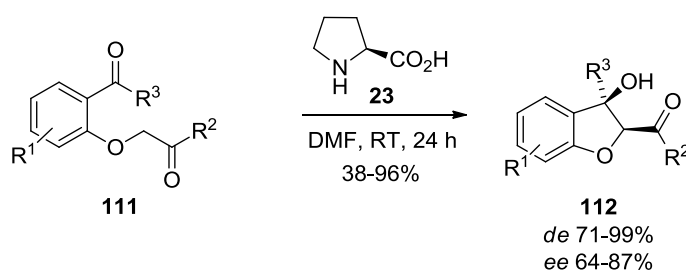
Die Anwendung dieser Reaktion zeigte die Gruppe um Pearson ein Jahr später in der Totalsynthese von Kokain (**110**) (Schema 29).<sup>[50]</sup>



**Schema 29: Aldolreaktion in der Totalsynthese von Kokain nach Pearson**

Der Dialdehyd **108** reagiert unter Bildung des Bicyclus **109** in sehr guter Enantioselektivität, die Diastereomere werden allerdings in einem Verhältnis von 1:1 gebildet. Kokain (**110**) wurde weiter aus dem *cis*-Stereoisomer synthetisiert.

Im Jahr 2006 veröffentlichte unsere Gruppe die erste 5-enolexo-exo-trig-Aldolreaktion (Schema 30).<sup>[51]</sup>



**Schema 30: 5-enolexo-exo-trig-Aldolreaktion zu Dihydrobenzofuranen nach Enders**

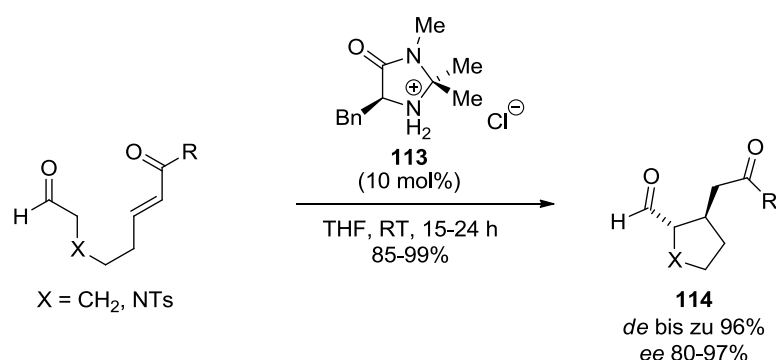
Unter Prolin-Katalyse reagieren die *O*-Acetonylsalicylaldehyde **111** mit mäßigen bis guten Ausbeuten und mit guten Diastereo- und Enantioselektivitäten zu den entsprechenden *cis*-Dihydrobenzofuranen **112**.

Auffällig ist, dass die meisten organokatalytischen intramolekularen Aldolreaktionen durch Prolin katalysiert werden. Um Reaktionszeiten zu verkürzen, Katalysatorbeladungen zu verringern und das Substratspektrum zu erweitern wurden zahlreiche Prolin-Derivate synthetisiert und in der Aldolreaktion getestet. Allerdings gibt es nur wenige Beispiele bei denen die aufwändigere Katalysatorsynthese zu einer deutlichen Verbesserung der Aktivität geführt hat.<sup>[52]</sup>

## 1.7 Organokatalytische intramolekulare Michael-Reaktionen

Während die Aldolreaktion meist Enamin-katalysiert abläuft, können Substrate für Michael-Reaktionen durch verschiedene Mechanismen aktiviert werden. So wurden häufig Enamin-, aber auch Iminium- und Wasserstoffbrücken-aktivierte Michael-Reaktionen in der Literatur beschrieben. Die folgenden Beispiele sollen dies verdeutlichen.

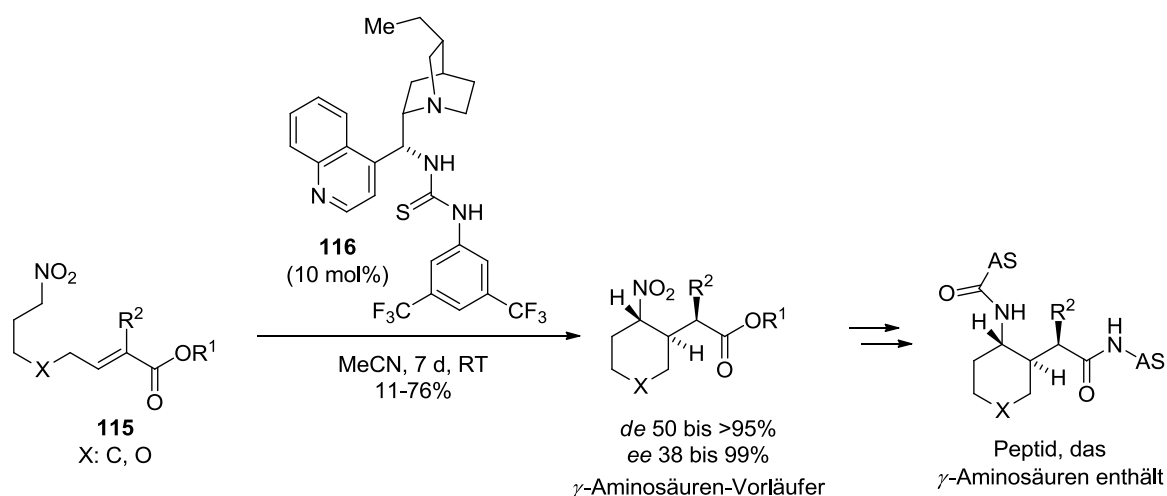
Die erste organokatalytische intramolekulare Michael-Reaktion wurde von List und Fonseca im Jahr 2004 veröffentlicht (Schema 31).<sup>[53]</sup>



Schema 31: Organokatalytische intramolekulare Michael-Reaktion nach List und Fonseca

Die Reaktion liefert cyclische Ketoaldehyde **114** unter Iminium-Katalyse des Imidazolidinons **113** in exzellenten Ausbeuten und Stereoselektivitäten. In einem Tandem-Prozess ist zudem die Aldolisierung zu bicyclischen Enonen möglich.

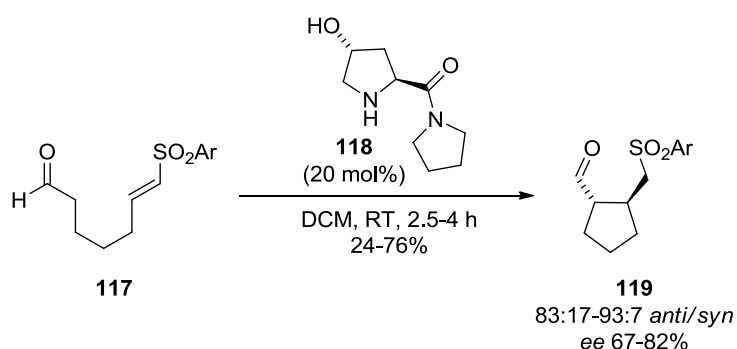
Ein Beispiel für eine Wasserstoffbrücken-aktivierte Michael-Reaktion beschrieb die Gruppe um Cobb 2009 (Schema 32).<sup>[54]</sup>



Schema 32: Thioharnstoffkatalysierte intramolekulare Michael-Reaktion nach Cobb

Der Thioharnstoff-Katalysator **116** aktiviert das Substrat **115** durch Koordination der Nitrogruppe, wodurch der Angriff des konjugierten Esters ermöglicht wird. Auch wenn die Reaktion mit sieben Tagen Reaktionszeit recht langsam ist, werden je nach Substrat gute Ausbeuten und exzellente Stereoselektivitäten erreicht. Cobb nutzte diese Reaktion um  $\gamma$ -Aminosäuren herzustellen, die er anschließend zu einem Peptid verknüpfte.

Im Jahr 2010 beschrieb die Gruppe um Alexakis eine Enamin-katalysierte intramolekulare Michael-Addition (Schema 33).<sup>[55]</sup>

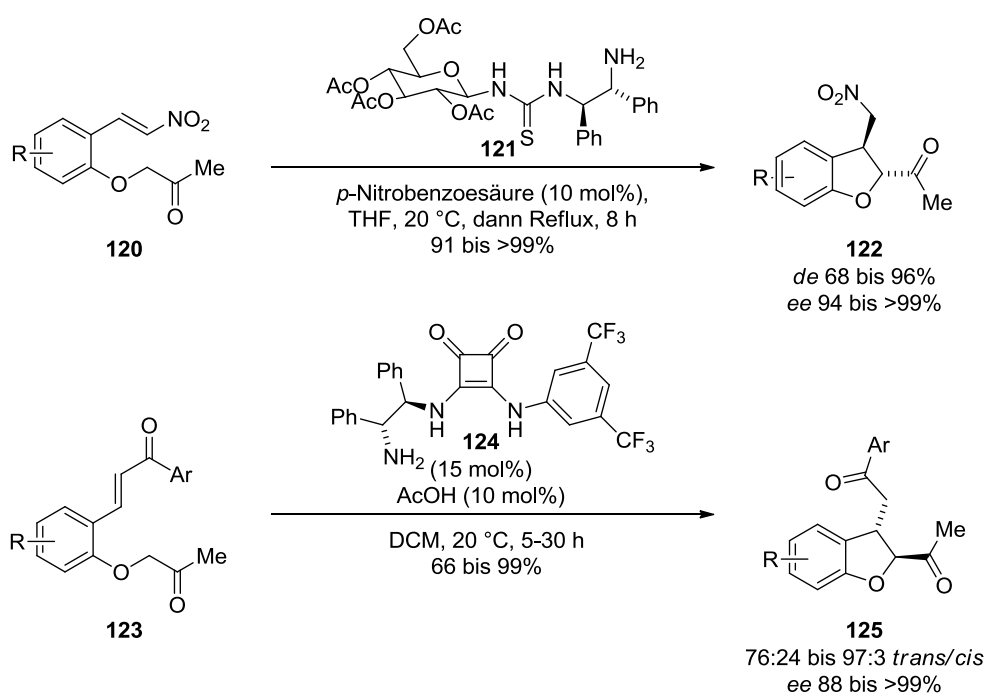


Schema 33: Enamin-aktivierte intramolekulare Michael-Reaktion nach Alexakis

Nach Kondensation des Katalysators **118** mit dem Aldehyd im Substrat **117** greift das entstandene Enamin nucleophil am Vinylsulfon an, wodurch das

cyclische Sulfon **119** gebildet wird. Je nach Aryl-Rest wird das Produkt in mäßigen bis guten Ausbeuten und guten Stereoselektivitäten erhalten. Sulfone repräsentieren nützliche Intermediate in der organischen und medizinischen Chemie.

Die Gruppen um Wang und Zhou beschrieben die Synthese von *trans*-Dihydrobenzofuranen **122** und **125** unter Katalyse eines primärenamins, kombiniert mit einem Thioharnstoff **121**, sowie einem Quadratsäureamid **124** (Schema 34).<sup>[56]</sup>

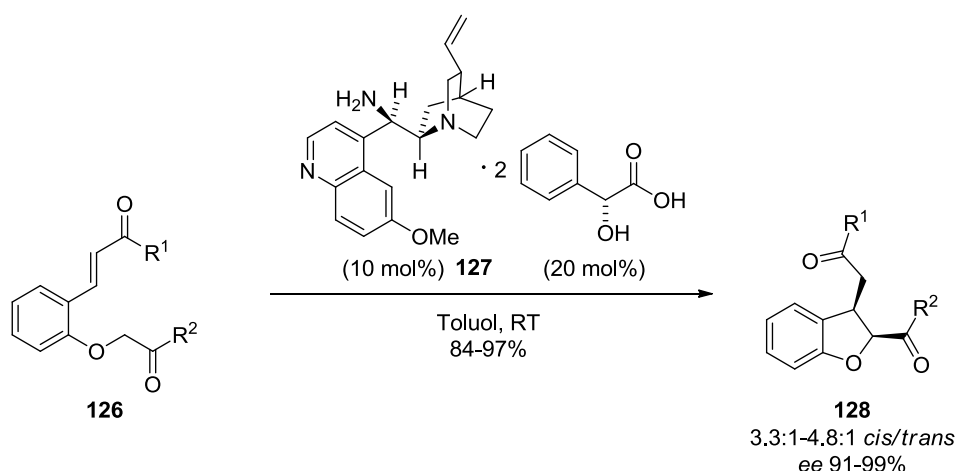


Schema 34: Organokatalytische intramolekulare Michael-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen nach Wang und Zhou

Wang und Zhou vereinen ein primäres Amin, sowie einen Thioharnstoff bzw. ein Quadratsäureamid in einem Katalysator. Dadurch erreichen sie bei der Reaktion von Nitrostyrolen **120**, bzw. Chalconen **123** gute bis exzellente Ausbeuten und sehr gute Stereoselektivitäten.

Eine weitere Synthese von Dihydrobenzofuranen durch eine intramolekulare Michael-Reaktion veröffentlichte die Gruppe um Jørgensen im Jahr 2013. Durch die Reaktion von Chalconen **126** unter Katalyse des Primärenamins **127** und unter Zusatz von (*R*)-Mandelsäure als Additiv wurden hier aber die

*cis*-Produkte **128** erhalten. Auch diese Reaktion verläuft stereoselektiv mit guten Ausbeuten (Schema 35).<sup>[57]</sup>



Schema 35: Intramolekulare Michael-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen nach Jørgensen

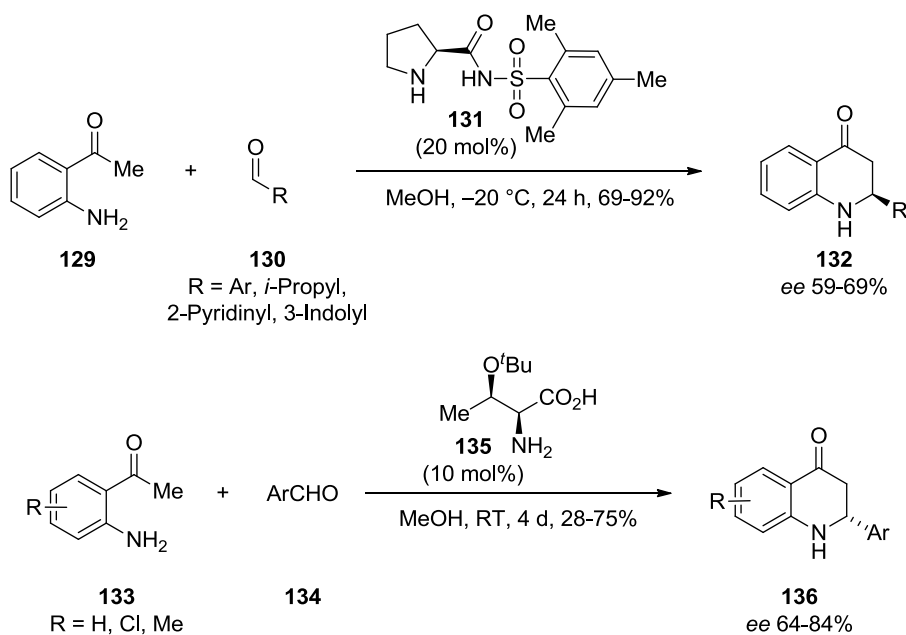
## 1.8 Organokatalytische intramolekulare Mannich-Reaktionen

Während die intermolekulare Mannich-Reaktion schon recht gut erforscht ist, wurden in der Literatur noch nicht viele organokatalytische asymmetrische intramolekulare Mannich-Reaktionen beschrieben.<sup>[58]</sup>

Erst kürzlich wurde von den Gruppen um Yang und Luo, sowie von Pan die Synthese von 2-Aryl-2,3-dihydro-4-chinolonen **132** und **136** über eine intramolekulare Mannich-Reaktion veröffentlicht (Schema 36).<sup>[59]</sup>

2-Aminoacetophenone **129** und **133** reagieren mit den Aldehyden **130** und **134** zu den entsprechenden 2-Aryl-2,3-dihydro-4-chinolonen **132** und **136**. Yang und Luo erhalten die Produkte unter Katalyse des Prolin-Derivats **131** in guten Ausbeuten und mit mäßigen Enantioselektivitäten. Pan konnte durch die Verwendung des primärenamins **135** die Selektivität erhöhen, dies geschieht aber auf Kosten der Ausbeute.





Schema 36: Intramolekulare Mannich-Reaktionen nach Yang und Luo, sowie nach Pan

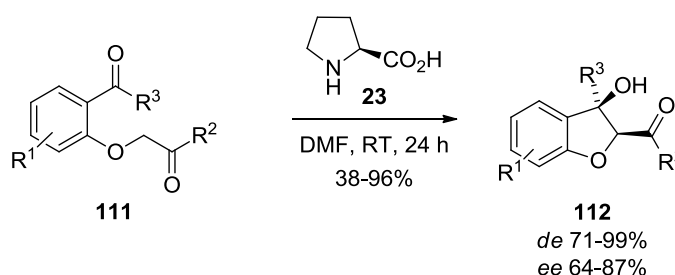


## 2 Hauptteil

### 2.1 Asymmetrische Synthese von Smyrindiol

#### 2.1.1 Aufgabenstellung

Die schon in Abschnitt 1.6 beschriebene Aldolreaktion von *O*-Acetonylsalicylaldehyden **111** zu Benzofuranen **112** wurde 2006 von unserer Arbeitsgruppe veröffentlicht (Schema 37).<sup>[51]</sup>



Schema 37: Prolin-katalysierte Aldolreaktion zu Benzofuranen

Bei Betrachtung der Struktur von Smyrindiol **64** fällt auf, dass die Dihydrobenzofuranol-Struktur als Grundgerüst im Smyrindiol enthalten ist (Abbildung 11).

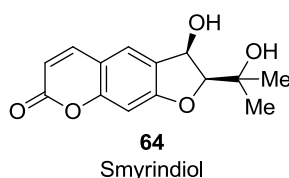
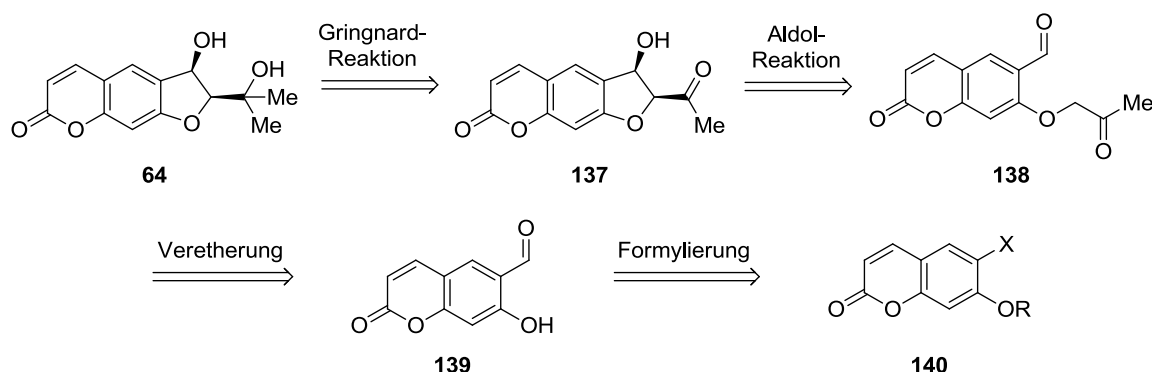


Abbildung 11: Struktur von Smyrindiol

Im Rahmen dieser Arbeit sollten, aufbauend auf den Arbeiten von Florian Boeck<sup>[60]</sup> und Tom Bisschops<sup>[61]</sup>, sowie der Masterarbeit der Autorin,<sup>[62]</sup> die Synthese von Smyrindiol reproduziert und die Ausbeuten der letzten Stufen verbessert werden. Die organokatalytische Aldolreaktion sollte dabei als Schlüsselschritt verwendet werden.

### 2.1.2 Retrosynthetische Analyse

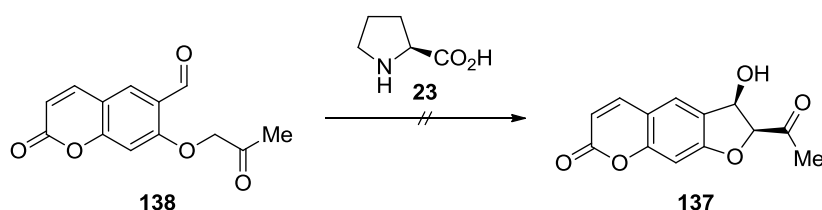
Für die retrosynthetische Analyse ergeben sich grundsätzlich zwei Ansätze. Die erste Möglichkeit besteht darin, zunächst das Cumarin-Grundgerüst aufzubauen und anschließend die Aldolreaktion zur Schließung des Furans durchzuführen (Schema 38).



Schema 38: Retrosynthese für Smyrindiol mit abschließendem Aufbau des Furans

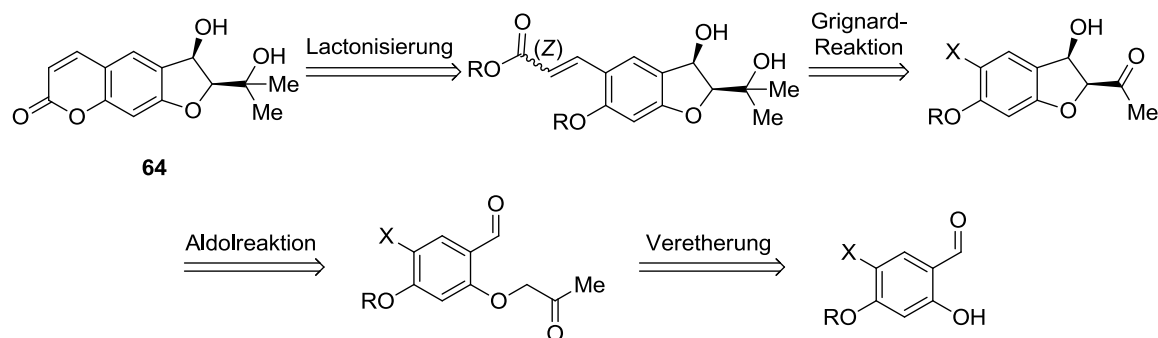
Smyrindiol **64** würde hierbei nach der Einführung einer Methylgruppe durch eine Grignard-Reaktion am Aldolprodukt **137** erhalten werden. Der *O*-Acetonysalicylaldehyd **138** als Substrat für die Aldolreaktion könnte durch eine Formylierung zum Aldehyd **139** und anschließende Veretherung aus dem Cumarin **140** synthetisiert werden.

Während der Arbeit von Florian Boeck wurde aber festgestellt, dass das Substrat **138** statt der intramolekularen Aldolreaktion unerwünschte Nebenreaktionen eingeht. Unter anderem konnte eine Michael-Addition an den Cumarin-Ring beobachtet werden (Schema 39).



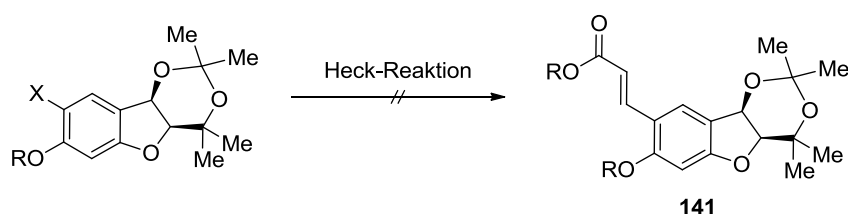
Schema 39: Versuch zur Aldolreaktion mit dem Cumarin

Die zweite Möglichkeit besteht darin, die Cumarin-Struktur nach der Synthese des Dihydrobenzofurans aufzubauen (Schema 40).



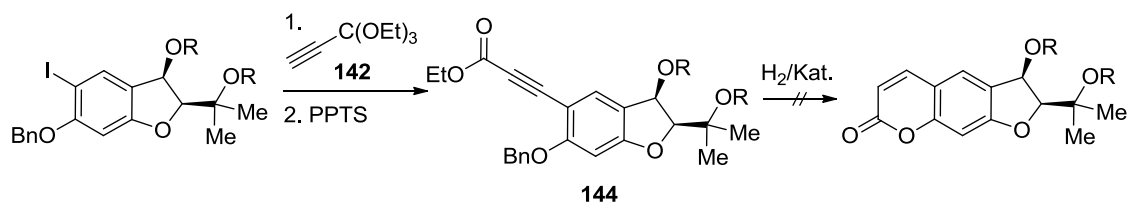
Schema 40: Retrosynthese von Smyrindiol mit abschließendem Aufbau des Cumarins

Der (*E*)-Zimtsäureester **141** für eine Synthese durch Isomerisierung der Doppelbindung mit anschließender Lactonisierung, wie sie in Abschnitt 1.4.5 beschrieben ist, konnte jedoch in vorherigen Arbeiten der Autorin nicht hergestellt werden (Schema 41).



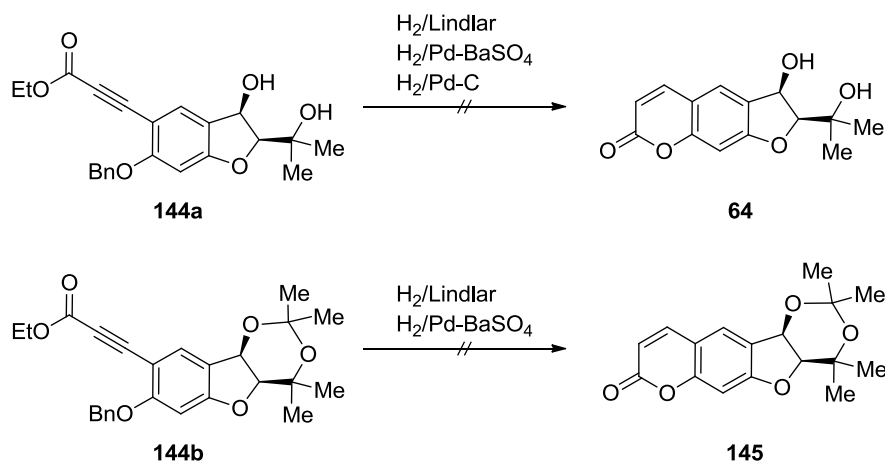
Schema 41: Versuch zur Synthese des (*E*)-Zimtsäurederivats mittels Heck-Reaktion

Arbeiten von Tom Bisschops zeigten jedoch die Möglichkeit einen (*Z*)-konfigurierten Zimtsäureester über eine Sequenz bestehend aus einer Sonogashira-Reaktion mit dem Orthopropiolsäuretriethylester **142**, Hydrolyse des Orthoesters zum Ethylester **144** und anschließender (*Z*)-selektiver Hydrierung des Alkins zum (*Z*)-Alken herzustellen, der unmittelbar den Ringschluss durch Lactonisierung eingehen sollte (Schema 42).



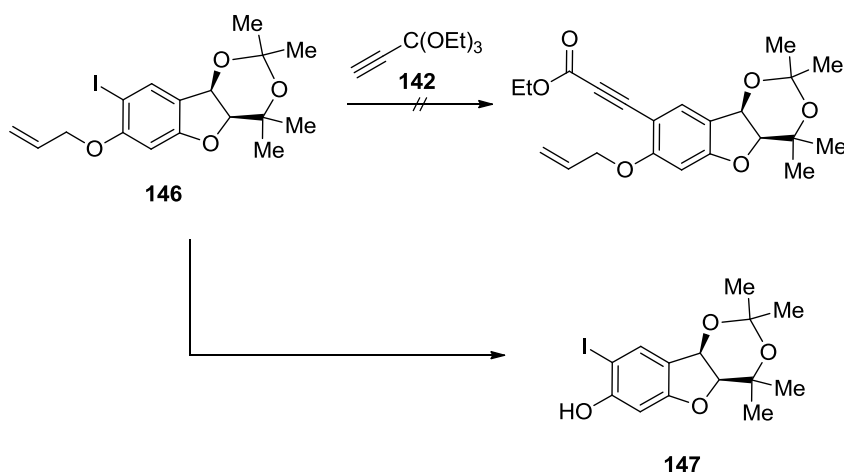
Schema 42: Synthese des Cumarins über eine Sonogashira-Reaktion und Hydrierung/Lactonisierungs-Sequenz

Unter Verwendung der Benzylschutzgruppe konnten sowohl das freie Diol **143a** ( $R = H$ ), als auch das Acetal **143b** ( $R = CMe_2$ ) zum Propiolsäureester **144** umgesetzt werden. Versuche zur Entschützung und Reduktion der Dreifach- zur Doppelbindung schlugen allerdings fehl (Schema 43).



Schema 43: Versuche zur Reduktion/Lactonisierung

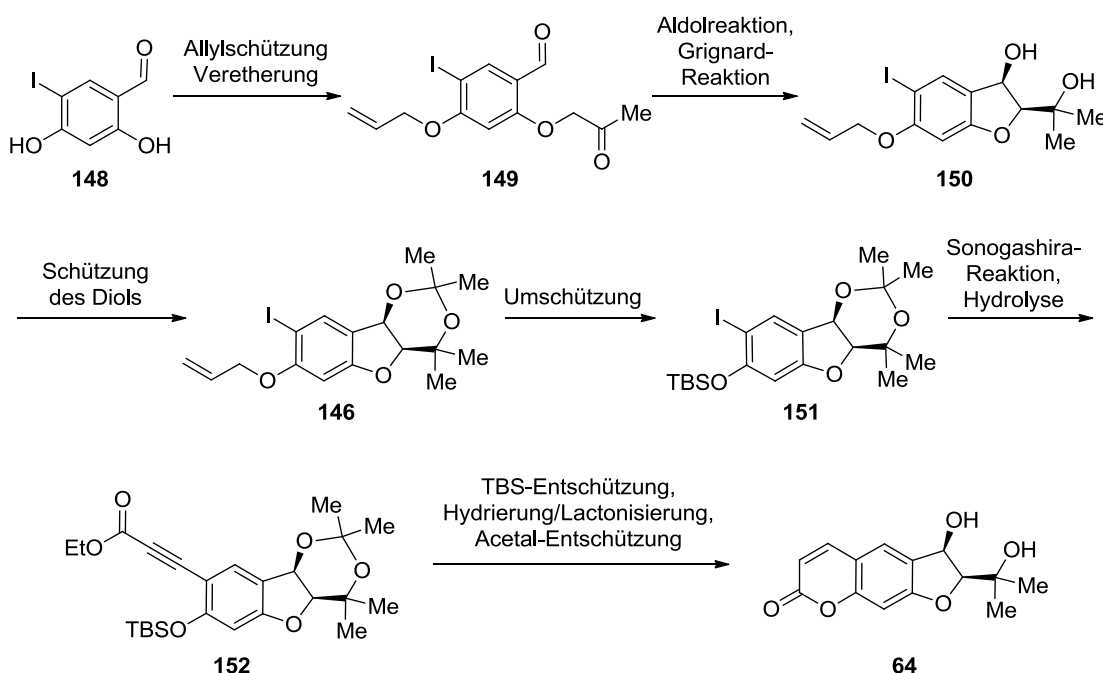
Unter Verwendung einer Allylschutzgruppe konnte die Synthese bis zum Iodid **146** ebenfalls erfolgreich durchgeführt werden. Beim Versuch den Cumarin-Ring über die Sonogashira-Reaktion aufzubauen, fand jedoch nur die Entschützung des Phenols statt. (Schema 44).



Schema 44: Versuch zur Sonogashira-Reaktion am Allylether

Unter Verwendung des freien Phenols **147** in der Sonogashira-Reaktion, fand keine Reaktion statt.

Vor diesem Hintergrund wurde in der Masterarbeit der Autorin folgende Syntheseroute verfolgt (Schema 45).

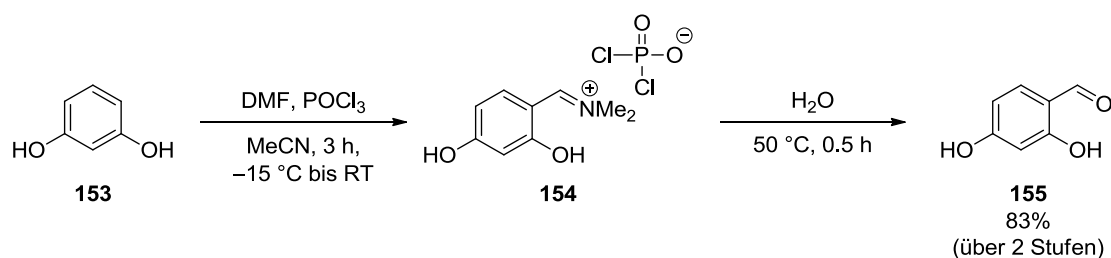


Schema 45: Synthesepfad für die asymmetrische Synthese von Smyrindiol

Da sich Silylschutzgruppen in der Arbeit von Florian Boeck für die Aldolreaktion als ungeeignet herausgestellt haben, wurde das Substrat für die Aldolreaktion **149** unter Verwendung der Allylschutzgruppe, die leicht abgespalten werden kann, hergestellt. Nach Umschüttung zum Silylether **151** konnten die Sonogashira-Reaktion, die Hydrierung/Lactonisierung und die abschließende Acetalentschüttung bereits erfolgreich durchgeführt werden. Die erhaltenen Mengen des Smyrindiols waren aber zu gering, um die Verbindung vollständig zu charakterisieren.

### 2.1.3 Synthese von Smyrindiol

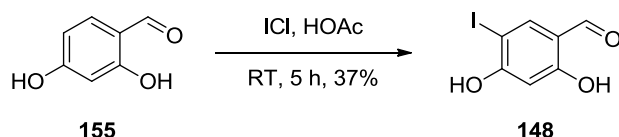
Der Aldehyd **155** ist kommerziell erhältlich, kann aber auch leicht aus dem wesentlich günstigeren Resorcin (**153**) hergestellt werden (Schema 46).<sup>[63]</sup>



Schema 46: Vilsmeier-Formylierung von Resorcin

Nach einer Vorschrift von Mendelson wurde Resorcin (**153**) mit Phosphorylchlorid und Dimethylformamid zum Iminiumsalz **154** umgesetzt, das anschließend zum Aldehyd **155** hydrolysiert werden kann. Das Produkt wurde in guter Ausbeute (83% über zwei Stufen) erhalten. Zwischenprodukt **154** und Produkt **155** können durch einfache Kristallisation sauber isoliert werden, da sie in den jeweiligen Reaktionslösungen unlöslich sind.

Die Gruppe um Cho beschrieb bereits die Iodierung von Salicylaldehyd in *para*-Position zur Hydroxylgruppe, die auch auf den Aldehyd **155** angewendet werden konnte (Schema 47).<sup>[64]</sup>

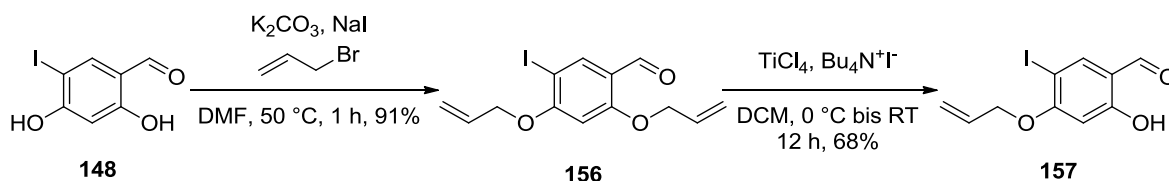


Schema 47: Iodierung von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd

Unter Einsatz von Iodmonochlorid wurde der 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**155**) selektiv in 5-Position iodiert. Trotz der nur mäßigen Ausbeute von 37% ist die Reaktion gut anwendbar, da sie sich leicht in größerem Maßstab durchführen lässt.

Um das Substrat für die Aldolreaktion durch Acetonylierung herstellen zu können, musste zunächst der Alkohol in 4-Position geschützt werden. Wie schon in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, wurde hierzu eine Allylschutzgruppe gewählt. Da in diesem Fall die direkte selektive Schützung der 4-Hydroxylgruppe nicht möglich ist, wurde dieser Schritt in zwei Stufen durchgeführt (Schema 48).

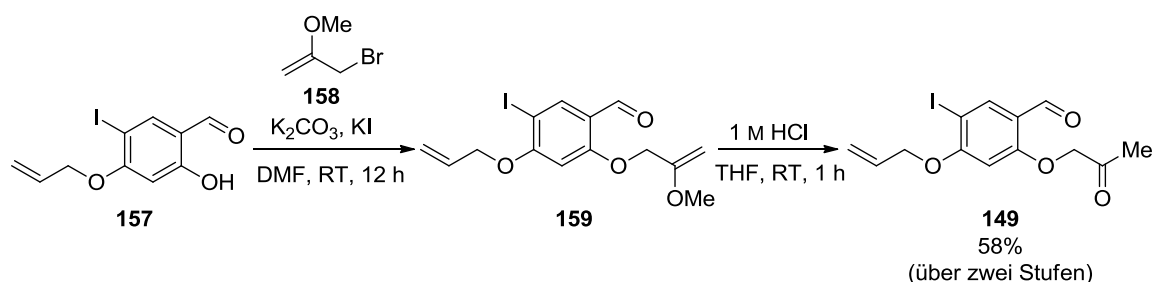




Schema 48: Sequenz zur selektiven Schützung als Allylether

Unter Verwendung von Allylbromid wurde zunächst der Bisallylether **156** mit sehr guter Ausbeute (91%) hergestellt. Anschließend kann der Alkohol in *ortho*-Position zum Aldehyd durch Koordination von Titantetrachlorid in Kombination mit Tetrabutylammoniumiodid selektiv entschützt werden.<sup>[65]</sup>

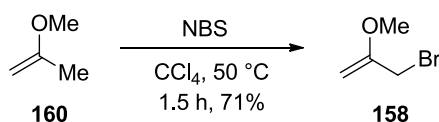
Bei der Acetylierung des Alkohols **157** zum Substrat für die Aldolreaktion **149** mussten Reaktionsbedingungen gefunden werden, unter denen die Aldolisierung selbst nicht stattfinden kann. Um dieses Problem zu umgehen, wurde ein "maskiertes" Acetylierungsreagenz **158** eingesetzt (Schema 49).



Schema 49: Acetylierung des Alkohols mit 3-Brom-2-methoxypropen

Die Veretherung des Alkohols **157** mit 3-Brom-2-methoxypropen **158** erfolgte im Basischen. Der entstandene Methylenolether **159** kann aber keine Aldolreaktion eingehen. Die Hydrolyse zum *O*-Acetylsalicylaldehyd **149** wurde anschließend unter leicht sauren Bedingungen durchgeführt und lieferte das Produkt in guter Ausbeute (58% über zwei Stufen).<sup>[66]</sup>

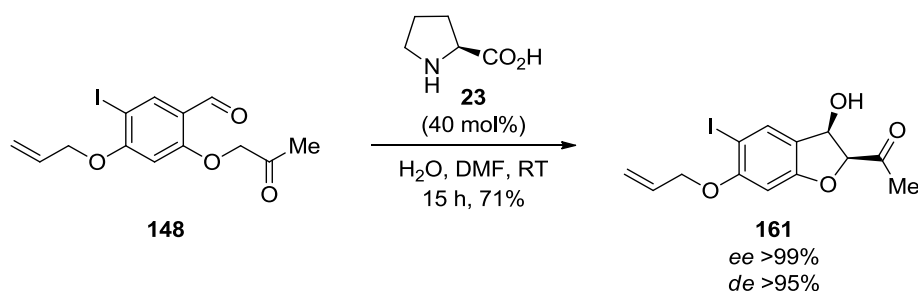
Die Synthese des 3-Brom-2-methoxypropens **158** wurde von der Gruppe um Hoffmann beschrieben (Schema 50).<sup>[67]</sup>



**Schema 50: Herstellung des "maskierten" Acetylierungsreagenzes**

2-Methoxy-2-methyl-1-propen **160** wurde unter genauer Einhaltung der Temperatur mit *N*-Bromsuccinimid bromiert. Das entstandene Succinimid lässt sich durch die Verwendung von Tetrachlorkohlenstoff als Lösungsmittel gut abtrennen und anschließend mit wässriger Natronlauge aus der Lösung herauswaschen. Das Reagenz **158** kann aufgrund seiner hohen Temperatur- und Lichtempfindlichkeit nicht weiter aufgereinigt werden und wurde als Lösung in Tetrachlorkohlenstoff (1.1 M, 71%) erhalten und eingesetzt.

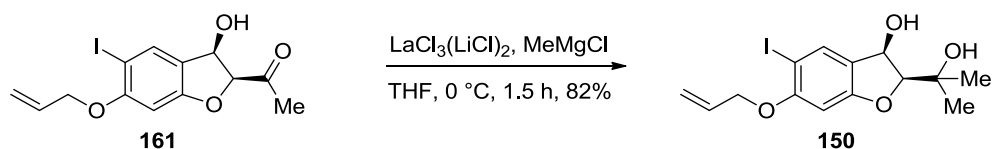
Die Prolin-katalysierte Aldolreaktion zu Benzofuranen ließ sich ausgezeichnet auf den Schlüsselschritt der Totalsynthese übertragen (Schema 51).



**Schema 51: Prolin-katalysierte intramolekulare Aldolreaktion als Schlüsselschritt der Totalsynthese**

Das Dihydrobenzofuran **161** wurde mit guter Ausbeute (71%) und exzellenter Enantio- ( $ee >99\%$ ) und Diastereoselektivität ( $de >95\%$ ) isoliert.

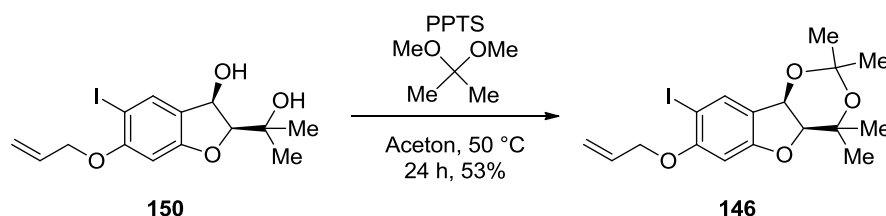
Da sich in dieser Stufe der Synthese nur eine Carbonylgruppe im Substrat **161** befindet, wurde die Grignard-Reaktion zugunsten der Regioselektivität im nächsten Schritt durchgeführt, auch wenn das dabei entstehende Diol **150** sehr säuren- und basenlabil ist (Schema 52).



Schema 52: Grignard-Reaktion zur Synthese des Diols

Die Grignard-Reaktion erfolgte nach einer Vorschrift von Knochel, unter Verwendung einer Lanthan(III)chlorid-bis(lithiumchlorid)-Komplexlösung.<sup>[68]</sup> Das Diol **150** wurde mit guter Ausbeute (82%) nach kurzer Reaktionszeit isoliert.

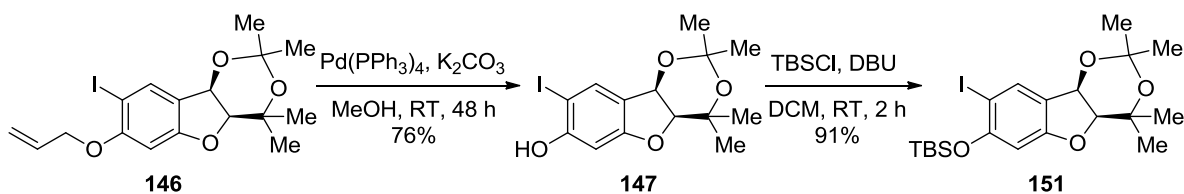
Um die Kondensation des sehr instabilen Diols **150** zu verhindern, musste dieses im nächsten Schritt als Acetal geschützt werden (Schema 53).



Schema 53: Schützung des Diols als Acetonid

Die Umsetzung des Diols **150** mit 2,2-Dimethoxypropan lieferte das Produkt in mäßiger Ausbeute (53%). Dennoch hat sich die Schützung als Acetonid in vorherigen Arbeiten als die am besten geeignete Methode herausgestellt.<sup>[60]</sup>

Um mit dem Aufbau der Cumarin-Einheit fortfahren zu können, musste zunächst das Phenol umgeschützt werden (Schema 54).

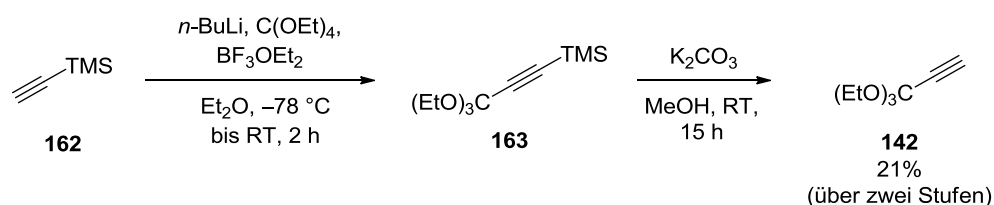


Schema 54: Umschützung des Phenols

Die Abspaltung der Allylschutzgruppe erfolgte unter basischen Bedingungen mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium als Katalysator.<sup>[69]</sup> Anschließend wurde das Phenol **147** mit DBU deprotoniert und mit *tert*-Butyl-

dimethylsilylchlorid umgesetzt. Sowohl das Phenol **147**, als auch der Silylether **151** wurden in guten Ausbeuten erhalten.

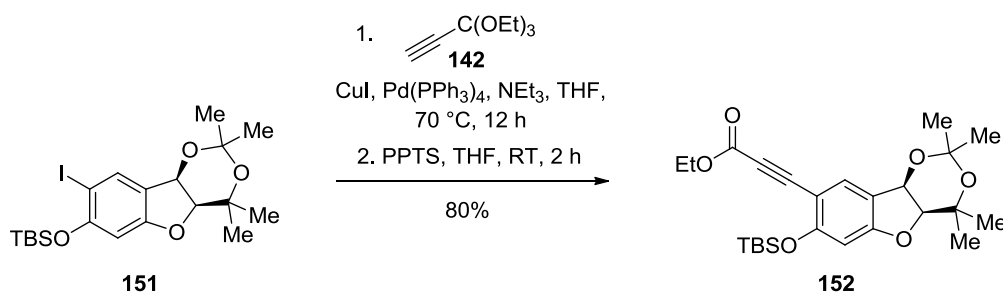
Da bereits bekannt ist, dass Sonogashira-Reaktionen mit Propiolsäurederivaten problematisch sein können,<sup>[70]</sup> wurde zunächst der entsprechende Orthoester **142** hergestellt (Schema 55).<sup>[71]</sup>



Schema 55: Synthese des Propiolsäureesters für die Sonogashira-Reaktion

Trimethylsilylacetylen (**162**) wurde mittels *n*-Butyllithium deprotoniert und mit Orthokohlensäureethylester zum Zwischenprodukt **163** umgesetzt. Unter basischen Bedingungen in Methanol ließ sich die Silicium-Kohlenstoff-Bindung spalten, wodurch das Substrat **142** entstand.

Um die Cumarin-Einheit aufzubauen wurde im nächsten Schritt die Sonogashira-Reaktion durchgeführt (Schema 56).<sup>[72]</sup>

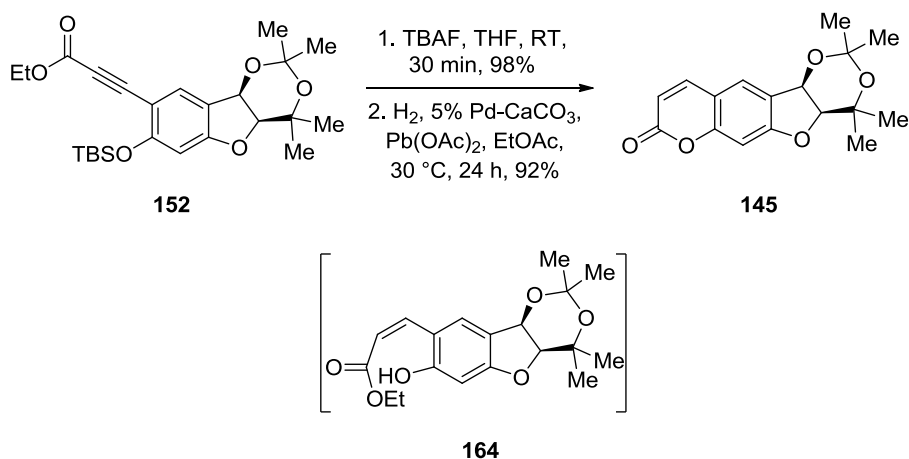


Schema 56: Sonogashira-Reaktion zum Aufbau der Cumarin-Einheit

Das Produkt der Kreuzkupplung konnte ohne weitere Aufreinigung zum Propiolsäureethylester **152** hydrolysiert werden und wurde mit guter Ausbeute (80% über zwei Stufen) erhalten. Die Bedingungen sind dabei so mild, dass das Acetonid nicht angegriffen wird.

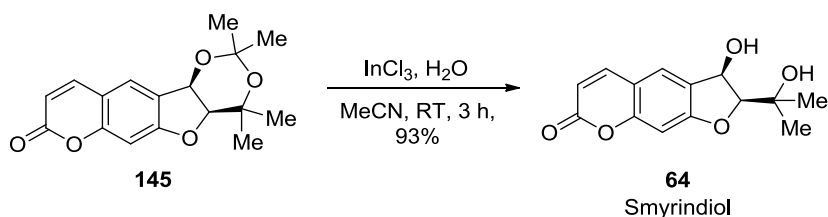
Damit der Ringschluss durch Lactonisierung stattfinden konnte, musste das Phenol entschützt werden, woraufhin das Alkin unter Verwendung des Lindlar-

Katalysators zum (*Z*)-Alken **164** hydriert wurde. Dabei ist es wichtig, die Temperatur auf 30 °C zu erhöhen, da die Hydrierung bei einer Raumtemperatur von 20 °C nicht stattfindet. Wie bei den in Abschnitt 1.4.5 beschriebenen Cumarin-Synthesen fand auch hier direkt der Ringschluss zum Cumarin **145** statt (Schema 57).



Schema 57: Entschützung mit anschließender Lindlar-Reduktion/Lactonisierung zum Cumarin

Um die Totalsynthese abzuschließen, wurde die Acetonid-Schutzgruppe abgespalten. Dazu wurde eine Vorschrift von der Gruppe um Reissig verwendet, die für Substrate mit säurelabilen Gruppen anwendbar ist (Schema 58).<sup>[73]</sup>



Schema 58: Entschützung des Diols

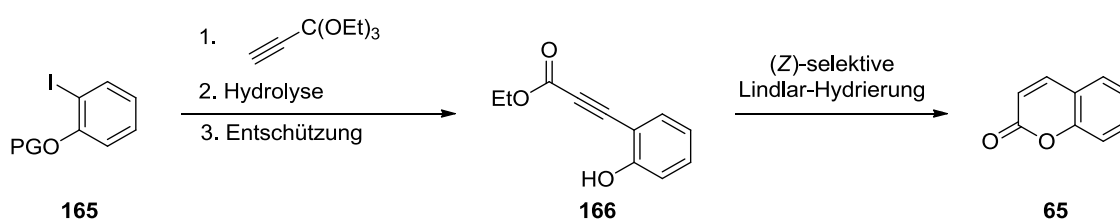
Die Reaktion lieferte den Naturstoff **64** in sehr guter Ausbeute (93%). Es ist allerdings darauf zu achten, dass die Reaktion rechtzeitig abgebrochen wird. Bei längeren Reaktionszeiten entstand das Kondensationsprodukt, das mittels Dünnschichtchromatographie nicht vom Edukt **145** unterschieden werden konnte.

Die Synthese umfasst 15 Stufen und liefert den Naturstoff Smyrindiol mit einer Gesamtausbeute von 6.3%.<sup>1</sup> Die organokatalytische Aldolreaktion als Schlüsselschritt der Synthese liefert ausschließlich das gewünschte Stereoisomer (*de* >95%, *ee* 99%) in guter Ausbeute (71%).

## 2.2 Cumarin-Synthese

### 2.2.1 Aufgabenstellung

Wie in Abschnitt 1.4 beschrieben ist das Cumarin-Grundgerüst in zahlreichen bioaktiven Stoffen enthalten. Um diese herstellen zu können, müssen Synthesen entwickelt werden, die die Anwesenheit säure- und baselabiler Gruppen tolerieren. Bei den meisten bisher bekannten Synthesen werden aber starke Säuren oder Basen verwendet (Abschnitte 1.4.1 bis 1.4.5). Neuere Ansätze können unter milderer Bedingungen durchgeführt werden, sind aber je nach Substrat in einer Totalsynthese nicht immer umsetzbar (Abschnitte 1.4.5 und 1.4.6). So wurde im Verlauf der in Abschnitt 2.1.3 beschriebenen Synthese von Smyrindiol eine neuartige Sequenz zum Aufbau von Cumarinen entwickelt. Um ihre allgemeine Anwendbarkeit zu zeigen, sollten verschiedene Substrate hergestellt und für diese Synthese getestet werden (Schema 59).

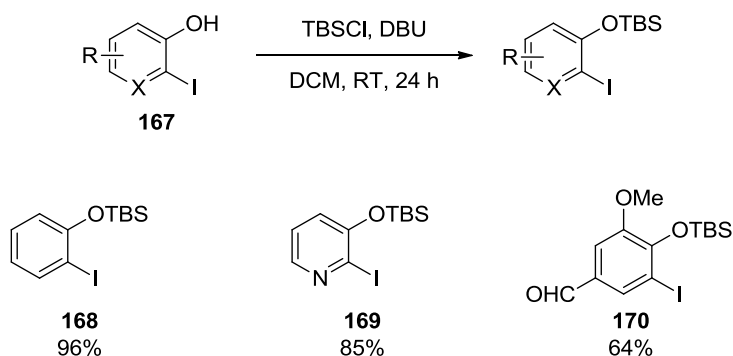


Schema 59: Schematische Darstellung der Cumarin-Synthese

<sup>1</sup> Die Gesamtausbeute wurde aus den besten Ausbeuten der Arbeiten von Tom Bisschops und der Autorin ermittelt.

### 2.2.2 Schützungen des Phenols

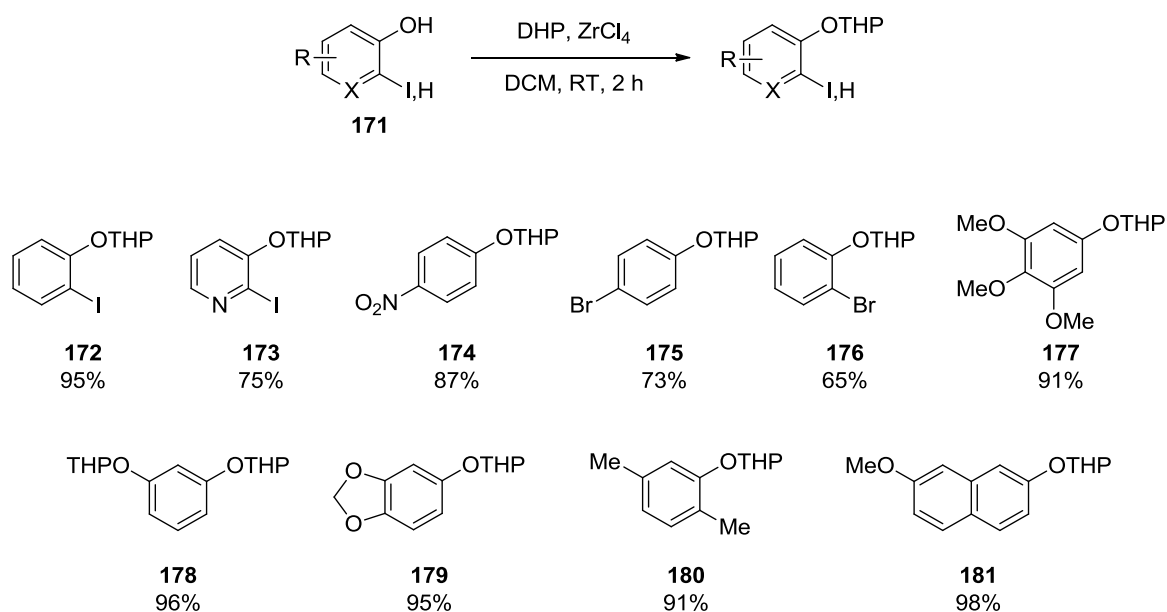
Da die Sonogashira-Reaktion mit dem freien Phenol nicht abläuft, wurden zunächst einige Substrate geschützt. Da sich die *tert*-Butyldimethylsilyl-Schutzgruppe in der Synthese von Smyrindiol bewährt hat, wurden die folgenden Silylether hergestellt (Schema 60).



Schema 60: TBS-Schützungen verschiedener *ortho*-Iodphenole

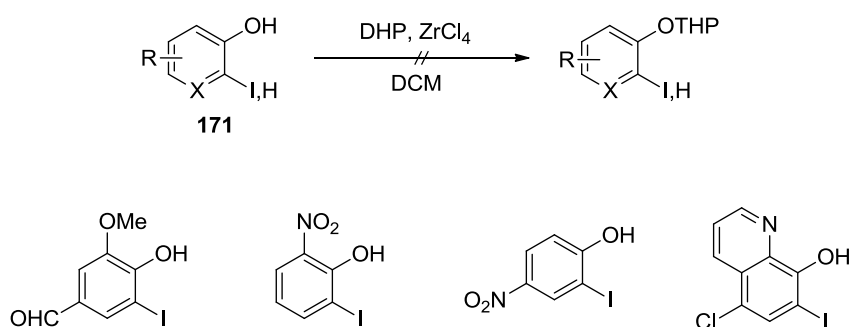
Phenole **167** wurden mit DBU als Base und TBS-Chlorid bei Raumtemperatur umgesetzt. Es ist zu erkennen, dass die Einführung der Silylschutzgruppe selbst ohne Kühlung kein Problem darstellte. Die gewünschten Produkte wurden in guten Ausbeuten (64-96%) erhalten. Wie in einem späteren Abschnitt genauer erläutert, wurden mit diesen Substraten jedoch keine zufriedenstellenden Ausbeuten in der Sonogashira-Reaktion erzielt.

Weiterhin wurde die Möglichkeit in Betracht gezogen, die Synthese-Sequenz durch die Verwendung einer säurelabilen Schutzgruppe um eine Stufe zu verkürzen, die in einem Schritt mit der Hydrolyse des Orthoesters abgespalten werden könnte. Aus diesem Grund wurden verschiedene Phenole unter Katalyse von Zirkoniumtetrachlorid mit Dihydropyran (DHP) zu den entsprechenden Acetalen **172** bis **181** umgesetzt (Schema 61).<sup>[74]</sup>



Schema 61: THP-Schätzung verschiedener Phenole

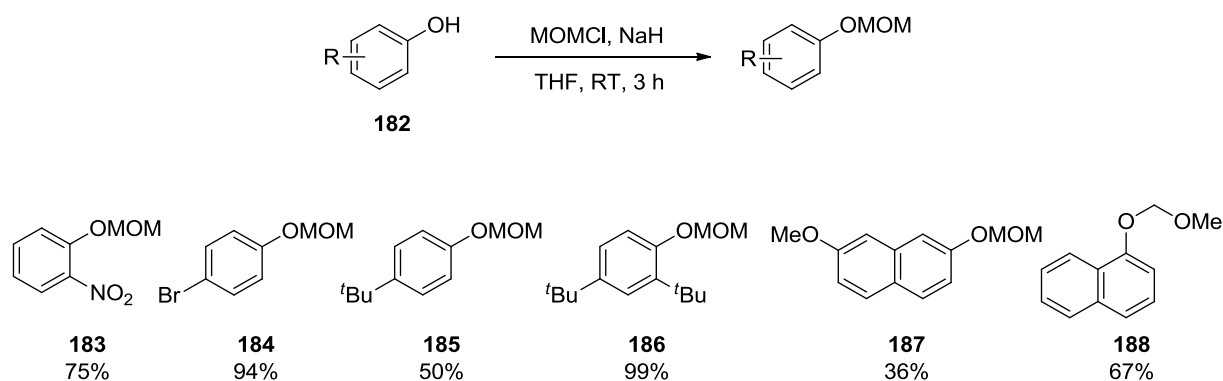
Die THP-geschützten Phenole wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten (65-98%) nach kurzer Reaktionszeit erhalten. Mit den in Schema 62 abgebildeten Phenolen fand in dieser Reaktion kein Umsatz statt.



Schema 62: Substrate, die nicht THP-geschützt werden konnten

In Hinblick auf eine spätere Iodierung mittels *ortho*-Lithiierung wurden weiterhin die folgenden Methoxymethyl-geschützten Substrate hergestellt (Schema 63).



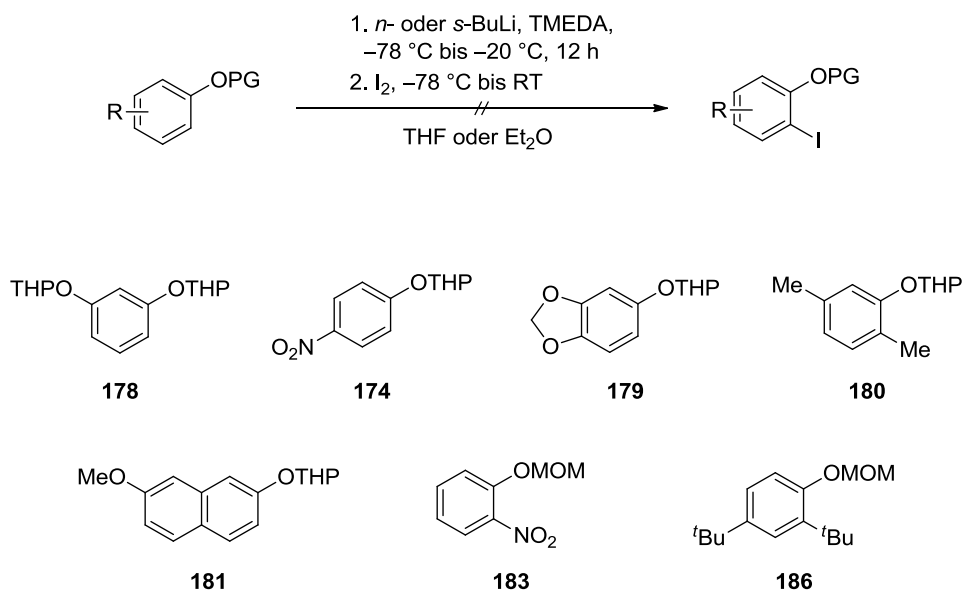


Schema 63: MOM-Schützung verschiedener Phenole

Durch Umsetzung der Phenole **182** mit Natriumhydrid und Methoxymethylchlorid in THF bei Raumtemperatur, wurden die entsprechenden Ether **183** bis **188** in mäßigen bis sehr guten Ausbeuten (36-99%) erhalten.

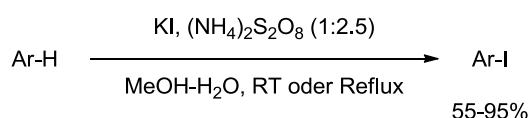
### 2.2.3 Iodierungen

Zunächst wurde versucht, die geschützten Phenole über eine *ortho*-Lithiierung zu iodieren. Dazu wurden Substrat und *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin in trockenem THF oder Diethylether gelöst und auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von *n*- oder *s*-Butyllithium wurde über Nacht bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend wieder auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt um im entsprechenden Lösungsmittel gelöstes Iod zuzugeben. Allerdings konnte bei keinem der getesteten Substrate ein Umsatz festgestellt werden (Schema 64).



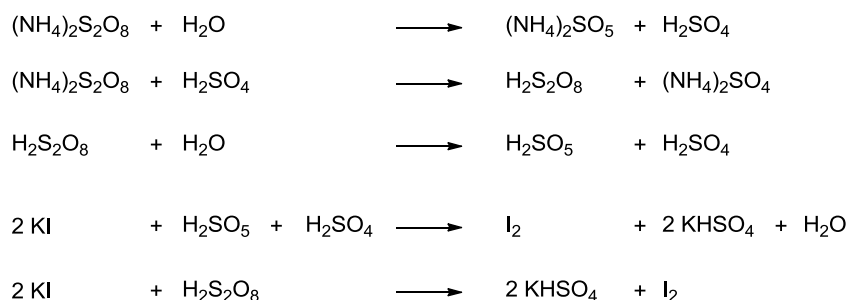
**Schema 64: Versuchte Iodierung über *ortho*-Lithiierung**

Da die *ortho*-Lithiierung nicht erfolgreich war, wurde nach weiteren Methoden zur selektiven Iodierung gesucht. Vielversprechend erschien dabei eine Methode, die 2010 von der Gruppe um Ganguly beschrieben wurde.<sup>[75]</sup> Verschieden substituierte Phenole wurden selektiv mit guten Ausbeuten in *ortho*-Position iodiert, wobei Kaliumiodid und Ammoniumperoxodisulfat als Iod-Quelle dienten (Schema 65).



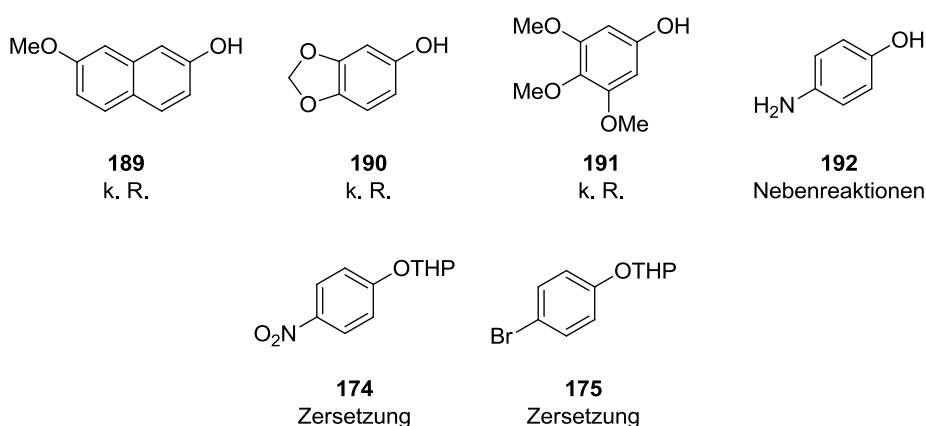
**Schema 65: Selektive Iodierung nach Ganguly**

Die Gruppe postulierte, dass die Wirksamkeit der Reaktion auf der *in-situ*-Entstehung von Schwefelsäure beruht, die die Bildung von Peroxomonoschwefelsäure und die Oxidation des Iodids zu Iod nach sich zieht (Schema 66).



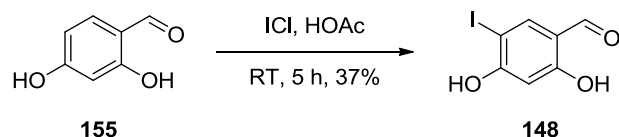
Schema 66: Wirkung der Iodierungsreagenzien

Entgegen der Erwartungen ließ sich diese Reaktion aber nicht auf die gewählten Substrate **189** bis **191** übertragen (Abbildung 12).

Abbildung 12: In der *ortho*-Iodierung nach Ganguly getestete Substrate

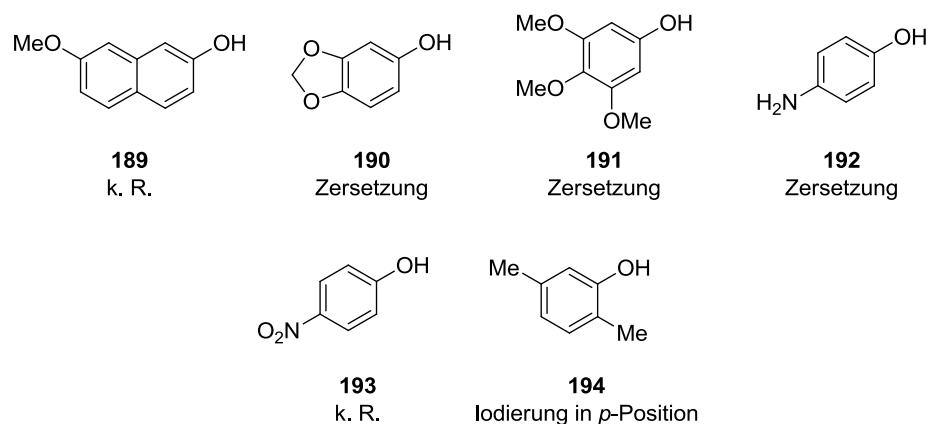
Während bei den Substraten **189** bis **191** kein Umsatz festgestellt werden konnte, ließ sich nach der Reaktion mit **192** nur ein unübersichtliches Produktgemisch isolieren. Die während der Reaktion entstandenen Säuremengen reichten aus, um die THP-Schutzgruppen bei den Substraten **174** und **175** abzuspalten. Da die *ortho*-Selektivität der Reaktion laut Veröffentlichung nur bei freien Phenolen vorhanden ist, wurden keine weiteren Substrate mit anderen Schutzgruppen für diese Reaktion getestet.

Zu Beginn der Totalsynthese von Smyrindiol wurde der 2,4-Dihydroxybenzaldehyd **155** mit Iodmonochlorid in Essigsäure iodiert (Schema 47).<sup>[64]</sup> Diese Reaktion ist allerdings nicht *ortho*-selektiv.



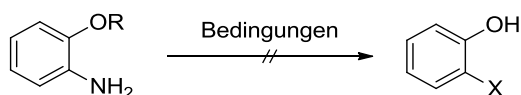
Schema 67: Iodierung von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd

Leider konnte auch diese Vorschrift nicht auf die gewählten Substrate übertragen werden (Abbildung 13).

Abbildung 13: In der *ortho*-Iodierung nach Cho getestete Substrate

Das Naphthyl-Derivat **189** sowie *p*-Nitrophenol (**193**) zeigten keinen Umsatz. Sesamol (**190**), 3,4,5-Trimethoxyphenol (**191**), sowie *p*-Aminophenol (**192**) zersetzten sich unter den stark sauren Bedingungen, wohingegen das Phenol **194** lediglich in *para*-Position iodiert wurde.

Da Derivate von *ortho*-Hydroxylamin käuflich erhältlich sind, wurde ebenfalls die Synthese der Iodide über eine Sandmeyer-Reaktion getestet. Dazu wurden verschiedene Bedingungen gewählt (Tabelle 1).<sup>[76]</sup>



| Eintrag | Bedingungen                                                                                | R          | X                                                        | Ergebnis       |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------|----------------|
| 1       | 1. <i>p</i> -TsOH, H <sub>2</sub> O<br>2. NaNO <sub>2</sub> , KI<br>MeCN, 10 °C bis<br>RT  | H, Me, TBS | I                                                        | keine Reaktion |
| 2       | HBF <sub>4</sub> , NaNO <sub>2</sub> ,<br>H <sub>2</sub> O, 0 °C                           | H, TBS     | N <sub>2</sub> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | Zersetzung     |
| 3       | 1. HCl, NaNO <sub>2</sub><br>2. NH <sub>4</sub> BF <sub>4</sub> , H <sub>2</sub> O<br>0 °C | H, TBS     | N <sub>2</sub> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | keine Reaktion |
| 4       | Isopentylnitrit,<br>HBF <sub>4</sub><br>Et <sub>2</sub> O, 0 °C                            | H, TBS     | N <sub>2</sub> <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> | keine Reaktion |
| 5       | 1. Isopentylnitrit,<br>HBF <sub>4</sub><br>2. KI<br>Et <sub>2</sub> O, 0 °C                | Me         | I                                                        | keine Reaktion |

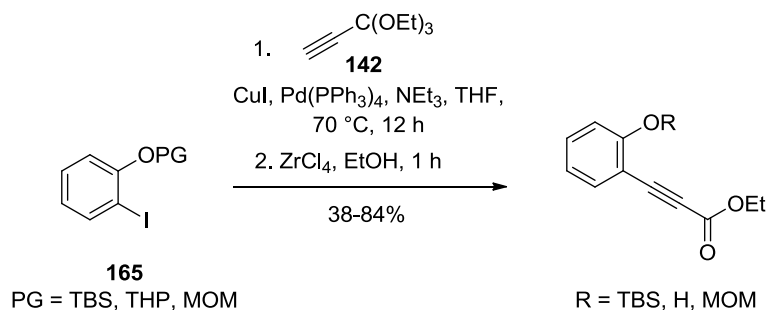
**Tabelle 1: Bedingungen und Ergebnisse der Sandmeyer Reaktion mit *o*-Hydroxylamin-Derivaten**

Leider konnte das gewünschte Produkt unter keiner der gewählten Bedingungen isoliert werden. Mit Fluorboronsäure und Natriumnitrit in Wasser bei 0 °C (Eintrag 2) schien sich zwar das Produkt zu bilden, dieses konnte aufgrund der schnellen Zersetzung jedoch nicht genauer analysiert werden. Auch der direkte Einsatz in die Sonogashira-Reaktion lieferte kein positives Ergebnis.

#### 2.2.4 Sonogashira-Reaktion

Um den Einfluss der verschiedenen Schutzgruppen auf die Sonogashira-Reaktion zu untersuchen, wurden die TBS-, THP- und MOM-geschützten

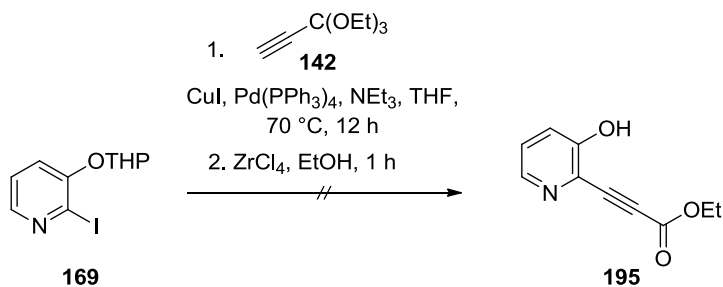
Iodphenole unter den Bedingungen, die auch in der Synthese von Smyrindiol verwendet wurden, umgesetzt. Für die Hydrolyse des Orthoesters wurde hier Zirkoniumtetrachlorid verwendet (Schema 68).



**Schema 68: Sonogashira-Reaktion mit unterschiedlichen Schutzgruppen**

Dabei lieferte das THP-geschützte Phenol **172** das bereits entschützte Substrat **166** (R = H) mit einer Ausbeute von 84%. Unter Verwendung der MOM-Schutzgruppe konnte der noch geschützte Propiolsäureester ebenfalls in guter Ausbeute (72%) isoliert werden. Mit dem Silylether **168** wurden jedoch nur 38% des ebenfalls noch geschützten Produktes erhalten. Die Tetrahydropyranyl-Schutzgruppe ermöglicht also die, um eine Stufe verkürzte, Synthesesequenz zum Cumarin und lieferte dabei auch die beste Ausbeute.

Wie in Abschnitt 2.2.2 beschrieben, konnte das Pyridin-Derivat **169** ebenfalls hergestellt werden und wurde in der Sonogashira-Reaktion eingesetzt (Schema 69).

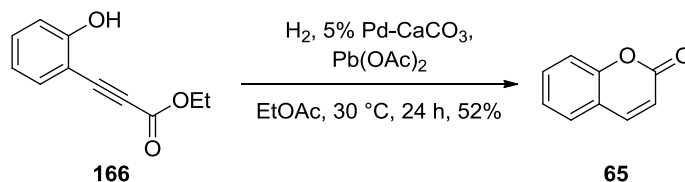


**Schema 69: Versuchte Sonogashira-Reaktion mit dem Pyridin-Derivat**

Nach der Aufarbeitung wurde aber nur ein undefiniertes Produktgemisch erhalten, was auf Nebenreaktionen und Zersetzung hindeutet.

### 2.2.5 Hydrierung/Lactonisierung

Im letzten Schritt der Cumarin-Synthese erfolgte die (*Z*)-selektive Hydrierung, bei der gleichzeitig die Lactonisierung stattfand (Schema 70).



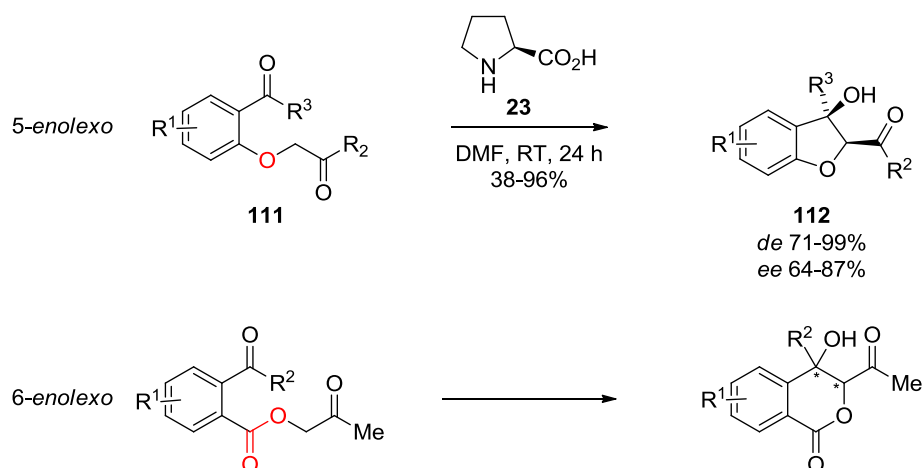
Schema 70: Hydrierung/Lactonisierung zum Abschluss der Cumarin-Synthese

Das gewünschte Produkt **65** wurde in mäßiger Ausbeute (52%) erhalten. Damit ergab sich, ausgehend von dem THP-geschützten Phenol, für die Cumarin-Synthese eine Gesamtausbeute von 44%.

## 2.3 Organokatalytische Asymmetrische Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten

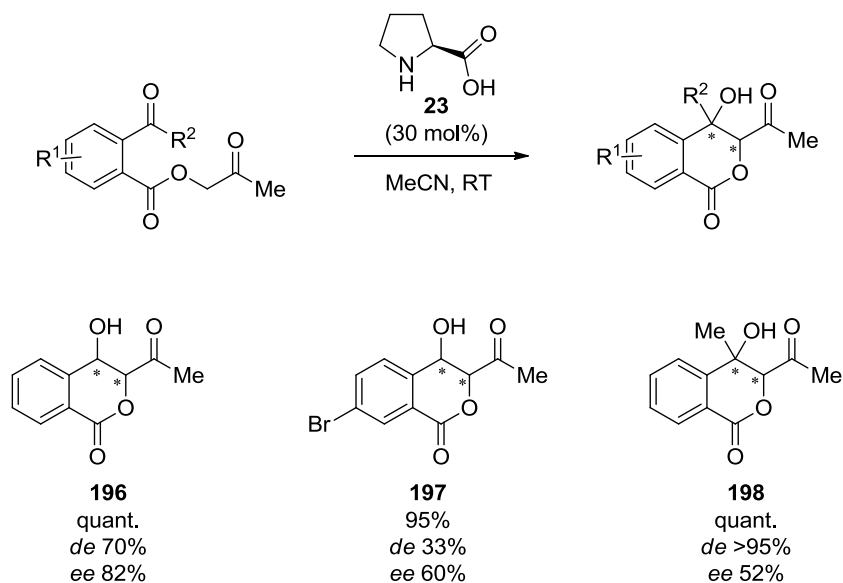
### 2.3.1 Aufgabenstellung

Bei Betrachtung der in Abschnitt 2.1.1 beschriebenen *5-enolexo-exo-trig*-Aldolreaktion zu Dihydrobenzofuranen stellt sich die Frage, ob das Substrat **111** durch Einführen einer Carbonylgruppe nicht so erweitert werden könnte, dass bei einer analogen Aldolreaktion das entsprechende Isochroman-1-on entstünde (Schema 71).



**Schema 71: Ansatz zur Entwicklung der Aldolreaktion zu Isochroman-1-onen**

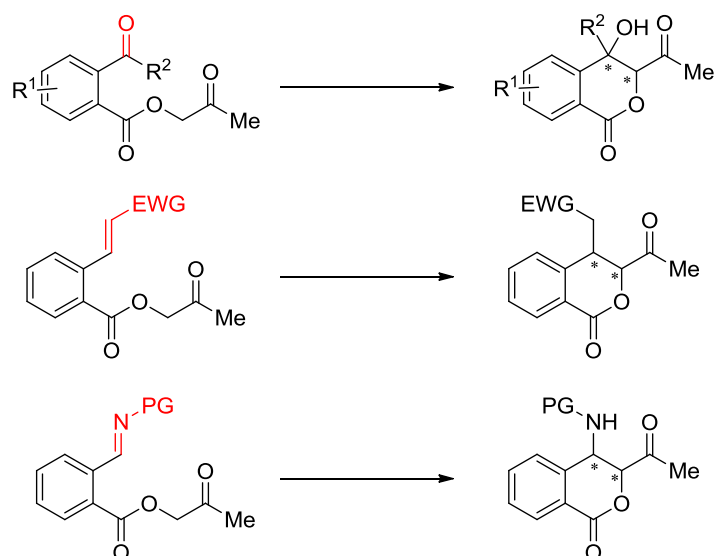
Aufbauend auf Arbeiten von Elisa-Tabea Cassens Sasse (Schema 72)<sup>[77]</sup> sollte die Selektivität der organokatalytischen, asymmetrischen intramolekularen Aldolreaktion verbessert und das Substratspektrum erweitert werden.



**Schema 72: Zusammenfassung der Vorarbeiten zur Aldolreaktion zu Isochroman-1-onen**

Anschließend sollte eine analoge Synthese von Isochroman-1-onen unter Durchführung intramolekularer Michael- und Mannich-Reaktionen entwickelt werden (Schema 73).

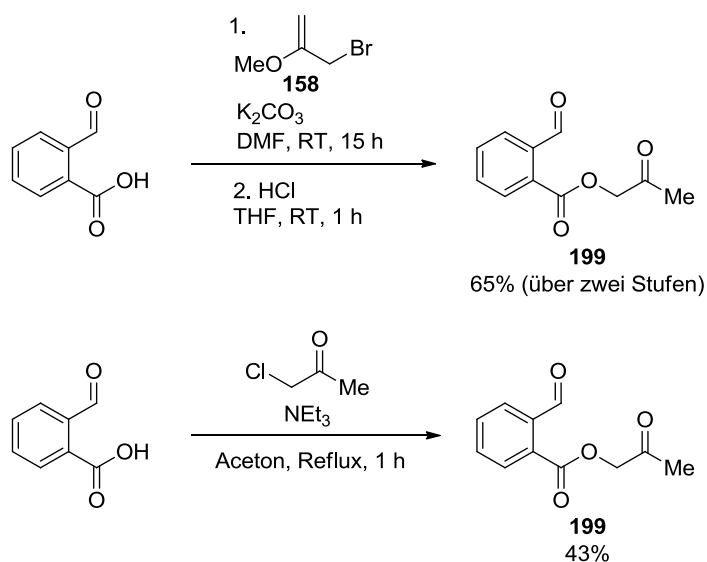




Schema 73: Schematische Darstellung der Intramolekularen Aldol-, Michael- und Mannich-Reaktion

### 2.3.2 Intramolekulare Aldolreaktion zu Isochroman-1-on-Derivaten

Das Standardsubstrat für die intramolekulare Aldolreaktion wurde auf zwei verschiedene Arten hergestellt (Schema 74).



Schema 74: Synthese des Standardsubstrats für die Aldolreaktion

Das Substrat **199** konnte analog zur Acetonylierung in der Totalsynthese von Smyrindiol (Abschnitt 2.1.3) über 2 Stufen unter Verwendung des Methoxyallylbromids als maskiertes Acetonylierungsreagenz hergestellt

werden. Die Synthese lieferte den 2-Formylbenzoesäure-2-oxopropylester (**199**) in guter Ausbeute (65% über zwei Stufen). Die zweite Möglichkeit, die Acetonylierung durchzuführen, ist die Verwendung von Chloraceton unter basischen Bedingungen. Da unter diesen Bedingungen ebenfalls die Aldolreaktion stattfindet, wurden hierbei geringere Ausbeuten (43%) erzielt. Chloraceton ist aber deutlich günstiger erhältlich und muss nicht in einer separaten Synthese hergestellt werden, wie es beim Methoxyallylbromid der Fall ist. So stellt die Umsetzung mit Chloraceton eine gute Möglichkeit zur Synthese größerer Mengen des Substrats **199** dar.

Anschließend wurde ein Katalysator-Screening durchgeführt. In den vorherigen Arbeiten wurde bereits die Aktivierung über Wasserstoffbrücken und mit einem primären Amin getestet, was keinen Umsatz ergab. Aus diesem Grund wurden für das erneute Screening nur sekundäre Amine gewählt, die das Substrat über eine Enamin-Aktivierung zur Reaktion bringen sollten (Abbildung 14).

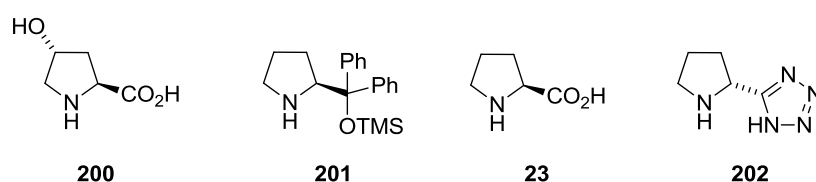


Abbildung 14: Für die Aldolreaktion getestete Katalysatoren

Um Löslichkeitsprobleme auszuschließen, wurden die Reaktionen in DMSO als Lösungsmittel und mit einer Katalysatorbeladung von 30 mol% bei Raumtemperatur durchgeführt. Mit den Katalysatoren **200** und **201** wurde kein Umsatz erreicht. Prolin (**23**) führte nach 23 Stunden bei exzellenter Diastereo- und guter Enantioselektivität (*de* >95%, *ee* 84%) zu einer Ausbeute von 67%. Durch die höhere Acidität des Tetrazols verläuft die Reaktion unter Verwendung des Katalysators **202** deutlich schneller. Nach nur 5 Stunden wurde ausschließlich ein Stereoisomer (*de* >95%, *ee* 99%) in 71% Ausbeute isoliert.

Um den Einfluss des Lösungsmittels zu untersuchen und um die Ausbeute eventuell noch zu steigern, wurden verschiedene Lösungsmittel getestet (Tabelle 2).

| Eintrag | Lösungsmittel     | Zeit/h | Ausbeute/% | de/% | ee/% |
|---------|-------------------|--------|------------|------|------|
| 1       | DMSO              | 5      | 71         | >95  | 99   |
| 2       | MeCN              | 72     | 67         | >95  | 90   |
| 3       | CHCl <sub>3</sub> | 48     | 47         | >95  | 78   |
| 4       | DCM               | 48     | 63         | >95  | 67   |
| 5       | DMF               | 24     | 54         | >95  | 91   |
| 6       | THF               | 48     | 68         | 68   | 75   |

Tabelle 2: Einfluss verschiedener Lösungsmittel auf die Aldolreaktion

Anhand der Ergebnisse ist gut zu erkennen, dass ein Zusammenhang mit der Polarität der Lösungsmittel bestehen könnte. Um diesen Trend graphisch zu verdeutlichen, wurden Zeit, Ausbeute, Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuss über die ungefähre Polarität der Lösungsmittel aufgetragen (Abbildung 15).

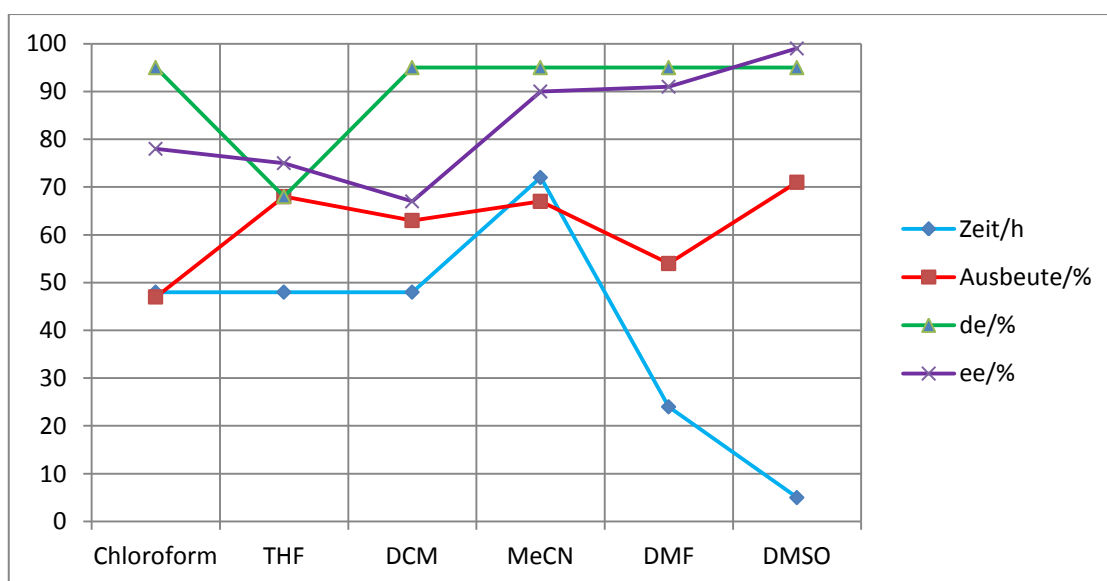


Abbildung 15: Einfluss der Lösungsmittelpolarität auf die Aldolreaktion

Am deutlichsten ist der Einfluss der Polarität anhand der Reaktionszeit zu erkennen. Mit den polareren Lösungsmitteln DMF und DMSO sinkt die Reaktionszeit rapide. Zwischen Chloroform, THF und DCM ist kein Unterschied zu sehen, da diese Reaktionen nach 48 Stunden abgebrochen wurden, unabhängig ob der Umsatz vollständig war. Der Anstieg der Ausbeute von Chloroform nach THF lässt aber darauf schließen, dass die Reaktion in Chloroform noch mehr Zeit gebraucht hätte. Die lange Reaktionszeit in Acetonitril zeigt keine Verbesserung der Ausbeute. Mit der Polarität steigt die Enantioselektivität deutlich an, was zusammen mit den Reaktionszeiten darauf schließen lässt, dass eine gute Löslichkeit des Katalysators essentiell für diese Reaktion ist. Der Diastereomerenüberschuss ist mit Ausnahme der Reaktion in THF konstant über 95%.

Um die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion zu zeigen, wurden verschiedene Substrate hergestellt und getestet. Die Substrate **203** und **204** wurden analog zu den in Schema 74 dargestellten Reaktionen synthetisiert (Abbildung 16).

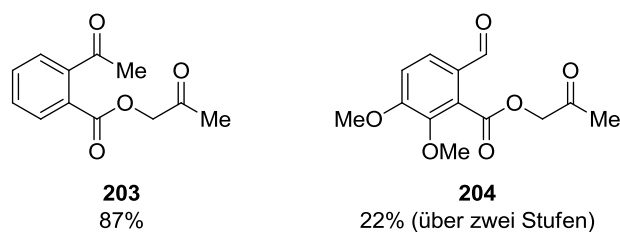
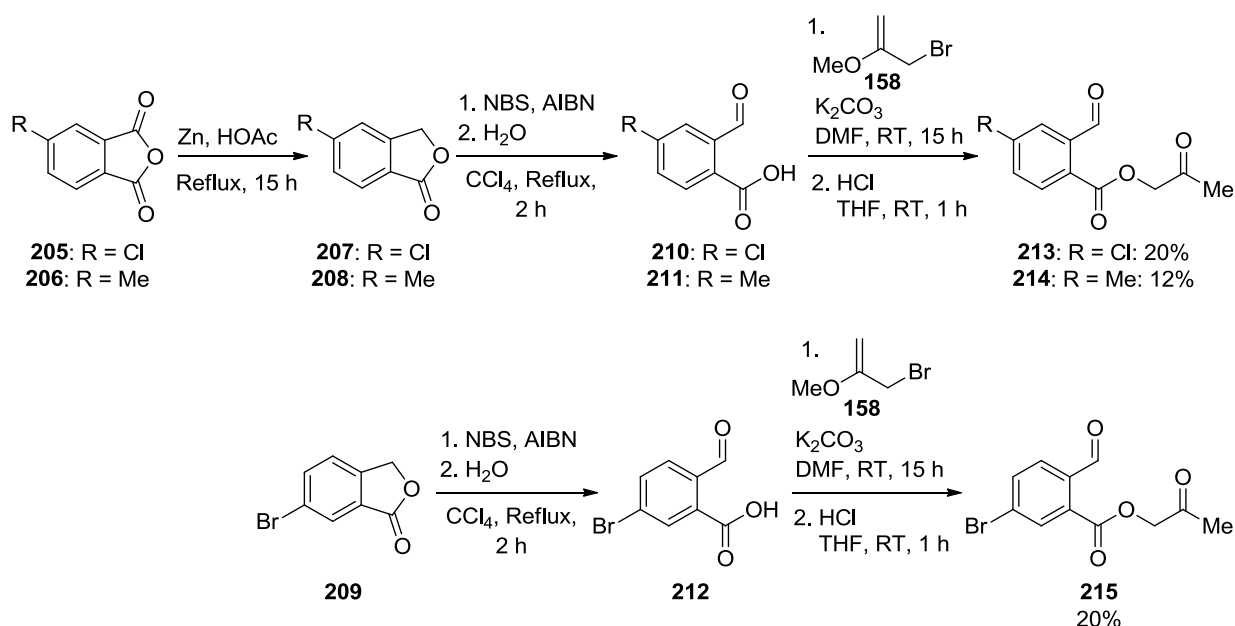


Abbildung 16: Substrate für die Aldolreaktion

Während die Reaktion mit Chloraceton das Substrat **203** in guter Ausbeute (87%) lieferte, musste für die Synthese des Dimethoxy-Derivats **204** die Synthese mit Methoxyallylbromid über zwei Stufen durchgeführt werden, wobei eine Ausbeute von 22% erreicht wurde. Da keine weiteren *ortho*-Formyl- oder Acetyl-Benzoesäuren kommerziell erhältlich waren, wurden weitere Substrate aus 5-Bromphthalid (**209**) und den Phthalsäureanhydriden **205** und **206** hergestellt (Schema 75).



Schema 75: Weitere Substratsynthesen für die Aldolreaktion

Die Phthalsäureanhydride **205** und **206** wurden mit Zinkpulver in konzentrierter Essigsäure zu den Phthaliden **207** und **208** reduziert.<sup>[78]</sup> Die dabei entstehenden Regioisomere ließen sich im Verlauf der weiteren Synthese trennen. Die Phthalide **207** bis **209** wurden dann in Tetrachlorkohlenstoff radikalisch bromiert und anschließend durch Erhitzen in Wasser zu den entsprechenden 2-Carboxybenzaldehyden **210** bis **212** hydrolysiert.<sup>[77]</sup> Nach Acetylierung mit Methoxyallylbromid wurden die Substrate **213** und **214** über 5 Stufen und Substrat **215** über 4 Stufen in 12-20% Ausbeute erhalten.

Weitere kommerziell erhältliche Phthalide konnten aufgrund von Zersetzung und Löslichkeitsproblemen während der radikalischen Bromierung nicht in die entsprechenden 2-Carboxybenzaldehyde überführt werden (Abbildung 17).

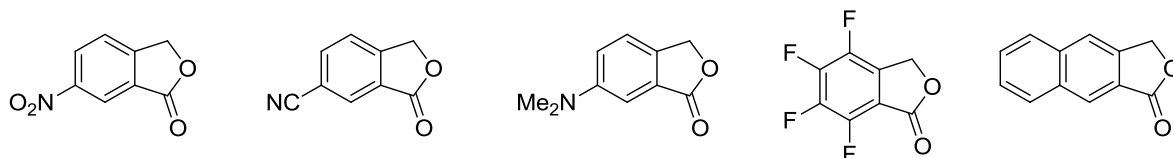


Abbildung 17: Phthalide, die nicht zu 2-Carboxybenzaldehyden umgesetzt werden konnten

Die erhaltenen 2-Formylbenzoesäure-2-oxopropylester wurden zusammen mit dem Tetrazol-Katalysator **202** in DMSO gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Die Ergebnisse der Reaktion sind in Tabelle 3 dargestellt.

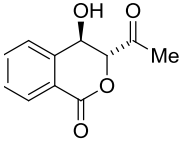
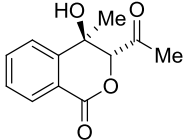
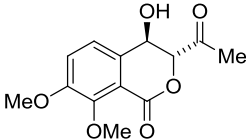
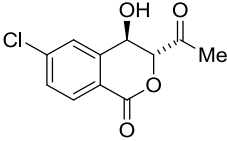
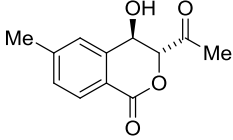
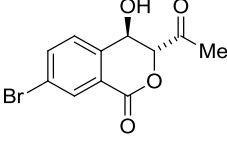
| Substrat                                                                                          | Zeit/h | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|--------------|--------------|
| <br><b>196</b>   | 5      | 71         | >95          | 99           |
| <br><b>198</b>   | 4      | 88         | >95          | 96           |
| <br><b>216</b>   | 5      | 71         | >95          | 93           |
| <br><b>217</b> | 5      | 64         | 95           | 84           |
| <br><b>218</b> | 4      | 83         | 89           | 96           |
| <br><b>197</b> | 4      | 71         | 87           | 99           |

Tabelle 3: Substratspektrum für die intramolekulare Aldolreaktion

Die Aldolreaktion lieferte in nur 4-5 Stunden die entsprechenden Isochroman-1-one in guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten. In der Reaktion zu **198** wurde selektiv ein tetrasubstituiertes Stereozentrum gebildet, ohne die Reaktionszeit zu verlängern oder geringere Ausbeute zu liefern.

Aus Arbeiten von Elisa-Tabea Cassens-Sasse<sup>[77]</sup> standen weiterhin die folgenden Substrate zur Verfügung (Abbildung 18):

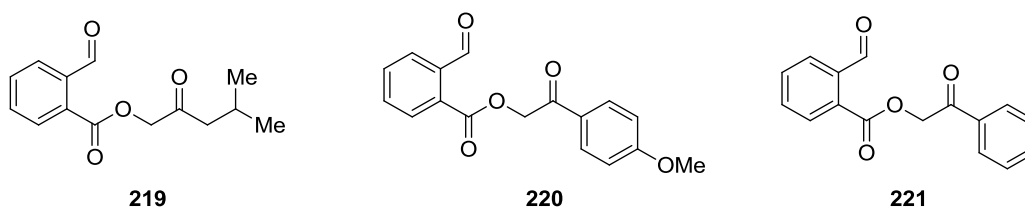


Abbildung 18: Substrate mit erhöhtem sterischen Anspruch am Keton

Beim Versuch die Substrate **219** bis **221** zur Reaktion zu bringen, konnte allerdings kein Umsatz festgestellt werden. Es ist zu vermuten, dass die Kondensation des sekundären Amins mit zu sterisch anspruchsvollen Substraten nicht stattfinden kann.

Um erste Informationen über die Stereoselektivität zu erhalten, wurde zunächst ein NOESY-Spektrum gemessen (Abbildung 19).

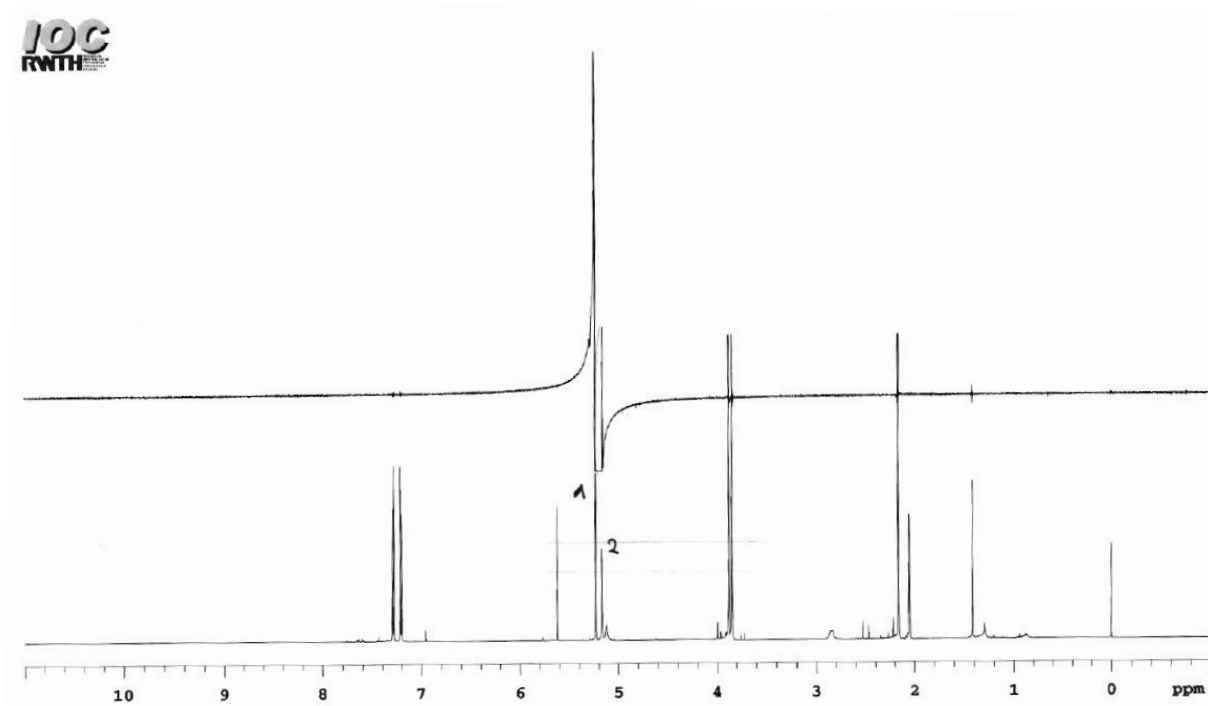


Abbildung 19: NOESY-Spektrum von 216

Betrachtet wurden dabei die Protonen an den beiden Stereozentren. Strahlt man auf eins der beiden Protonen ein, erhält man ein positives Signal des

anderen. Die Protonen befinden sich also in räumlicher Nähe zueinander. Gemeinsam mit der Kopplungskonstante von  $^3J = 3.1$  Hz, die äußerst niedrig ist, spricht dies für eine *cis*-Konfiguration des Produkts. Nach Vermessen des Kristalls von **216** wurde jedoch folgende Kristallstruktur bestimmt (Abbildung 20):<sup>2</sup>

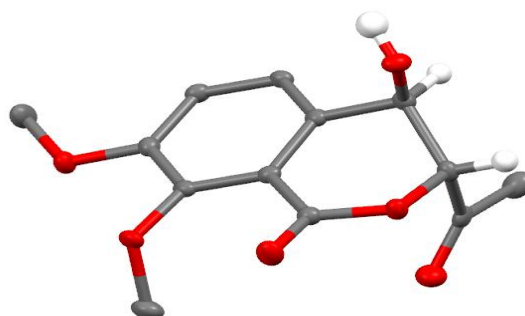


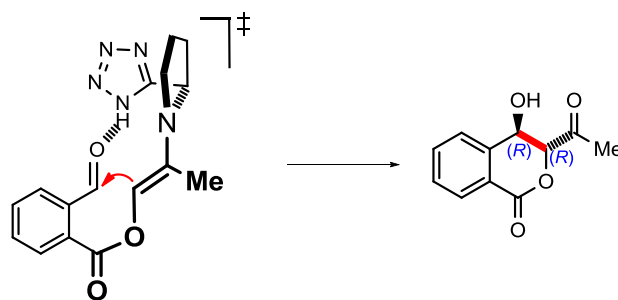
Abbildung 20: Kristallstruktur von **216**

Rechts in der Struktur ist deutlich zu erkennen, dass Hydroxyl- und Acetylgruppe *trans*-konfiguriert sind. Dementsprechend stehen die Protonen ebenfalls entgegengesetzt zueinander. Durch die Sesselstruktur des Moleküls und die äquatoriale Position der Protonen, sind diese aber dennoch in räumlicher Nähe zueinander, wodurch sich die Ergebnisse des NOESY-Spektrums und die niedrige Kopplungskonstante erklären lassen. Durch die Auswertung der NMR-Daten allein kann hier also kein Rückschluss auf die relative Konfiguration gezogen werden. Weiterhin zeigt die Kristallstruktur, dass beide Stereozentren (*R*)-konfiguriert sind. Damit ergibt sich der folgende Vorschlag für den Übergangszustand der Aldolreaktion (Schema 76).

---

<sup>2</sup> CCDC 933118 enthält die kristallographischen Daten für diese Arbeit. Diese Daten können kostenlos vom Cambridge Crystallographic Data Centre über [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) oder schriftlich beim Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44(1223)336033; Email: [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk) erhalten werden.





Schema 76: Übergangszustand der intramolekularen Aldolreaktion

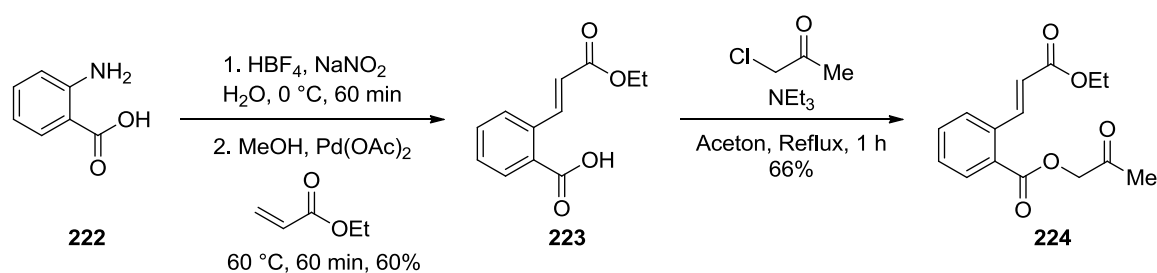
Das Tetrazol koordiniert analog zur Carboxylgruppe des Prolins an den Aldehyd, wodurch der Houk-List-artige Übergangszustand stabilisiert wird. Die *Re*-Seite des Enamins greift die *Si*-Seite des Aldehyds an und liefert das *trans*-substituierte, (*R,R*)-konfigurierte Isochroman-1-on.

### 2.3.3 Intramolekulare Michael-Reaktion zu Isochroman-1-on-Derivaten

Für die intramolekulare Michael-Reaktion wurden Substrate mit unterschiedlichen Michael-Akzeptoren hergestellt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird dieses Kapitel nach den Michael-Akzeptoren unterteilt.

#### 2.3.3.1 $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Ester

In ihrer Arbeit hat Elisa-Tabea Cassens-Sasse den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **224** bereits erfolgreich hergestellt (Schema 77).<sup>[77]</sup>

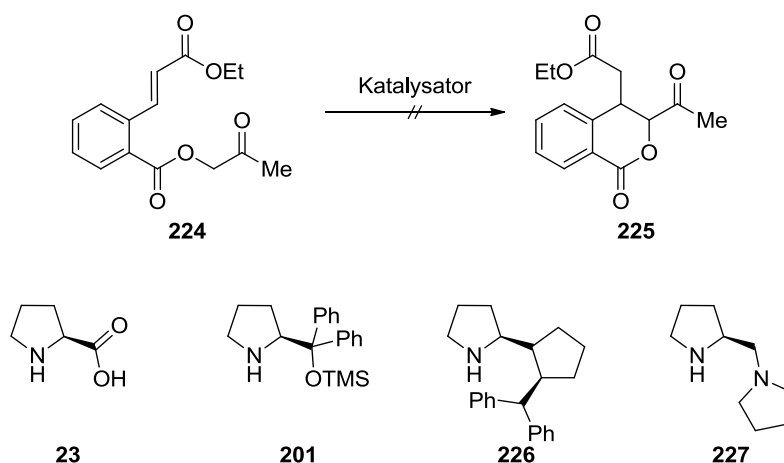


Schema 77: Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Esters

Anthranilsäure (**222**) wurde in einer Heck-Reaktion zum Ester **223** umgesetzt, der anschließend mit Chloraceton und Triethylamin acetyliert wurde. Die

Synthese lieferte das Substrat **224** mit mäßiger Ausbeute (40% über zwei Stufen).

Die asymmetrische Michael-Reaktion lieferte allerdings keinen Umsatz (Schema 78).



Schema 78: Vorarbeiten zur intramolekularen Michael-Reaktion

Da die Reaktion mit Pyrrolidin das gewünschte Produkt **225** als Racemat lieferte, wurden hier nur sekundäre Amine getestet. Weiterhin wurden *para*-Toluolsulfonsäure und Triethylamin als Additive zugegeben und Lösungsmittel variiert.

Um die Reaktion noch genauer zu untersuchen, wurde in dieser Arbeit die Synthese des Substrats **224** reproduziert und versucht, das Produkt durch Umsatz mit den in Abbildung 21 dargestellten Katalysatoren herzustellen.

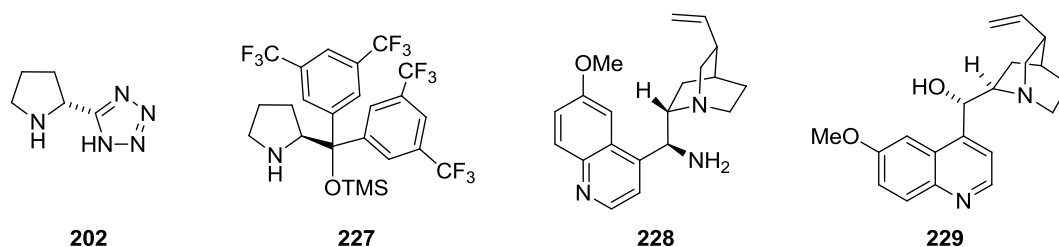


Abbildung 21: Weitere für die intramolekulare Michael-Reaktion eingesetzte Katalysatoren

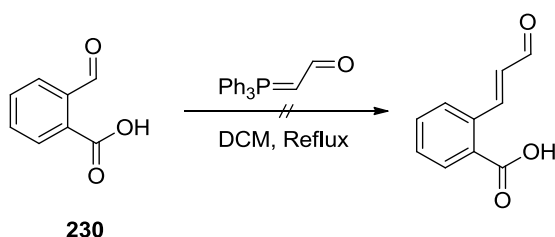
Der primäre Amin-Katalysator **228** wurde dabei sowohl mit Trifluoressigsäure, als auch mit Benzoesäure als Additiv getestet. Leider konnte aber auch mit

diesen Katalysatoren kein Umsatz zum gewünschten Isochroman-1-on **225** festgestellt werden.

### 2.3.3.2 $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Aldehyd

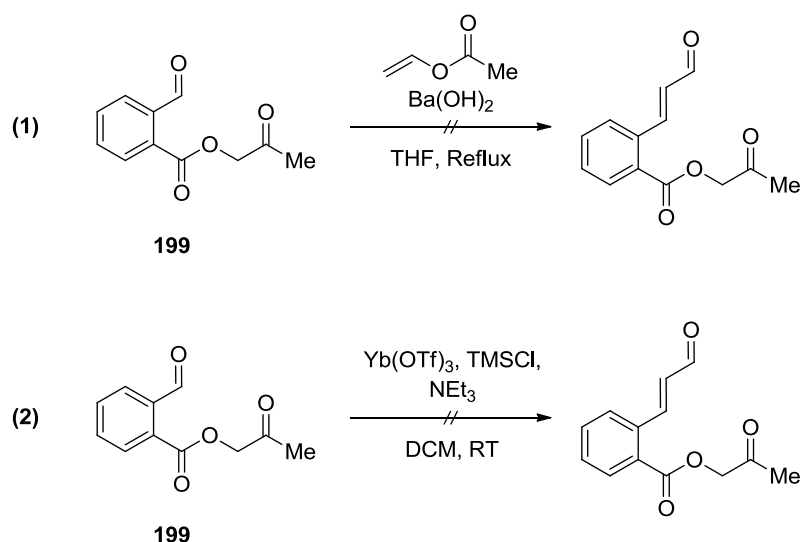
Für die Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds wurden verschiedene Möglichkeiten getestet.

Das entsprechende Wittig-Reagenz ist kommerziell erhältlich. Beim Versuch, dieses mit dem 2-Carboxybenzaldehyd **230** zur Reaktion zu bringen, wurde das Reaktionsgemisch zu einer zähen, dunklen Masse, was auf Polymerisation hindeutet (Schema 79).



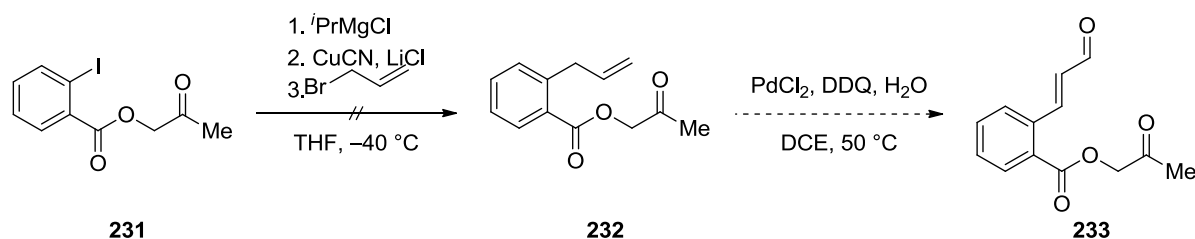
Schema 79: Versuchte Wittig-Reaktion zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd

Ausgehend vom Aldehyd sind in der Literatur zwei weitere Vorschriften beschrieben, die ebenfalls getestet wurden.<sup>[79]</sup> In der Annahme, dass die Carbonsäure die Reaktion stören würde, wurde jeweils der bereits acetylierte Aldehyd **199** in die Reaktion eingesetzt (Schema 80).

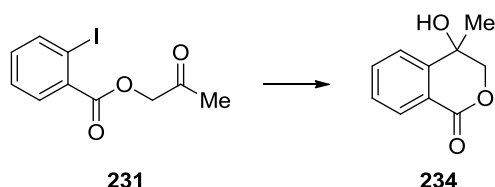
Schema 80: Weitere Versuche zur Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds

Die Reaktion in Gleichung 1 sollte über eine gekreuzte Aldolreaktion ablaufen. Eine Schwierigkeit bei der Verwendung von Substrat **199** ist sicherlich die Selektivität der Reaktion. Da Aldehyde aber reaktiver als Ketone sind, wurde dennoch diese Variante probiert. Nach Abbruch der Reaktion konnte jedoch nur die Zersetzung des Edukts **199** festgestellt werden. Die Methode in Gleichung 2 soll über eine Insertion einer vom Triethylamin stammenden Ethylengruppe ablaufen. Durch die basischen Bedingungen kam es aber auch hierbei nur zur Zersetzung des Edukts **199**.

Ausgehend vom Iodid **231** sollte das Allylaren **232** hergestellt werden, das anschließend mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) zum Aldehyd **233** oxidiert werden könnte (Schema 81).<sup>[80]</sup>

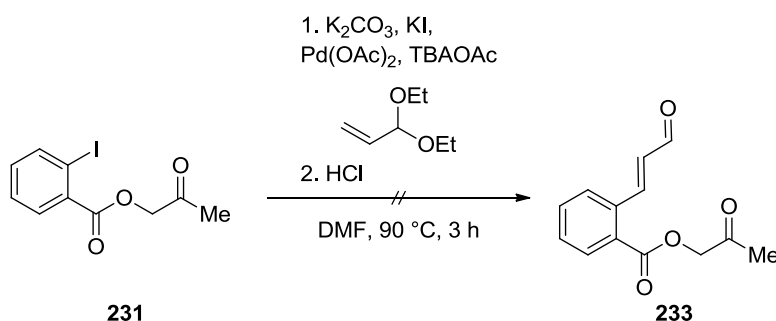
Schema 81: Versuchte Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyds über ein Allylaren

Allerdings konnte das Allylaren **232** nicht isoliert werden. Stattdessen fand eine intramolekulare Reaktion zum Isochroman-1-on **234** statt (Schema 82).



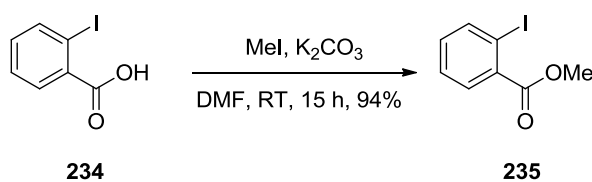
Schema 82: Nebenreaktion der Synthese des Allylarens

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von Zimtaldehyden wurde von der Gruppe um Hilgeroth beschrieben.<sup>[81]</sup> Zunächst wurde dazu das Acetonylierte Aryliodid **231** eingesetzt und versucht es in einer Heck-Reaktion mit Acroleindiethylacetal umzusetzen (Schema 83).



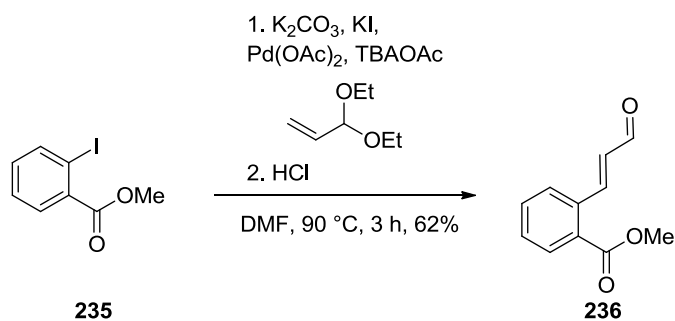
Schema 83: Versuchte Heck-Reaktion zum Zimtaldehyd mit dem acetonylierten Aryliodid

Das Acetonyl ist unter den Reaktionsbedingungen allerdings nicht stabil. Da die Heck-Reaktion in Anwesenheit von protischen Säuren nicht abläuft, wurde 2-Iodobenzoesäure (**234**) durch Methylierung mit Methyljodid in Anwesenheit von Kaliumcarbonat als Base geschützt (Schema 84).



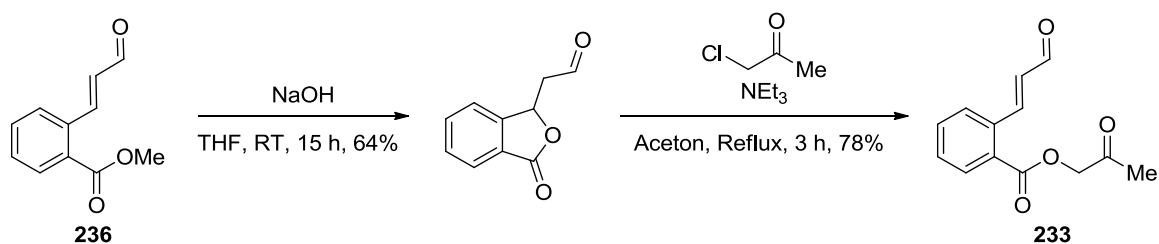
Schema 84: Methylschätzung der Benzoessäure

Der 2-Iodobenzoesäuremethylester (**235**) konnte nun erfolgreich in der Heck-Reaktion umgesetzt werden (Schema 85).



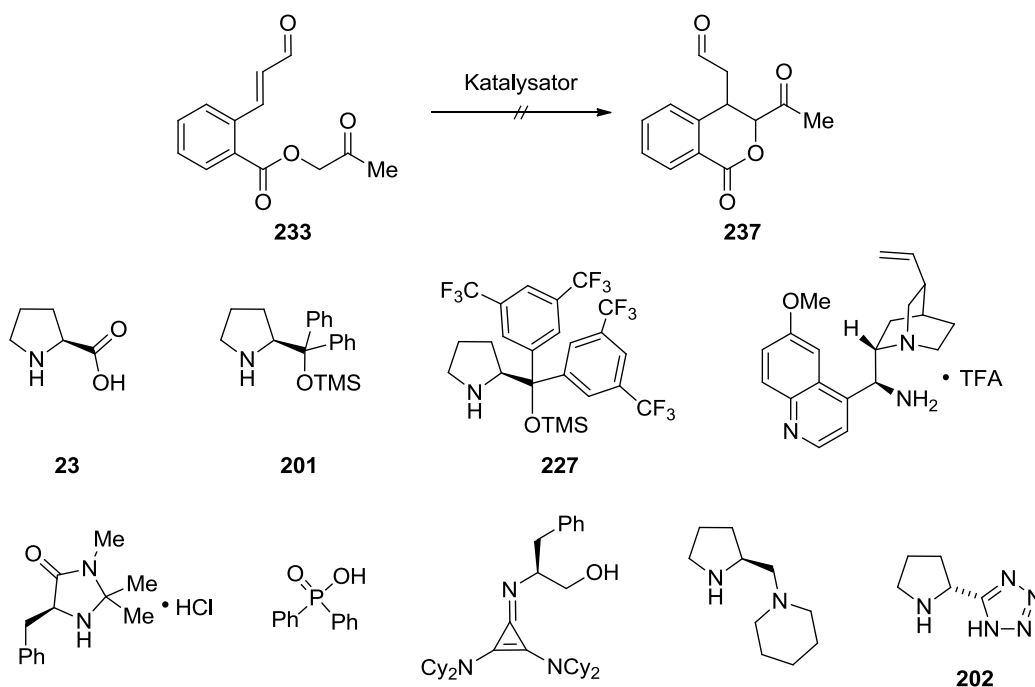
Schema 85: Heck-Reaktion zum Zimtaldehyd

Dabei entstand zunächst das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Acetal, welches anschließend durch Zugabe von Salzsäure zum Zimtaldehyd **236** hydrolysiert wurde. Der Zimtaldehyd wurde in guter Ausbeute (62%) erhalten. Im nächsten Schritt wurde die Carbonsäure durch basische Hydrolyse des Methylesters **236** entschützt, woraufhin die Acetylierung mit Triethylamin und Chloraceton durchgeführt werden konnte (Schema 86).



Schema 86: Entschützung und Acetylierung des Zimtaldehyds

Die Michael-Reaktion zum entsprechenden Isochroman-1-on **237** wurde mit verschiedenen Katalysatoren getestet (Schema 87).

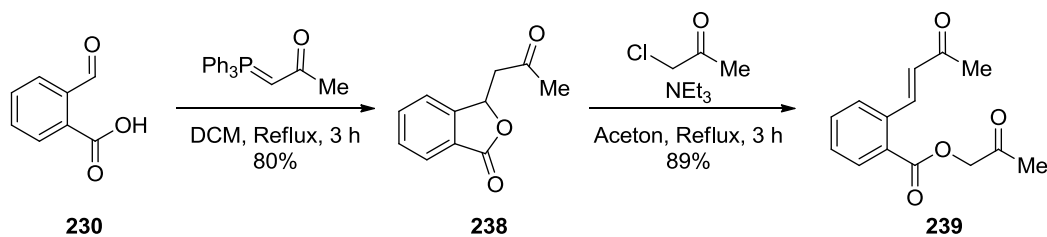


Schema 87: Versuchte Michael-Reaktion mit dem Zimtaldehyd

Jedoch ließ sich das Substrat **233** weder durch Enamin- noch durch Iminium- oder Wasserstoffbrücken-Aktivierung zur Reaktion bringen.

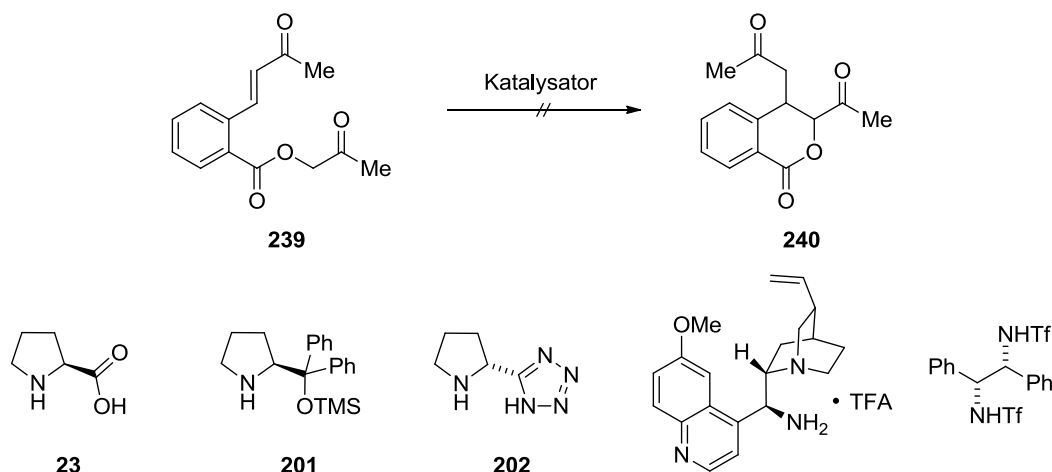
### 2.3.3.3 $\alpha,\beta$ -Ungesättigtes Methylketon

Das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Methylketon **239** konnte über eine Wittig-Reaktion mit anschließender Acetonylierung hergestellt werden (Schema 88).

Schema 88: Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylketons

Die Wittig-Reaktion lieferte das entsprechende Isobenzofuran **238** in guter Ausbeute (80%) und konnte einfach mit Chloraceton und Triethylamin zum Benzoessäureoxopropylester **239** umgesetzt werden.

Beim Versuch, die Michael-Reaktion mit diesem Substrat durchzuführen, wurde unter Verwendung der in Schema 89 dargestellten Katalysatoren, jedoch kein Umsatz festgestellt.

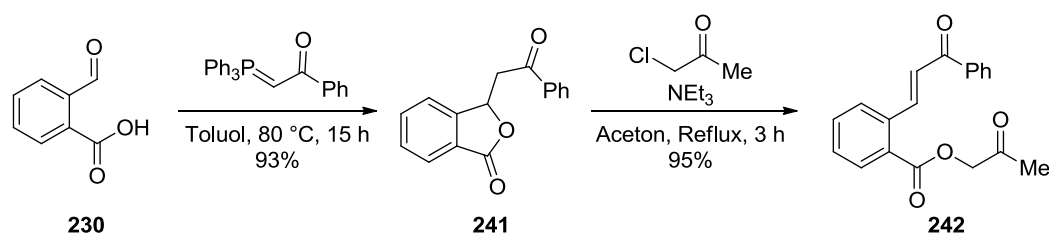


Schema 89: Versuchte Michael-Reaktion mit dem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Methylketon

### 2.3.3.4 Chalcon

Bei den in Abschnitt 1.7 beschriebenen intramolekularen Michael-Reaktionen zu Dihydrobenzofuranen, verwendeten Wang und Zhou, sowie Jørgensen Chalcone als Substrate.<sup>[56b, 57]</sup> Aus diesem Grund wurde angenommen, dass diese auch hier vielversprechend seien.

Zur Synthese des Substrats für die Michael-Reaktion wurde der 2-Carboxybenzaldehyd **230** in einer Wittig-Reaktion zum Isobenzofuranon **241** umgesetzt und anschließend mit Chloraceton und Triethylamin acetyliert (Schema 90).

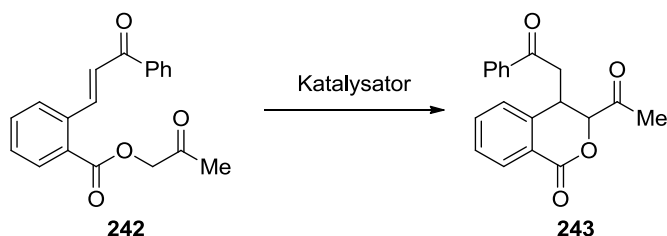


Schema 90: Synthese des Chalcons



Beide Reaktionen verliefen mit sehr guten Ausbeuten und lieferten das Produkt als kristallinen Feststoff.

Der Benzoessäureoxopropylester **242** wurde anschließend mit verschiedenen Katalysatoren in die Michael-Reaktion eingesetzt (Schema 91).



Schema 91: Michael-Reaktion des Chalcon zum Isochroman-1-on

Dabei konnte mit den in Abbildung 22 dargestellten Katalysatoren kein Umsatz festgestellt werden.

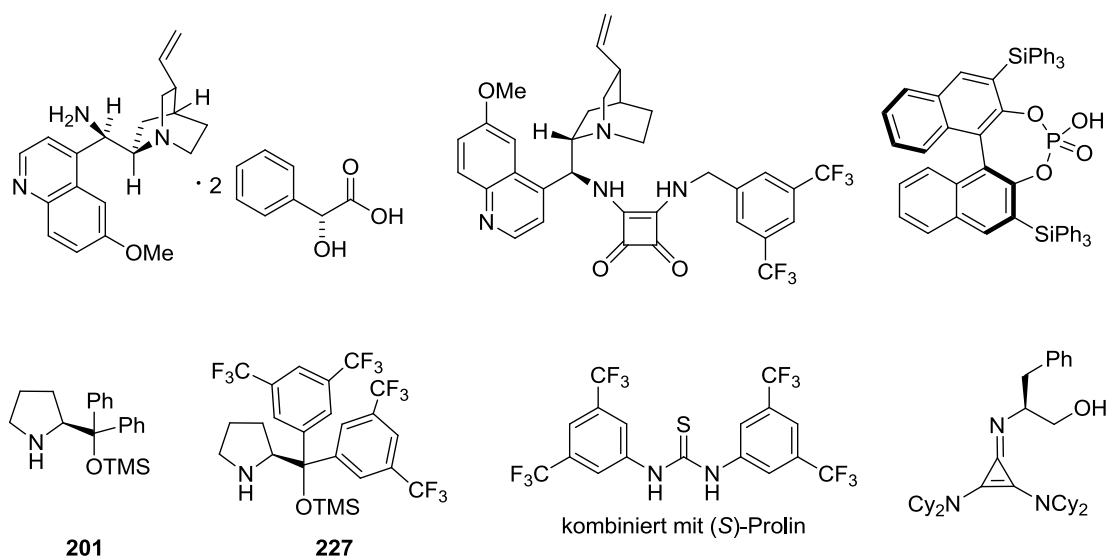


Abbildung 22: Getestete Katalysatoren für die Michael-Reaktion mit dem Chalcon

Anders als in den Arbeiten bezüglich der Michael-Reaktion zu Benzofuranen, ließ sich das Substrat hier nicht durch Iminium- oder Wasserstoffbrücken-Aktivierung, die am Chalcon stattfinden würde, zur Reaktion bringen. Durch Verwendung der in Abbildung 23 dargestellten Enamin-Katalysatoren konnte das gewünschte Isochroman-1-on **243** jedoch isoliert werden. Da der Umsatz nur sehr schwer mittels Dünnschichtchromatographie erkennbar war und sich

Edukt und Produkt nicht voneinander trennen ließen, wurden die Reaktionen 72 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt (Tabelle 4).

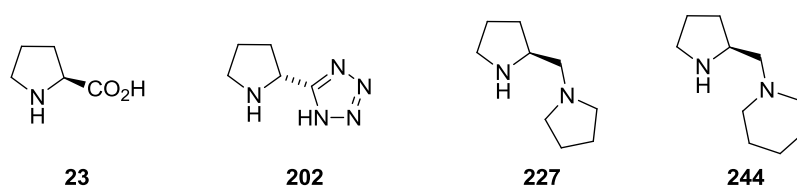


Abbildung 23: Enamin-Katalysatoren für die Michael-Reaktion des Chalcon

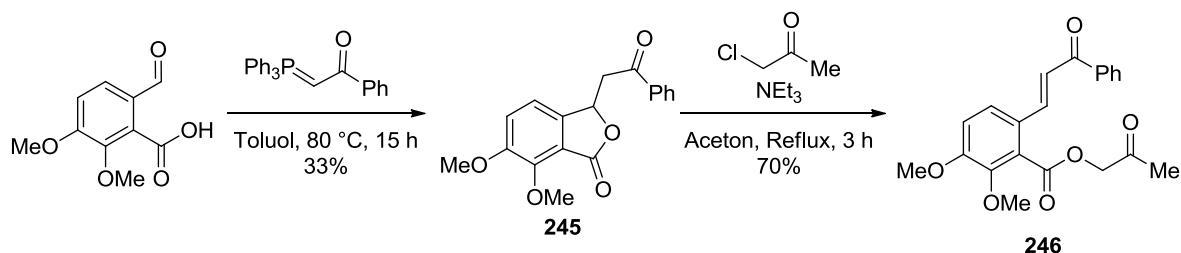
| Eintrag | Katalysator | Lösungsmittel | Temperatur/°C | Ausbeute/% | de/%  | ee/%  |
|---------|-------------|---------------|---------------|------------|-------|-------|
| 1       | 23          | DMSO          | RT            | Spuren     | n. b. | n. b. |
| 2       | 202         | DMSO          | RT            | 75         | >95   | 49    |
| 3       | 202         | DMSO          | 60            | 67         | >95   | 16    |
| 4       | 202         | DMF           | RT            | k. R.      | -     | -     |
| 5       | 227         | DCM           | RT            | 100        | >95   | 47    |
| 6       | 244         | DCM           | RT            | 95         | >95   | 55    |
| 7       | 244         | DCM           | 2             | 72         | >95   | 54    |
| 8       | 244         | Toluol        | RT            | k. R.      | -     | -     |

Tabelle 4: Reaktionsbedingungen für die Michael-Reaktion mit dem Chalcon

Während mit Prolin (**23**) nur sehr wenig Umsatz festgestellt wurde (Eintrag 1), konnte das Produkt unter Verwendung des acideren Tetrazol-Katalysators **202** in DMSO mit 75% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Zwar wurde nur ein Diastereoisomer erhalten, der Enantiomerenüberschuss betrug aber nur 49%. Durch Erwärmen auf 60 °C sanken sowohl Ausbeute, als auch Enantioselektivität (67%, *de* >95%, *ee* 16%, Eintrag 3). Da DMSO bereits bei 7 °C gefriert, wurde versucht die Katalyse in DMF durchzuführen, wobei aber kein Umsatz stattfand (Eintrag 4). In unpolareren Lösungsmitteln anwendbar sind die Katalysatoren **227** und **244**, die unter Verwendung von DCM als Lösungsmittel gute Ausbeuten, aber ebenfalls nur mäßige

Enantiomerenüberschüsse lieferten (**227**: 100%, *de* >95%, *ee* 47%; **244**: 95%, *de* >95%, *ee* 55%, Einträge 5 und 6). Durch Abkühlen auf 2 °C lieferte Katalysator **244** bei geringerer Ausbeute (72%) nahezu die gleiche Enantioselektivität (*ee* 54%, Eintrag 7). In Toluol fand wiederum kein Umsatz statt (Eintrag 8).

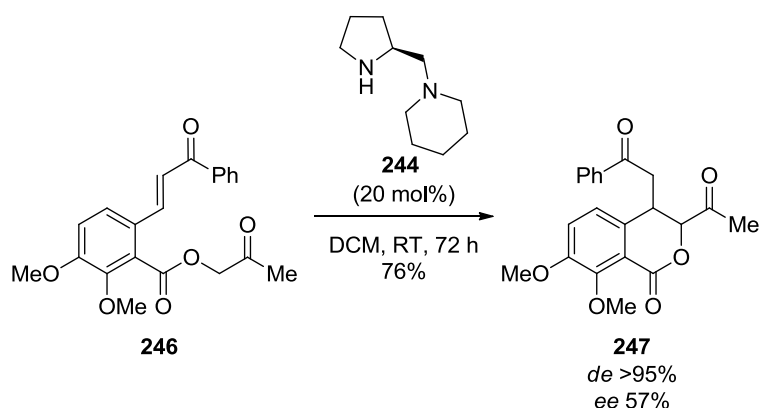
Analog zum Chalcon **242** konnte auch das Dimethoxy-Derivat **246** hergestellt werden (Schema 92).



Schema 92: Synthese des Dimethoxy-substituierten Chalcones

Die Wittig-Reaktion lieferte das Zwischenprodukt **245** in nur mäßiger Ausbeute, was auf den positiven Mesomerie-Effekt zurückgeführt werden könnte. Die Acetylierung mit Chloracetone zum Benzoessäureoxopropylester **246** verlief mit guter Ausbeute.

Eingesetzt in die Michael-Reaktion mit den in Tabelle 4, Eintrag 6 beschriebenen Bedingungen, wurde das Isochroman-1-on **247** in etwas niedrigerer, aber dennoch guter Ausbeute (76%) und ähnlicher Selektivität (*de* >95%, *ee* 57%) erhalten (Schema 93).



Schema 93: Michael-Reaktion mit dem Dimethoxy-substituierten Chalcon

Um die Reaktion mit sterisch anspruchsvolleren Ketonen zu testen, die zu einer erhöhten Stereoselektivität führen könnten, wurden die in Abbildung 24 dargestellten Substrate hergestellt.

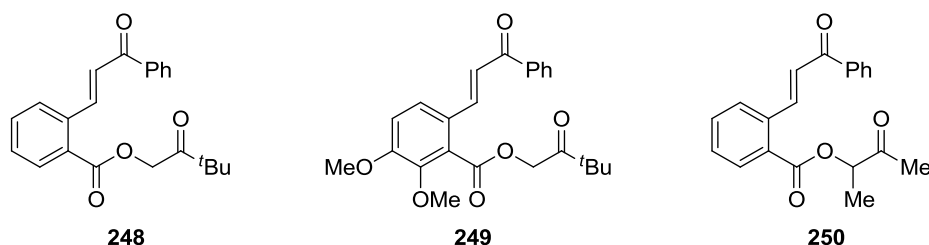


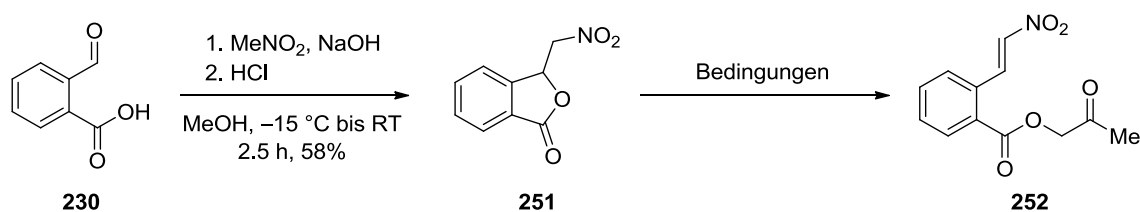
Abbildung 24: Chalcone mit sterisch anspruchsvolleren Ketonen

Beim Versuch die Chalcone **248** bis **250** in der intramolekularen Michael-Reaktion umzusetzen, wurde jedoch kein Umsatz festgestellt.

### 2.3.3.5 Nitrostyrol

Die Gruppen um Wang und Zhou beschrieben ebenfalls die intramolekulare Michael-Reaktion zu Benzofuranen, ausgehend von den Nitrostyrolen unter Thioharnstoff-Katalyse (Abschnitt 1.7).<sup>[56a]</sup> Allgemein gelten Nitrostyrole als gute Michael-Akzeptoren und sollten aus diesem Grund auch für die Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten getestet werden.

Im ersten Schritt der Synthese wurde das Nitrostyrol über eine Henry-Reaktion hergestellt, das durch den nucleophilen Angriff der Säure als Isobenzofuranon **251** vorlag (Schema 94).



Schema 94: Synthese des Nitrostyrols für die intramolekulare Michael-Reaktion

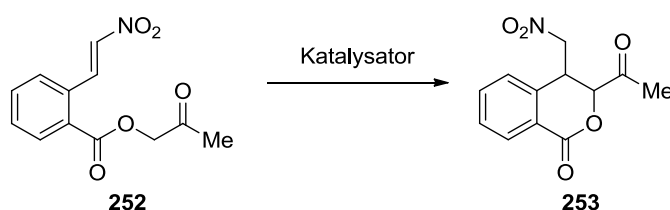
Für die Acetylierung mussten verschiedene Bedingungen getestet werden, um den Benzoessäureoxopropylester **252** zu erhalten (Tabelle 5).

| Eintrag | Bedingungen                                                         | Ausbeute/% |
|---------|---------------------------------------------------------------------|------------|
| 1       | Chloraceton, Et <sub>3</sub> N, Aceton, Reflux                      | k. R.      |
| 2       | Chloraceton, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Aceton, Reflux        | k. R.      |
| 3       | Chloraceton, DBU, Aceton, Reflux                                    | Zersetzung |
| 4       | Methoxyallylbromid, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , KI, DMF,<br>RT | k. R.      |
| 5       | Chloraceton, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , KI, Aceton, Reflux    | 23         |
| 6       | Chloraceton, NaHCO <sub>3</sub> , KI, Aceton,<br>Reflux             | 37         |

Tabelle 5: Bedingungen für die Acetonylierung des Nitrostyrols

Da das Isobenzofuranon **251** unter Verwendung der Basen Triethylamin und Kaliumcarbonat nicht umgesetzt wurde (Einträge 1 und 2), wurde zunächst die deutlich stärkere Base DBU getestet, die aber zur Zersetzung des Edukts führte (Eintrag 3). Während die Alkylierung mit Methoxyallylbromid, Kaliumcarbonat und Kaliumiodid als Katalysator nicht stattfand (Eintrag 4), konnte das Acetonyl durch den Einsatz von Kaliumiodid zusätzlich zum Carbonat mit Chloraceton in 23% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 5). Da stärkere Basen nicht zu einer Verbesserung des Umsatzes führten, wurde Natriumhydrogencarbonat als schwächere Base getestet, wodurch die Ausbeute auf 37% gesteigert werden konnte (Eintrag 6).

In der Michael-Reaktion (Schema 95) ergab sich für die in Abbildung 25 dargestellten Katalysatoren kein Umsatz.



Schema 95: Michael-Reaktion mit dem Nitrostyrol

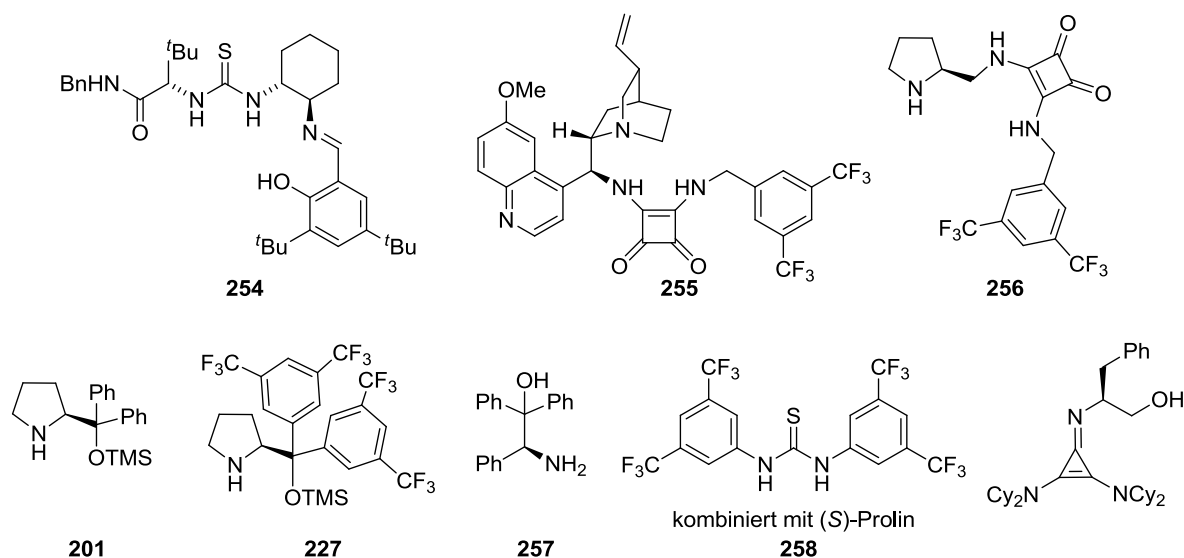


Abbildung 25: Für die intramolekulare Michael-Reaktion mit dem Nitrostyrol getestete Katalysatoren

Entgegen der Erwartungen ließ sich das Nitrostyrol nicht durch den Thioharnstoff **254** oder das Quadratsäureamid **255** aktivieren. Auch die sekundären Amine **201** und **227** sowie das primäre Amin **257** zeigten keinerlei Aktivität. Die Katalysatorkombination **258** wurde in Toluol eingesetzt, um die Koordination des Prolins an die Nitrogruppe zu verbessern. Der Thioharnstoff sorgt dabei für eine bessere Löslichkeit des Prolins.<sup>[82]</sup> Katalysator **256** wurde für diese Reaktion hergestellt und sollte Enamin- und Wasserstoffbrücken-Aktivierung in einem Katalysator vereinen. Leider zeigte auch dieser keine Aktivität in der intramolekularen Michael-Reaktion.

Über Enamin-Aktivierung des Ketons konnte das gewünschte Isochroman-1-on **253** mit folgenden Katalysatoren isoliert werden (Abbildung 26).

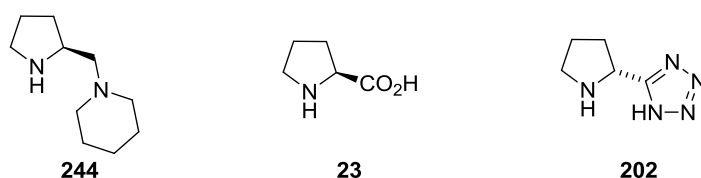


Abbildung 26: Enamin-Katalysatoren für die Michael-Reaktion mit dem Nitrostyrol

Als Versuch, den Übergangszustand weiter zu stabilisieren, wurden zusätzlich zum Katalysator **202** die Thioharnstoffe **259** und **254** als Cokatalysatoren getestet (Abbildung 27).

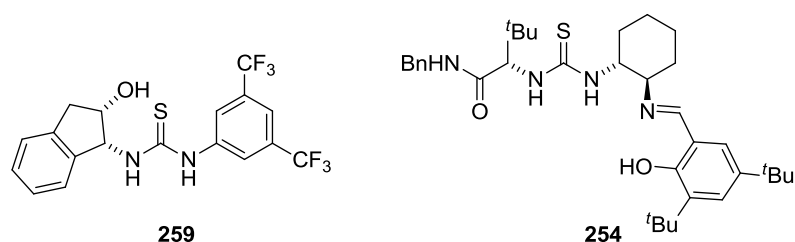


Abbildung 27: Als Cokatalysatoren getestete Thioharnstoffe

Die Ergebnisse des Katalysator-Screenings sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

| Eintrag | Kat.    | Lösungsmittel | T/°C | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|---------|---------------|------|------------|--------------|--------------|
| 1       | 244     | Toluol        | RT   | k. R.      | -            | -            |
| 2       | 244     | DCM           | 2    | 43         | >95          | 41           |
| 3       | 23      | DMSO          | RT   | 64         | >95          | 7            |
| 4       | 202     | DMSO          | RT   | 97         | >95          | 12           |
| 5       | 202     | DMF           | RT   | 91         | >95          | 39           |
| 6       | 202/259 | DMF           | RT   | 73         | >95          | 39           |
| 7       | 202/254 | DMF           | RT   | 66         | >95          | 34           |

Tabelle 6: Katalysator-Screening für die Michael-Reaktion mit dem Nitrostyrol

Katalysator **244**, der in der Michael-Reaktion mit dem Chalcon **242** die besten Ergebnisse brachte, führte hier bei einer Temperatur von 2 °C zu 41% Enantiomerenüberschuss, dies allerdings nur bei mäßiger Ausbeute (43%, Eintrag 2). Prolin (**23**) und der Tetrazol-Katalysator **202** lieferten das Produkt in besserer Ausbeute (64% und 97%), die Enantioselektivität war aber sehr gering (*ee* 7% und 12%, Einträge 3 und 4). Bei Verwendung des etwas unpolaren Lösungsmittels DMF stieg die Enantioselektivität mit Katalysator **202** auf *ee* 39%, wobei die Ausbeute nur geringfügig abfiel (91%, Eintrag 5). Die Verwendung von Thioharnstoffen als Cokatalysatoren beeinflusste die Enantioselektivität der Reaktion nicht, führte aber zu geringeren Ausbeuten (Einträge 6 und 7).

Um die Reaktionsbedingungen weiter zu optimieren, wurde der Tetrazol-Katalysator **202** gewählt und Lösungsmittel und Temperatur variiert, sowie Wasser und Trifluoressigsäure als Additive getestet (Tabelle 7).

| Eintrag | Lösungsmittel     | Additiv                  | T/°C | Ausbeute/% | <i>del</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|-------------------|--------------------------|------|------------|---------------|--------------|
| 1       | DMSO              | -                        | RT   | 97         | >95           | 12           |
| 2       | DMF               | -                        | RT   | 91         | >95           | 39           |
| 3       | DMA               | -                        | RT   | 97         | >95           | 37           |
| 4       | MeCN              | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 5       | Et <sub>2</sub> O | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 6       | THF               | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 7       | DCM               | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 8       | CHCl <sub>3</sub> | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 9       | EtOAc             | -                        | RT   | k. R.      | -             | -            |
| 10      | DMF               | H <sub>2</sub> O (1 Äq.) | RT   | 44         | >95           | 39           |
| 11      | DMA               | H <sub>2</sub> O (1 Äq.) | RT   | 64         | >95           | 26           |
| 12      | DMF               | TFA (0.3 Äq.)            | 2    | 67         | >95           | 43           |
| 13      | DMF               | TFA (0.3 Äq.)            | -26  | 30         | >95           | 46           |
| 14      | DMF               | -                        | 5    | 93         | >95           | 59           |
| 15      | DMF               | -                        | 2    | 68         | >95           | 64           |
| 16      | DMF               | -                        | -20  | k. R.      | -             | -            |
| 17      | DMA               | -                        | 5    | 87         | >95           | 63           |

Tabelle 7: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Michael-Reaktion mit dem Nitrostyrol



Die Reaktion in unpolareren Lösungsmitteln zeigte keinen Umsatz (Einträge 4 bis 9). Der Zusatz von Wasser als Additiv beeinflusste die Selektivität nur geringfügig und führte zu einer geringeren Ausbeute (Einträge 10 und 11). Mit Trifluoressigsäure als Additiv war es möglich, die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen ablaufen zu lassen. Die Selektivität verbesserte sich dabei aber nur sehr wenig, wobei auch hier die Ausbeuten stark abfielen (Einträge 12 und 13). Kühlt man die Reaktion in DMF ohne Zusatz von Additiven ab, so steigerte sich die Enantioselektivität. Bei einer Temperatur von 5 °C wurde das Produkt zudem immernoch in guter Ausbeute (93%) erhalten (Eintrag 14). Bei 2 °C steigerte sich der Enantiomerenüberschuss noch leicht, während die Ausbeute aber stärker zurück ging (68%, Eintrag 15). Bei -20 °C fand die Reaktion ohne Additiv gar nicht mehr statt (Eintrag 16). Das beste Ergebnis wurde in Dimethylacetamid bei einer Temperatur von 5 °C mit einer Ausbeute von 87% und einer Selektivität von *de* >95% und *ee* 63% erhalten (Eintrag 17). Zudem konnte das Produkt von Eintrag 15 aus Isopropanol umkristallisiert werden. Dabei wurde aus der Mutterlauge das enantiomerenangereicherte Produkt in 28% Ausbeute mit *ee* 95% isoliert.

Anschließend wurden verschiedene Substrate hergestellt und in die Michael-Reaktion eingesetzt (Abbildung 28).

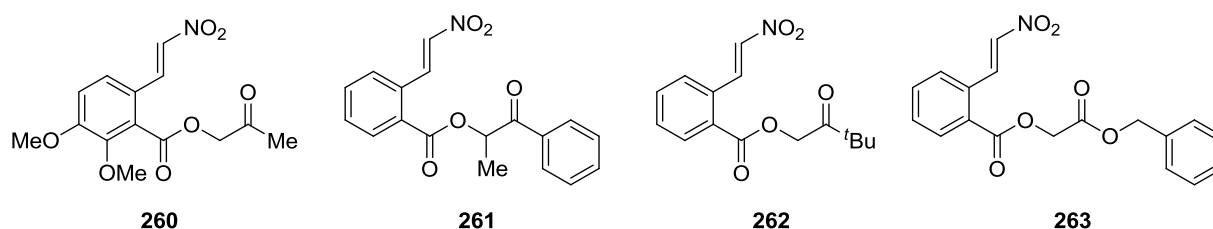
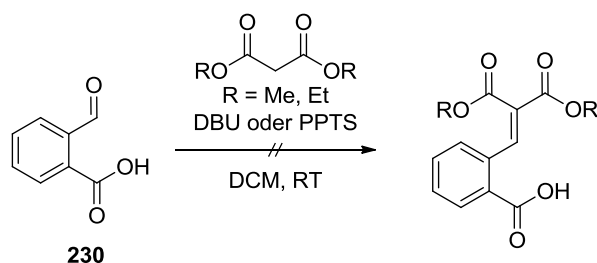


Abbildung 28: Weitere Nitrostyrole für die intramolekulare Michael-Reaktion

Mit dem Dimethoxy-Derivat **260** wurde das entsprechende Isochroman-1-on in 16% Ausbeute als ein einziges Diastereomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 67% erhalten. Die sterisch gehinderten Ketone **261** bis **263** zeigten auch hier keine Aktivität in der intramolekularen Reaktion.

### 2.3.3.6 Versuche zur Synthese weiterer Substrate

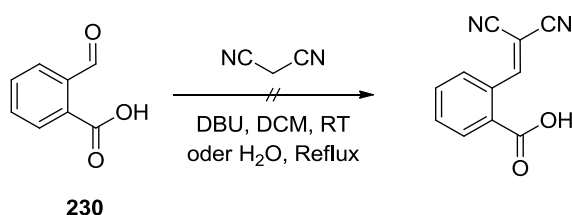
Da Diester als aktivere Michael-Akzeptoren als Monoester gelten, wurde versucht 2-Carboxybenzaldehyd (**230**) mit Malonsäureestern zur Kondensation zu bringen (Schema 96).



Schema 96: Versuch zur Synthese von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Malonsäurediestern

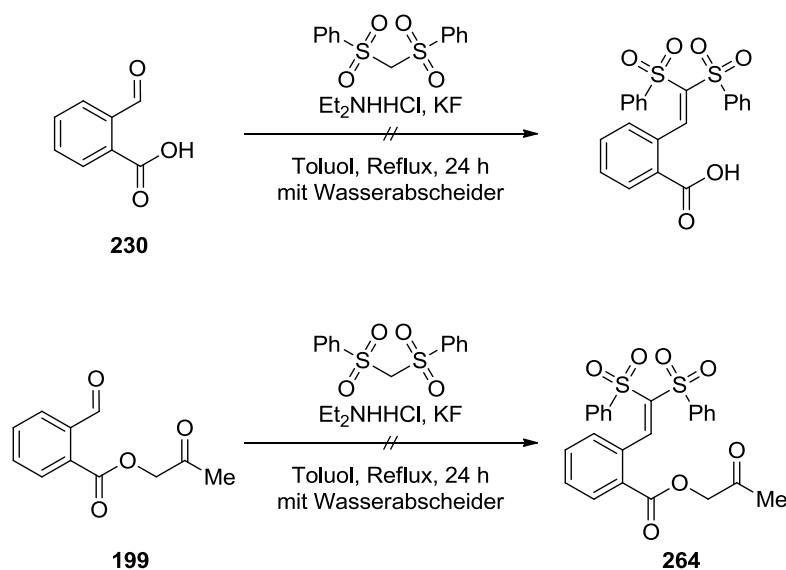
Dazu wurden Malonsäurediethyl- und Malonsäuredimethylester jeweils unter Zugabe von DBU oder PPTS als Katalysator mit dem Aldehyd **230** gerührt. Bei keinem der Ansätze konnte Umsatz festgestellt werden.

Dinitrile sind ebenfalls bekannt dafür, gute Michael-Akzeptoren darzustellen. Leider war auch hier die Kondensation von Malononitril mit Aldehyd **230**, weder mit DBU als Katalysator, noch in Wasser unter Erhitzen erfolgreich (Schema 97).



Schema 97: Versuch zur Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Dinitrils

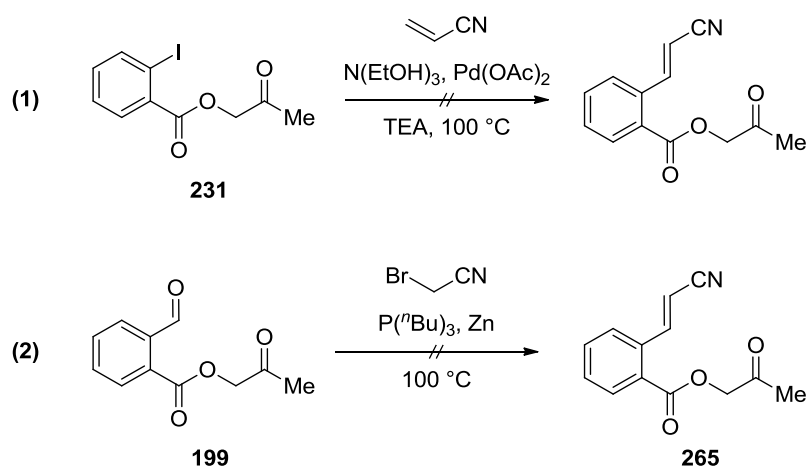
Ebenfalls durch Kondensation sollte das Bis(phenylsulfonyl)-Derivat **264** hergestellt werden (Schema 98).<sup>[83]</sup>



Schema 98: Versuche zur Synthese des Bis(phenylsulfonyl)-Derivats

Dazu wurden sowohl der 2-Carboxybenzaldehyd **230**, als auch das bereits acetylierte Substrat **199** eingesetzt. Da in der Originalvorschrift auch nur relativ niedrige Ausbeuten (35%) erzielt wurden, wurde hier ebenfalls mit dem Wasserabscheider gearbeitet. Dennoch konnte kein Umsatz festgestellt werden.

Ebenfalls als Michael-Akzeptor bekannt ist das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Nitril, auch wenn es weniger aktiv ist, als das entsprechende Dinitril. Zur Synthese wurden zwei Methoden versucht (Schema 99).<sup>[84]</sup>

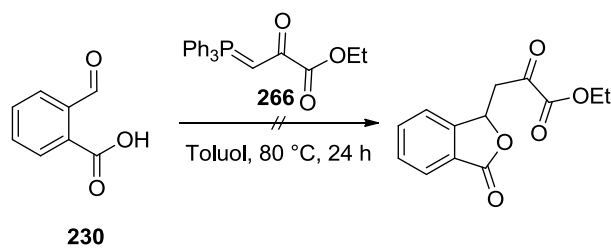


Schema 99: Versuche zur Synthese des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Mononitrils

Die Synthese in Gleichung 1 sollte über eine Heck-Reaktion ablaufen. Es konnte aber nur die Zersetzung des Substrats **231** festgestellt werden. In

Gleichung 2 wird der Aldehyd **199** mit Bromacetonitril, Zink und einem Phosphin umgesetzt. Das Produktgemisch zeigte, bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen, Spuren des gewünschten Nitrils **265**, die aber nicht ausreichten, um sie in weiteren Reaktionen einzusetzen. Eine weitere Möglichkeit wäre die Synthese über die Methyl-geschützte Säure. Da sich im Verlauf der Arbeiten aber zeigte, dass weniger aktive Michael-Akzeptoren keine intramolekulare Michael-Reaktion zu dem entsprechenden Isochroman-1-on eingehen, wurde hier darauf verzichtet.

Um einen aktiveren Michael-Akzeptor zu erhalten, wurde das Wittig-Reagenz des Brenztraubensäureethylesters **266** hergestellt und versucht, dieses mit dem 2-Carboxyaldehyd (**230**) umzusetzen (Schema 100).

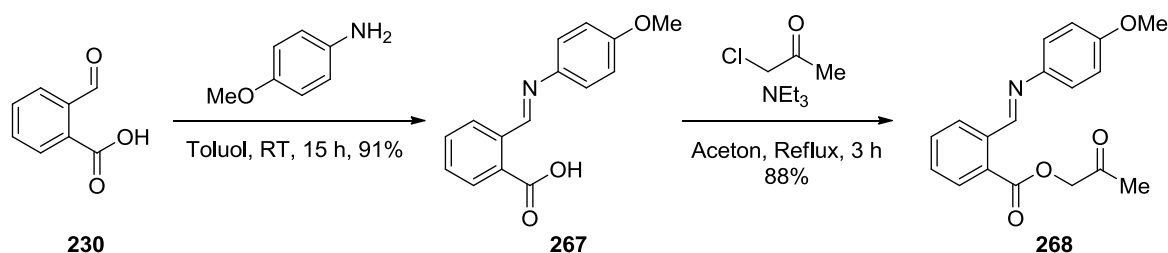


Schema 100: Versuch zur Synthese des Brenztraubensäure-Derivats

Es konnten jedoch weder Umsatz noch die Entstehung von Triphenylphosphinoxid, als Zeichen für das Voranschreiten der Reaktion, festgestellt werden.

#### 2.3.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Isochroman-1-on-Derivaten

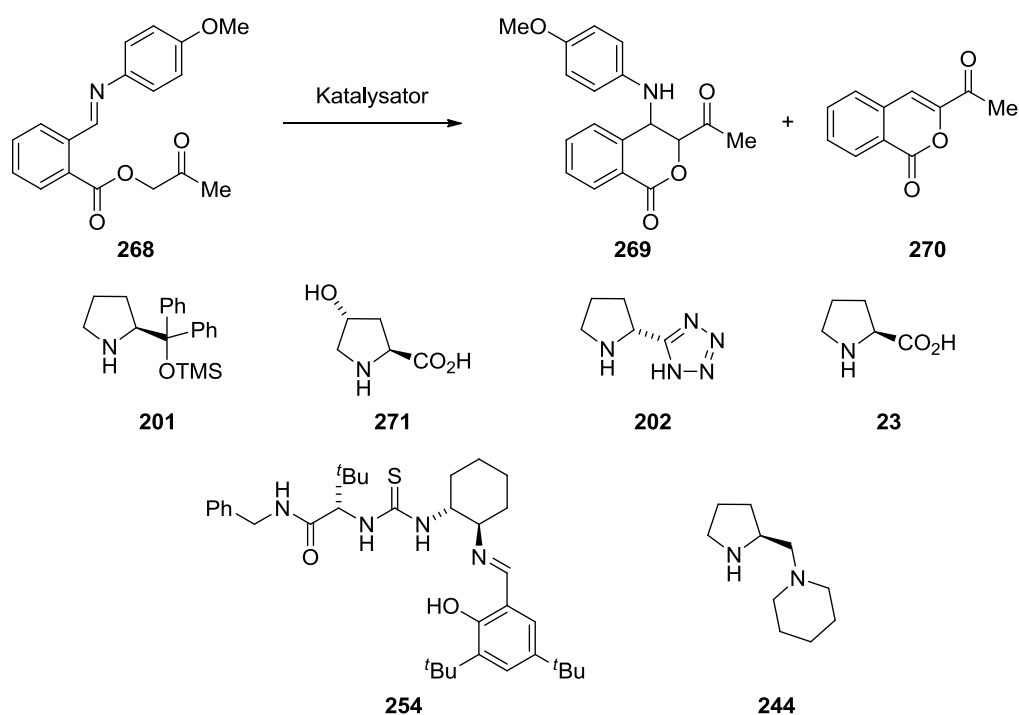
Da *para*-Methoxyphenylimine als relativ stabil gelten, wurde zunächst das Imin mit der PMP-Schutzgruppe hergestellt (Schema 101).



Schema 101: Synthese des PMP-Imins für die intramolekulare Mannich-Reaktion zum Isochroman-1-on

Die beiden Edukte **230** und PMP-Amin, sowie das Produkt lösten sich nur geringfügig in Toluol, sodass das entstandene Imin **267** nach vollständigem Umsatz einfach abfiltriert werden konnte. Zudem sorgt das Auskristallisieren des Produkts zu einer Verschiebung des Gleichgewichts zugunsten der Kondensation. Die Säure **267** konnte im Anschluss mit Chloraceton und Triethylamin acetyliert werden und lieferte das Substrat für die Mannich-Reaktion in guter Ausbeute (80% über zwei Stufen).

Die Mannich-Reaktion wurde mit den in Schema 102 dargestellten Katalysatoren getestet.



Schema 102: Mannich-Reaktion zum Isochroman-1-on und getestete Katalysatoren

Bei der Reaktion trat stets das Kondensationsprodukt **270** als Nebenprodukt, selbst unter wasserfreien Bedingungen und mit Zugabe von Wasser, auf. Durch zweimaliges säulenchromatographisches Aufreinigen oder durch Umkristallisation konnte das Isochroman-1-on **269** aber sauber isoliert werden. Die Ergebnisse des Katalysator-Screenings sind in Tabelle 8 dargestellt.

| Eintrag | Katalysator | Lösungsmittel | Ausbeute/%   | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|-------------|---------------|--------------|--------------|--------------|
| 1       | 201         | DCM           | k. R.        | -            | -            |
| 2       | 271         | DMSO          | k. R.        | -            | -            |
| 3       | 202         | DMSO          | 70           | >95          | >99          |
| 4       | 23          | DMSO          | 47           | >95          | 99           |
| 5       | 254         | DCM           | Kondensation | -            | -            |
| 6       | 244         | DCM           | Kondensation | -            | -            |

Tabelle 8: Katalysator-Screening für die Mannich-Reaktion zum Isochroman-1-on

Auch in dieser Reaktion ließ sich das Substrat ausschließlich durch Enamin-Katalyse zum Produkt **269** umsetzen. Der Tetrazol-Katalysator **202** lieferte dabei das Produkt in 70% Ausbeute als einziges Stereoisomer (*de* >95%, *ee* >99%, Eintrag 3). Prolinol lieferte ähnliche Selektivität, allerdings eine deutlich geringere Ausbeute (47%, Eintrag 4). Mit dem Thioharnstoffkatalysator **254** und dem Piperidinyl-Katalysator **244** konnte lediglich das Kondensationsprodukt **270** isoliert werden.

Um eventuell eine höhere Ausbeute erreichen zu können, wurden verschiedene Lösungsmittel getestet (Tabelle 9).

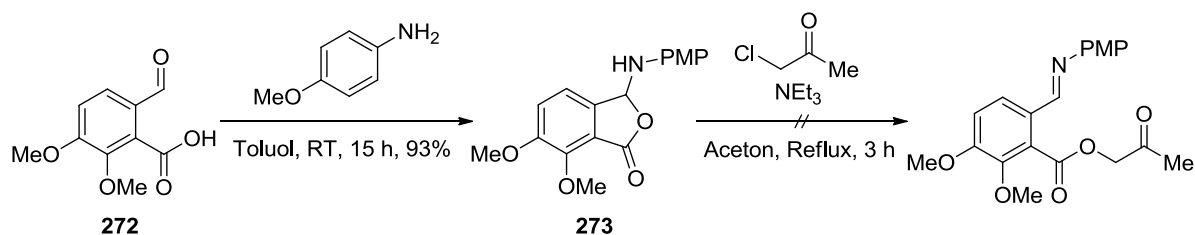
| Eintrag | Lösungsmittel     | Zeit/h | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|-------------------|--------|------------|--------------|--------------|
| 1       | DMSO              | 24     | 70         | >95          | >99          |
| 2       | DMF               | 72     | 49         | 94           | >99          |
| 3       | DCM               | 72     | k. R.      | -            | -            |
| 4       | CHCl <sub>3</sub> | 72     | 12         | n. b.        | n. b.        |
| 5       | MeCN              | 72     | 22         | n. b.        | n. b.        |
| 6       | Et <sub>2</sub> O | 72     | k. R.      | -            | -            |
| 7       | THF               | 72     | k. R.      | -            | -            |

**Tabelle 9: Lösungsmittel-Screening für die intramolekulare Mannich-Reaktion zum Isochroman-1-on**

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Reaktion mit unpolareren Lösungsmitteln schlechter abläuft. Schon mit DMF wurde bei längerer Reaktionszeit eine geringere Ausbeute (49%) erreicht (Eintrag 2). In Chloroform und Acetonitril lief die Reaktion zwar noch ab, die Ausbeuten verschlechterten sich aber deutlich (Einträge 4 und 5). In Dichlormethan, Diethylether und Tetrahydrofuran fand die Reaktion gar nicht statt (Einträge 3, 6 und 7).

Um die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion zu zeigen, sollte das Substratspektrum erweitert werden.

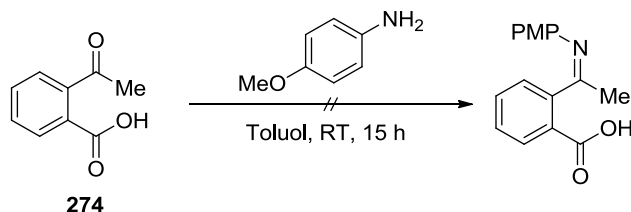
Das Isobenzofuranon **273** konnte analog zur Synthese von **267** durch einfache Kondensation des Aldehyds **272** mit *para*-Methoxyphenylamin hergestellt werden (Schema 103).



**Schema 103: Versuch zur Synthese des Dimethoxy-Derivats für die Mannich-Reaktion**

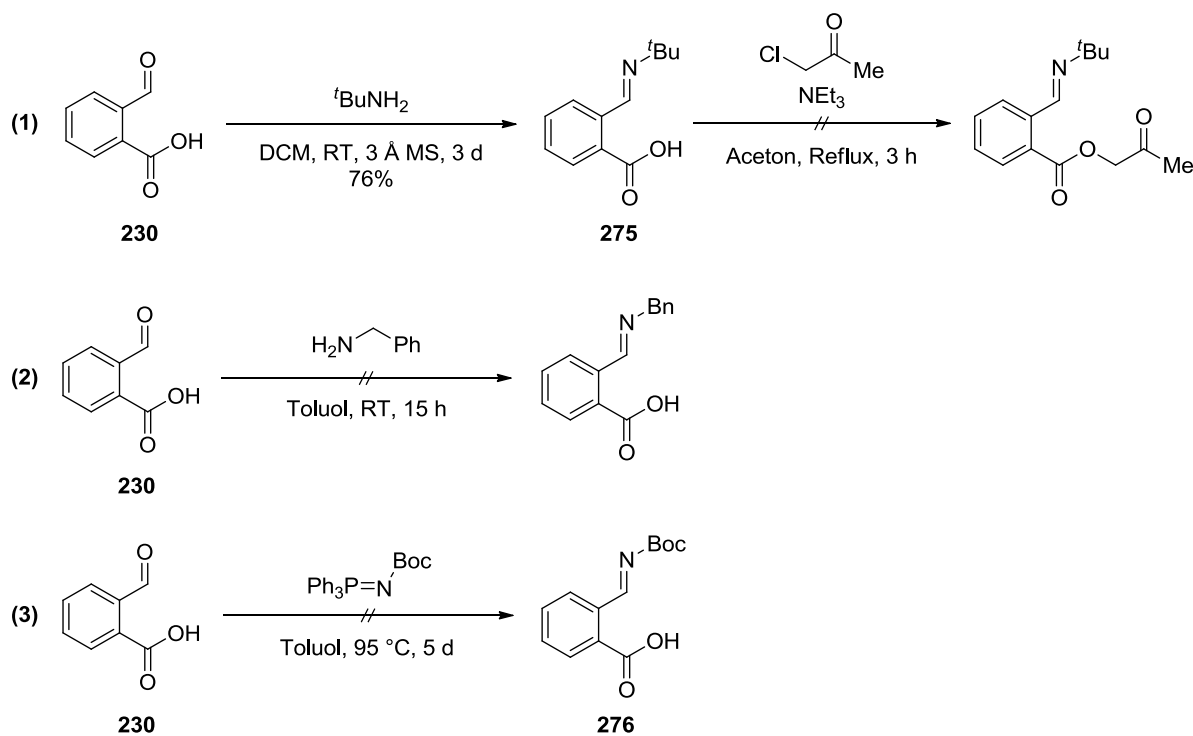
Die anschließende Acetylierung mit Chloraceton und Triethylamin führte allerdings zur Zersetzung des Substrats.

Unter Verwendung des Ketons **274** fand die Zersetzung schon während der Synthese des Imins statt (Schema 104).



Schema 104: Versuchte Synthese des Ketimins für die intramolekulare Mannich-Reaktion

Neben der Variation am aromatischen Ring und an der Carbonylgruppe besteht die Möglichkeit, die Schutzgruppe des Imins zu verändern (Schema 105).



Schema 105: Versuchte Synthese verschieden geschützter Imine für die intramolekulare Mannich-Reaktion

Während das Imin **275** mit *tert*-Butylamin noch hergestellt werden konnte, fand wieder Zersetzung während der Alkylierung statt (Gleichung 1). Ebenfalls zur Zersetzung kam es bei der versuchten Kondensation des Aldehyds **230** mit



Benzylamin (Gleichung 2). Die Wittig-Reaktion zum Boc-Imin **276** zeigte keinen Umsatz (Gleichung 3).

## 2.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen

Wie in Abschnitt 1.8 gezeigt, sind bisher nicht viele organokatalytische intramolekulare Mannich-Reaktionen bekannt. Dabei ist ihre Anwendung in der Synthese von Natur- und Wirkstoffen ebenfalls denkbar. So zeigt das (*S*)-Enantiomer von *N*-Hydroxy-*N*-[2,3-dihydro-6-(phenylmethoxy)-3-benzofuranyl]-harnstoff **277** (Abbildung 29) vielversprechende Wirkung, die auf der Inhibition des 5-Lipoxygenase-Enzyms beruht. Dadurch könnten entzündliche Krankheiten wie Asthma oder rheumatoide Arthritis effektiver behandelt werden als bisher.<sup>[85]</sup>

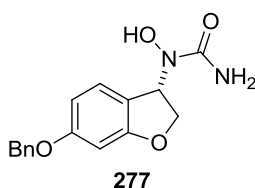
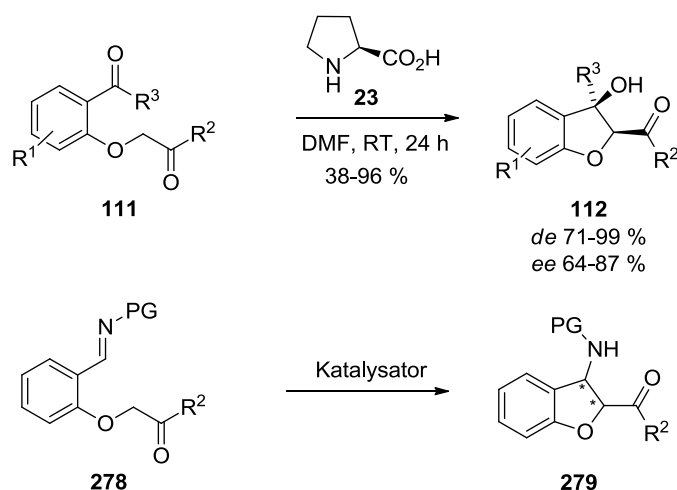


Abbildung 29: 5-Lipoxygenase-Enzym-Inhibitor

### 2.4.1 Aufgabenstellung

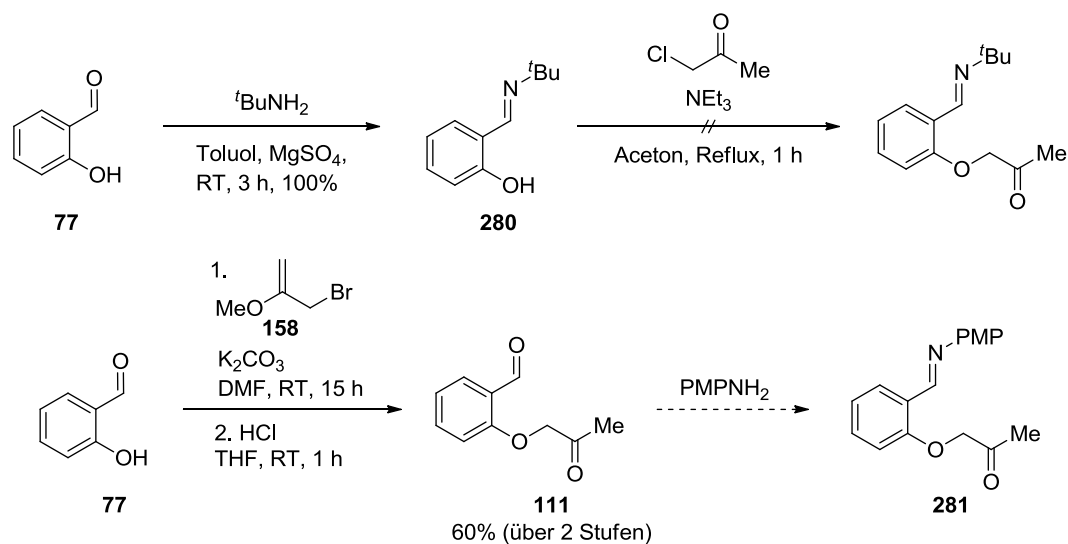
Die Synthese der 2,3-Dihydro-1-benzofuran-2-amine (**279**) sollte analog zu der im Jahr 2006 von unserer Gruppe veröffentlichten intramolekularen Aldolreaktion erfolgen (Schema 106).<sup>[51]</sup>



Schema 106: Schematische Darstellung der intramolekularen Mannich-Reaktion zum Benzofuran

## 2.4.2 Substratsynthese

Um das Imin **278** herzustellen wurde der Ansatz mit zwei verschiedenen Schutzgruppen verfolgt (Schema 107).



Schema 107: Versuche zur Synthese der Imine

Das *tert*-Butylimin des Salicylaldehyds **280** ließ sich durch Kondensation gut herstellen. Um das entstehende Wasser zu absorbieren, wurde Magnesiumsulfat zur Reaktionslösung zugegeben. Die Acetynylierung ergab aber leider keinen Umsatz. Ein weiterer Ansatz war der Einsatz der PMP-

Schutzgruppe. Dazu wurde Salicylaldehyd **77** zunächst alkyliert. Eine Synthese unter Verwendung von Bromaceton wurde bereits von unserer Gruppe beschrieben.<sup>[51]</sup> Da Bromaceton aber nicht mehr kommerziell erhältlich und synthetisch schwer in ausreichend reiner Form zugänglich ist, wurde hier die Acetylierung mit 3-Brom-2-methoxyprop-1-en durchgeführt. Da das Imin **281** instabil zu sein schienen, wurde die Reaktion als direkte Mannich-Reaktion durchgeführt, bei der das Imin *in-situ* gebildet wird. Das Imin **281** konnte später als Zwischenprodukt bei der unvollständigen Reaktion mit Prolin isoliert, aber nur kurze Zeit gelagert werden.

### 2.4.3 Variation der Reaktionsbedingungen

Für die Reaktion wurden zunächst verschiedene Katalysatoren getestet (Abbildung 30).

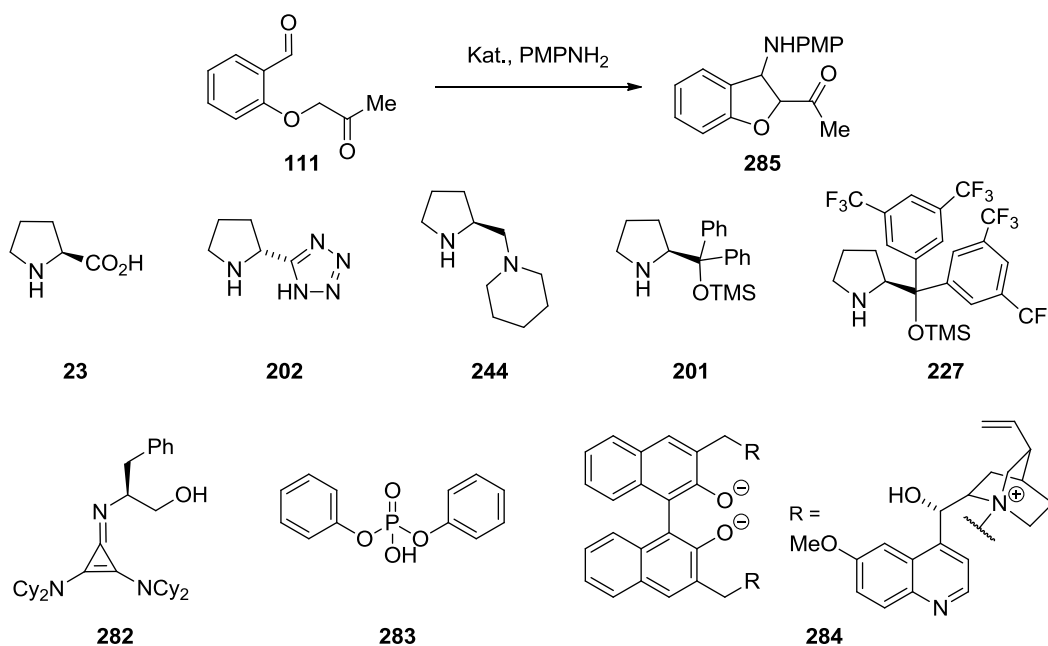


Abbildung 30: Für die intramolekulare Mannich-Reaktion getestete Katalysatoren

Dabei wurde versucht, die Lösungsmittel so zu wählen, dass sowohl die Kondensation zum Imin, als auch die Mannich-Reaktion gut abliefen (Tabelle 10).

| Eintrag | Katalysator | Lösungsmittel | Zeit/h | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|-------------|---------------|--------|------------|--------------|--------------|
| 1       | 23          | DMSO          | 19     | 37         | 23           | 53           |
| 2       | 23          | DMF           | 29     | 45         | 45           | 20           |
| 3       | 202         | DMSO          | 21     | 34         | 10           | 72           |
| 4       | 244         | DCM           | 24     | 45         | 11           | 0            |
| 4       | 244         | Toluol        | 31     | 29         | 43           | 7            |
| 5       | 201         | DCM           | 260    | 57         | 0            | 0            |
| 6       | 227         | DCM           | 96     | 53         | 0            | 0            |
| 7       | 282         | DCM           | 3      | 53         | 0            | 0            |
| 8       | 283         | Toluol        | 96     | 0          | -            | -            |
| 9       | 284         | THF           | 27     | 60         | 20           | 2            |

Tabelle 10: Katalysator-Screening für die intramolekulare Mannich-Reaktion

Die Katalysatoren Prolin (**23**) und das Tetrazol-Derivat (**202**) lieferten als einzige Katalysatoren signifikante Selektivität. Durch die Verwendung von DMF als Lösungsmittel für die Prolin-Katalyse erhöhte sich die Diastereoselektivität (*de* 45%), wobei der Enantiomerenüberschuss (*ee* 20%) geringer wurde (Eintrag 2). Da unter Verwendung des Tetrazol-Katalysators **202** mit Abstand die beste Enantioselektivität (*ee* 72%) erzielt wurde (Eintrag 3), wurden unter Verwendung dieses Katalysators weitere Lösungsmittel und unterschiedliche Temperaturen getestet (Tabelle 11).

| Eintrag | Lösungsmittel | T/°C | Zeit/h | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|---------------|------|--------|------------|--------------|--------------|
| 1       | DMSO          | RT   | 21     | 34         | 10           | 72           |
| 2       | DCM           | RT   | 30     | 36         | 76           | 0            |
| 3       | DMF           | 5    | 24     | 27         | >95          | 94           |
| 4       | DMF           | -20  | 48     | 21         | >95          | n. b.        |
| 5       | MeCN          | 5    | 96     | 12         | >95          | n. b.        |
| 6       | DCM           | 5    | 96     | 19         | >95          | n. b.        |
| 7       | THF           | 5    | 120    | 12         | >95          | n. b.        |

Tabelle 11: Variation der Lösungsmittel und Temperaturen

Während die Verwendung von DCM als Lösungsmittel zwar zu höherer Diastereoselektivität (*de* 76%) führte, verlief die Reaktion ohne Enantioselektivität (Eintrag 2). Durch den Wechsel auf DMF und tiefere Temperaturen stiegen Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuss (*de* >95%, *ee* 94%) stark an (Eintrag 3). Die geringen Ausbeuten kamen dadurch zustande, dass bei der Reaktion immer auch ein Nebenprodukt gebildet wurde. Dieses enthält weder die PMP-Gruppe, noch ist es das Produkt der Aldol-Reaktion oder -Kondensation. Einträge 4-7 wurden durchgeführt um die Ausbeute zu erhöhen, weshalb keine Messungen zur Bestimmung der Enantioselektivität durchgeführt wurden. Eintrag 4 zeigt, dass die Nebenreaktion auch nicht durch tiefere Temperaturen verhindert werden konnte. Andere etwas unpolarere Lösungsmittel führten zu deutlich längeren Reaktionszeiten und geringeren Ausbeuten (Einträge 5-7).

Um den Einfluss der Substratverhältnisse zu untersuchen, wurden Aldehyd **111** und Amin in unterschiedlichen Verhältnissen in die Reaktion eingesetzt (Tabelle 12).

| Eintrag | Aldehyd:Amin | Ausbeute/% | <i>de</i> /% | <i>ee</i> /% |
|---------|--------------|------------|--------------|--------------|
| 1       | 1:1          | 27         | >95          | 94           |
| 2       | 2:1          | 20         | >95          | 92           |
| 3       | 1:2          | 23         | >95          | 82           |

Tabelle 12: Variation der Substratverhältnisse

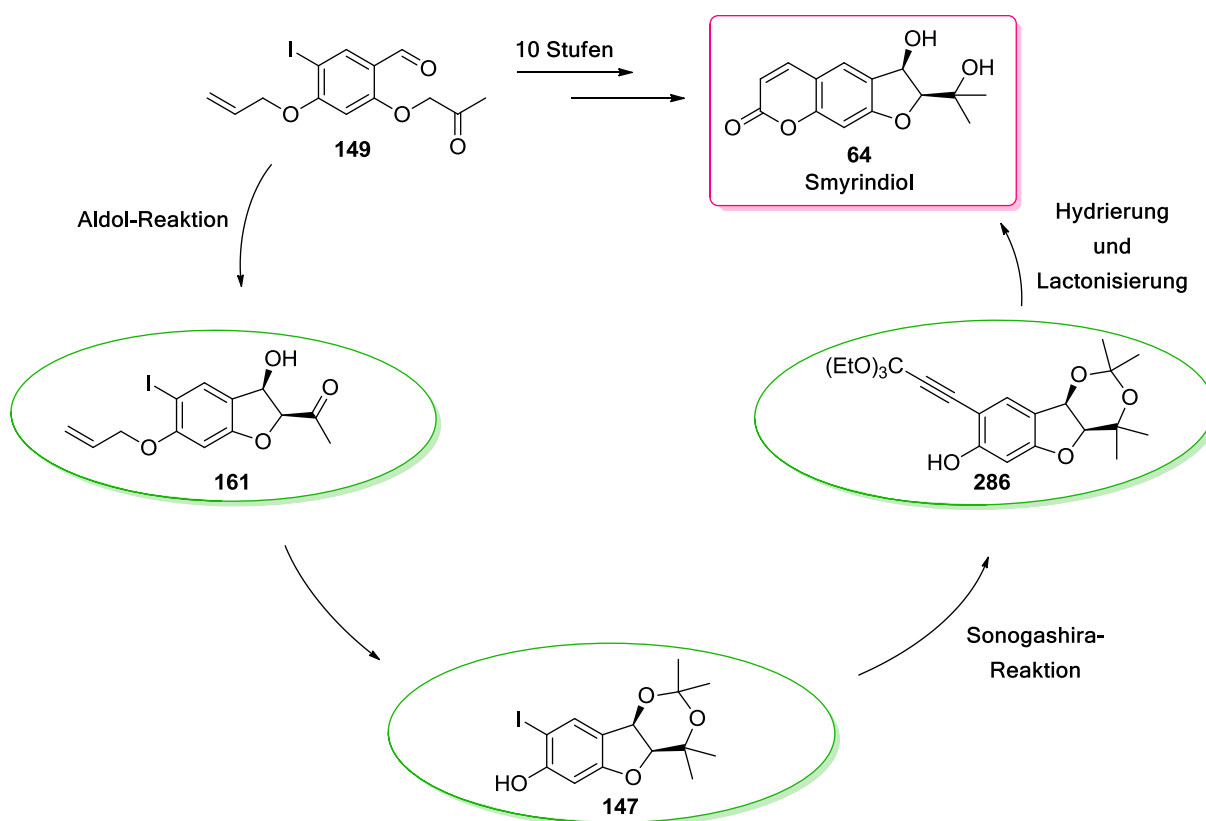
Für diese Reaktionen wurde Katalysator **202** in DMF bei einer Temperatur von 5 °C verwendet. Die Reaktionszeit betrug in allen Fällen 24 Stunden. Einträge 2 und 3 zeigen, dass die Veränderung des Substratverhältnisses sowohl zugunsten des Aldehyds, als auch zugunsten des Amins zu einer Verringerung der Ausbeuten und der Enantioselektivität führten.

Da die Ausbeuten nicht durch Variationen von Katalysator, Lösungsmittel, Temperatur und Substratverhältnis verbessert werden konnten, wurde das Projekt nicht weiter verfolgt.

## 3 Zusammenfassung und Ausblick

### 3.1 Asymmetrische Synthese von Smyrindiol

Die organokatalytische asymmetrische Totalsynthese von Smyrindiol (**64**) konnte im Laufe dieser Arbeit erfolgreich reproduziert werden. Die Synthese ist zusammengefasst in Schema 108 dargestellt.



Schema 108: Schematische Darstellung der Synthese von Smyrindiol

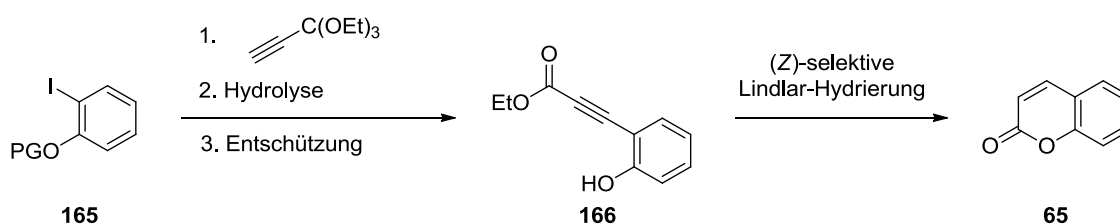
Der *O*-Acetonylsalicylaldehyd **149**, als Substrat für die Prolin-katalysierte Aldolreaktion, kann ausgehend von 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**155**) in 5 Stufen hergestellt werden. Der organokatalytische Schlüsselschritt lieferte das Aldolprodukt **161** mit 70% Ausbeute als einziges Stereoisomer (*de* >95%, *ee* >99%). Nach Einführen der Methylgruppe und anschließender Schutzgruppenchemie zum Diol **147** wurde eine neuartige Sequenz zum Aufbau des Cumarins verwendet. Nach einer Sonogashira-Reaktion und der Entschützung zum Propiolsäurederivat **286**, fand eine (*Z*)-selektive Hydrierung

zur Zimtsäure statt, die unmittelbar zum Cumarin lactonisiert. Durch Entschützung des Diols wurde der Naturstoff Smyrindiol (**64**) mit einer Gesamtausbeute von 6.3% erhalten.

Zudem wurden die Ausbeuten der letzten Stufen im Vergleich zur Masterarbeit der Autorin verbessert.<sup>[62]</sup> Besonders wichtig in den letzten Stufen der Synthese ist das Erhöhen der Temperatur während der (*Z*)-selektiven Hydrierung auf 30 °C, da die Reaktion sonst nicht stattfindet. Weiterhin ist das Einhalten der Reaktionszeit bei der Spaltung des Acetonids mit Indium(III)-chlorid zu beachten, da es sonst zur Kondensation des Produkts kommt.

## 3.2 Cumarin-Synthese

Es wurde versucht das Substratspektrum für den Cumarin-Aufbau, der für die Synthese von Smyrindiol entwickelt wurde, zu erweitern (Schema 109).



Schema 109: Schematische Darstellung der Cumarin-Synthese

Um verschiedene Schutzgruppen zu testen, wurde das kommerziell erhältliche *ortho*-Iodphenol als TBS-Ether, THP-Acetal und MOM-Ether geschützt. Während die Sonogashira-Reaktion mit dem Silylether nur mäßige Ausbeute (37%) lieferte, wurde unter Verwendung des THP-geschützten Phenols nach der Hydrolyse des Orthoesters direkt das entschützte Substrat **166** in guter Ausbeute (84%) erhalten. Die Synthesesequenz konnte also durch Verwendung der THP-Schutzgruppe um eine Stufe verkürzt werden. Durch eine Ausbeute von 52% für die Hydrierung/Lactonisierung ergibt sich eine Gesamtausbeute für das unsubstitutierte Cumarin **65** von 44%.

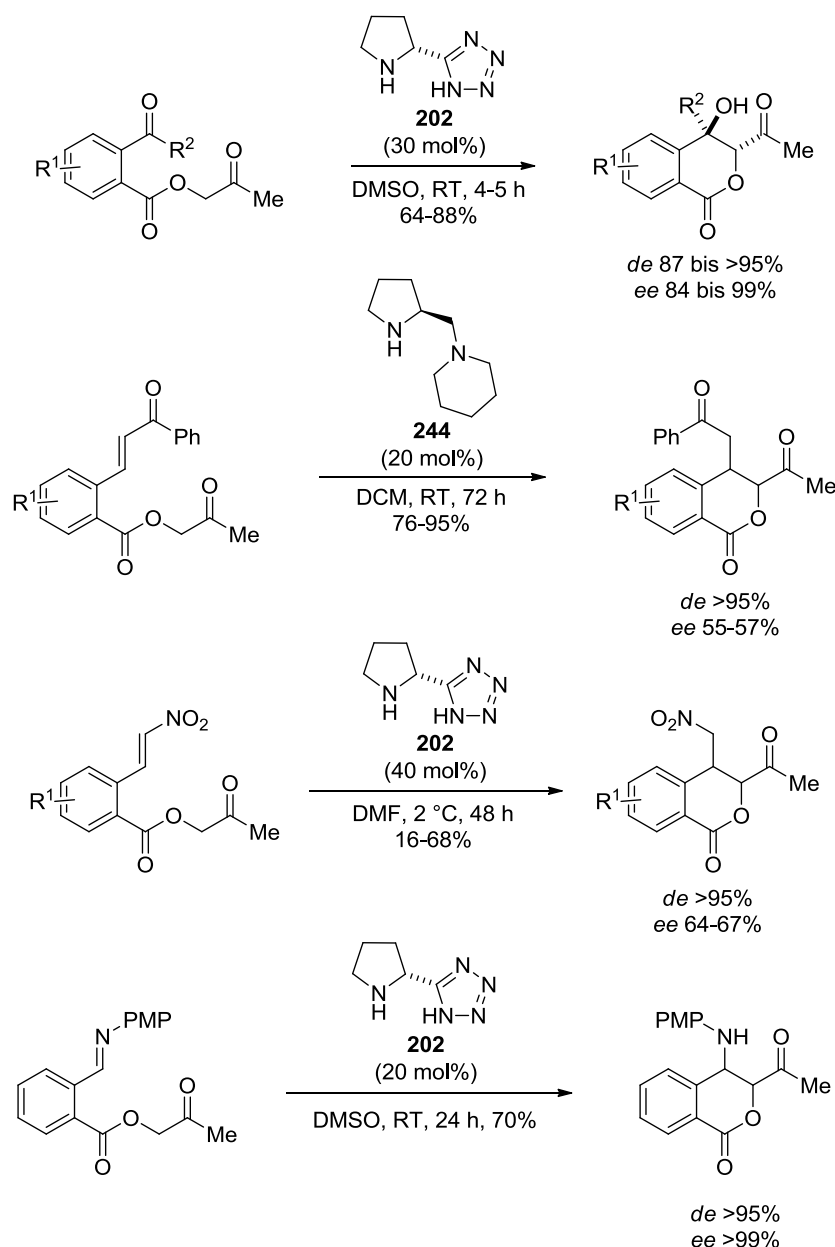


Weiterhin wurde versucht, verschieden substituierte Phenole in *ortho*-Position zu iodieren. Dabei schlugen jedoch mehrere literaturbekannte Vorschriften fehl, sodass das Substratspektrum leider nicht auf andere Substrate erweitert werden konnte.

Die Synthese von Smyrindiol zeigt, wie wichtig die Entwicklung weiterer Synthesemöglichkeiten für Cumarine, die in Gegenwart empfindlicher funktioneller Gruppen verwendet werden können, ist. In der Totalsynthese liefert der Cumarin-Aufbau ausgehend vom Iodid das Cumarin mit einer Gesamtausbeute von 72% über 4 Stufen. Die Darstellung der *ortho*-Iodphenole als Substrate für diese Sequenz stellt jedoch eine große Herausforderung dar. Wird dieses Problem gelöst, sollte die Erweiterung des Substratspektrums die allgemeine Anwendbarkeit des Cumarin-Aufbaus zeigen können.

### **3.3 Organokatalytische Asymmetrische Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten**

Während dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Isochroman-1-one durch organokatalytische asymmetrische Aldol-, Michael- und Mannich-Reaktionen hergestellt werden können (Schema 110).



Schema 110: Zusammenfassung der Isochroman-1-on-Synthesen

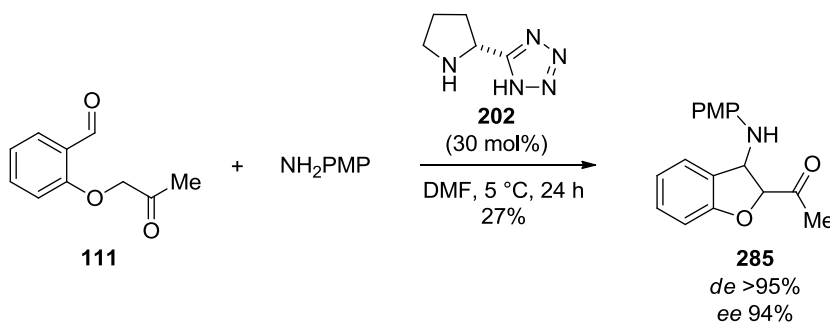
Die intramolekulare Aldolreaktion zu den entsprechenden Isochroman-1-onen verlief unter Katalyse des Tetrazol-Katalysators **202** mit guten Ausbeuten (64-88%) und guten bis exzellenten Diastereo- und Enantioselektivitäten (*de* 87 bis >95%, *ee* 84 bis 99%). Die Synthese über eine Michael-Reaktion ist mit einem Chalcon oder Nitrostyrol als Michael-Akzeptor ebenfalls mit guten Ausbeuten möglich. Während die Reaktion äußerst diastereoselektiv (*de* >95%) ist, konnten aber nur mäßige Enantiomerenüberschüsse (*ee* 55-67%) erreicht werden. Mit guter Ausbeute (70%) und exzellenter Selektivität (*de* >95%, *ee*

>99%) lieferte die Mannich-Reaktion das entsprechende Isochroman-1-on. Beim Versuch das Substratspektrum zu erweitern, war es allerdings nicht möglich verschieden substituierte Imine herzustellen.

Aldol- und Mannich-Reaktion konnten soweit optimiert werden, dass ihre Anwendung im Laufe einer Natur- oder Wirkstoffsynthese denkbar ist. Um die Abhängigkeit von Ausbeute und Selektivität der Mannich-Reaktion von verschiedenen Substituenten zu untersuchen, müssen allerdings noch weitere Substrate hergestellt und in der Reaktion getestet werden. Die Michael-Reaktion stellt ebenfalls eine vielversprechende Möglichkeit zur Synthese von Isochroman-1-on-Derivaten dar. Die Enantioselektivität könnte aber eventuell noch durch die Wahl aktiverer Katalysatoren, die Reaktionen in unpolaren Lösungsmitteln oder bei niedrigeren Temperaturen zulassen, verbessert werden.

### 3.4 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Dihydrobenzofuranen

Für die intramolekulare Mannich-Reaktion zum Dihydrobenzofuran **285** wurden verschiedene Katalysatoren und Reaktionsbedingungen getestet. Dabei liefert die Reaktion vielversprechende Diastereo- und Enantiomerenüberschüsse (*de* >95%, *ee* 94%). Die Ausbeute ist aber aufgrund von Nebenreaktionen nur mäßig (27%) (Schema 111).



**Schema 111: Organokatalytische intramolekulare Mannich-Reaktion zum Dihydrobenzofuran**

Die Reaktion wurde als direkte Mannich-Reaktion durchgeführt, da das Imin als Substrat zu instabil zu sein schien. Es ist denkbar, dass die Nebenreaktion

durch eine Veränderung des Versuchsaufbaus vermieden werden könnte. So könnte der Entzug von Wasser während der Bildung des Imins von Vorteil sein, während die Anwesenheit von Wasser zur Abspaltung des Katalysators vom Substrat im Katalysezyklus essentiell für das Voranschreiten der Reaktion ist. Die Durchführung in einem Flussreaktor, bei dem zunächst die Lösung mit Aldehyd und Amin durch ein Bett aus Molsieb geleitet und im späteren Verlauf der Katalysator zugegeben wird, wäre eine Möglichkeit dieses Problem zu lösen. Eine Alternative dazu wäre das Abfiltrieren und Waschen des Molsiebs nach einer gewissen Zeit. Problematisch ist auch die Stabilität des Produkts, weshalb Alternativen zur säulenchromatographischen Aufreinigung gefunden werden sollten.

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Informationen

#### 4.1.1 Arbeiten unter Schutzgas

Alle Reaktionen mit luft- und/oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in evakuierten, ausgeheizten, mit Septen verschlossenen Schlenk-Kolben unter Argonatmosphäre durchgeführt. Flüssige Reaktanden und Lösungsmittel wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen mit Stahlkanülen zugegeben. Das Abfüllen von Feststoffen erfolgte im Argon-Gegenstrom.

#### 4.1.2 Lösungsmittel

Organische Lösungsmittel wurden nach allgemein bekannten Vorschriften getrocknet und entsprechend gelagert:<sup>[86]</sup>

|                 |                                                                              |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Tetrahydrofuran | Vortrocknen über Kaliumhydroxid und anschließende Destillation über Solvona® |
| Dichlormethan   | Destillation über Calciumhydrid                                              |
| Pentan          | Destillation über Calciumhydrid                                              |
| Diethylether    | Vortrocknen über Kaliumhydroxid und anschließende Destillation über Solvona® |
| Toluol          | Destillation über Lithiumaluminiumhydrid                                     |
| Aceton          | Destillation über Kaliumcarbonat                                             |
| Methanol        | Destillation über Magnesiummethanolat                                        |

Die Lagerung der Lösungsmittel erfolgte über aktiviertem 3 Å Molsieb. Die Entnahme erfolgte im Argon Gegenstrom.

### 4.1.3 Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde dünnenschichtchromatographisch auf mit Kieselgel beschichteten Glasplatten mit Fluoreszenzindikator (Macherey-Nagel, Schichtdicke 0.25 mm) verfolgt. Die Detektion von UV-aktiven Reaktanden und Produkten erfolgte durch Fluoreszenzlöschung (Absorption von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm) oder Anfärbung mit Kaliumpermanganat-Lösung und anschließendem Erhitzen.

### 4.1.4 Produktreinigung

Flüchtige Substanzen wurden mittels Destillation über eine Kurzwegdestille gereinigt, gegebenenfalls unter vermindertem Druck. Die Siedetemperatur wurde mit Hilfe eines Thermometers innerhalb der Apparatur gemessen.

Säulenchromatographische Reinigungsprozesse wurden mit Kieselgel SIL G-25 UV254 von Macherey-Nagel mit einer Partikelgröße von 0.040-0.063 mm (239-240 Mesh) bei einem Überdruck von 0.1-0.5 bar durchgeführt. Der Durchmesser und die Säulenlänge, sowie die verwendete Menge an Silica und die Zusammensetzung des Eluenten wurden an das entsprechende Trennproblem angepasst.

### 4.1.5 Analytik

Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten, aufgereinigten Produkte. Diastereomerenverhältnisse wurden durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Rohprodukte ermittelt. Enantiomerenüberschüsse wurden durch chirale HPLC-Messungen beider Enantiomere, sowie des Racemats ermittelt.

Die Messung von NMR-Spektren erfolgte mit den folgenden Geräten: Varian Mercury (300 MHz), Varian Inova (400 MHz), Varian VNMRs400 (400 MHz) oder Varian VNMRs 600 (600 MHz). Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  in  $\text{CDCl}_3$  sind in ppm gegen das Signal des  $\text{CHCl}_3$ -Rückstands angegeben. In

anderen Lösungsmitteln bezieht sich die Verschiebung auf Tetramethylsilan als internen Standard. Für die Beschreibung der Signalmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, br = breites Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, m = multipllett,  $J$  = Kopplungskonstante in Hz. Infrarotspektren wurden mittels ATR auf dem Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 100 gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ( $\tilde{\nu}$ ) ist in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

Massenspektrometrische Messungen erfolgten mit dem Finnigan SSQ 7000 (MS-EI, 70 eV und MS-CI, 100 eV) sowie dem Thermo Fisher Scientific Orbitrap XL (HRMS). Die Angabe der Massen der Fragmente ( $m/z$ ) erfolgt als dimensionslose Zahl.

Elementaranalysen wurden mittels Elementar Vario EL durchgeführt. Die Angaben erfolgen in Massenprozenten [%] der angegebenen Elemente. Eine Substanzprobe wurde mit  $\Delta \text{C, H, N} \leq 0.5\%$  als authentisch betrachtet.

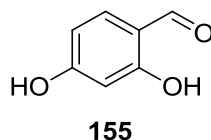
Schmelzpunkte wurden mit einer Tottoli-Schmelzpunktapparatur Büchi 535 ermittelt.

Für die Polarimetrie wurde das Perkin-Elmer Polarimeter P 241 verwendet. Die angegebenen Drehwerte wurden bei Raumtemperatur mit der D-Linie des Natriumspektrums in einer Küvette der Länge  $l = 1 \text{ dm}$  gemessen.

Analytische HPLC wurden mit den Geräten Hewlett-Packard 1050 und 1100 mit Diodenarray-Detektoren und folgenden Säulen durchgeführt: Daicel AD.M, Daicel OD.M, Daicel IA.M, Chiralpak IA, Chiralpak IC und Whelk.M.

## 4.2 Synthese von Smyrindiol

### 4.2.1 2,4-Dihydroxybenzaldehyd



Nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[63]</sup> wurde zu einem Gemisch aus Acetonitril (300 mL) und Dimethylformamid (1.40 mol, 102 g, 1.40 Äq.) unter Kühlung im Wasserbad eine Lösung von Phosphorylchlorid (1.20 mol, 184 g, 1.20 Äq.) in Acetonitril (200 mL) zugetropft. Das Gemisch wurde 1 h gerührt und anschließend auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung aus Resorcin (**XX**) (1.0 mol, 110 g, 1.0 Äq.) in Acetonitril (300 mL) wurde unter starkem Rühren langsam zugegeben und weitere 2 h bei einer Temperatur von  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 60 Minuten gerührt. Anschließend wurde es wieder auf  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Nach 60 Minuten wurde das entstandene Salz abfiltriert, mit kaltem Acetonitril gewaschen und an der Luft getrocknet. Für die Hydrolyse wurde Wasser (1300 mL) bei einer Temperatur von  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  stark gerührt und das Salz in drei Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt, anschließend abgekühlt und bei einer Temperatur von etwa  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit Natriumthiosulfat-Lösung (0.09 M, 4 mL) versetzt. Das Gemisch wurde auf  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und weitere 2 Stunden gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (115 g, 830 mmol, 83%) erhalten.

**Smp.:** 134-136  $^{\circ}\text{C}$

**$^1\text{H}$ -NMR** (300 MHz, DMSO):

$\delta$  = 10.80 (br, 2H, OH), 9.94 (s, 1H, CHO), 7.54 (d, 1H,  $J$  = 8.6 Hz, Ar-H), 6.43 (dd, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, 8.6 Hz, Ar-H), 6.36 (d, 1H,  $J$  = 2.2 Hz, Ar-H) ppm.



**$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO):**

$\delta = 191.1$  (CHO),  $165.2$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $163.2$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $132.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $115.2$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $108.6$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $102.2$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

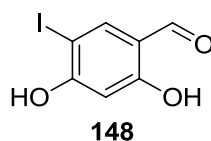
**IR (ATR):**

$\tilde{\nu} = 3120$  (m),  $3035$  (w),  $2870$  (w),  $2729$  (w),  $2671$  (w),  $2607$  (w),  $2452$  (w),  $2325$  (w),  $2111$  (w),  $1989$  (w),  $1953$  (w),  $1889$  (w),  $1715$  (w),  $1580$  (s),  $1497$  (s),  $1430$  (m),  $1389$  (m),  $1321$  (s),  $1224$  (s),  $1159$  (s),  $1123$  (m),  $1011$  (w),  $970$  (m),  $852$  (m),  $801$  (s),  $743$  (m),  $680$  (s),  $628$  (s),  $546$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) =  $138$  ( $[\text{M}]^+$ , 92),  $137$  (100),  $81$  (28),  $70$  (15),  $63$  (11),  $56$  (11),  $54$  (25).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[63]</sup>

**4.2.2 2,4-Dihydroxy-5-iodbenzaldehyd**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[64]</sup> wurde 2,4-Dihydroxybenzaldehyd (**155**) (94.0 g, 0.680 mol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (500 mL, 1.36 M) unter Erwärmen gelöst. Bei Raumtemperatur wurde langsam unter starkem Rühren eine Lösung aus Iodmonochlorid (116 g, 0.720 mol, 1.05 Äq.) in Essigsäure (150 mL) zugetropft und anschließend 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf eine Mischung aus Wasser (100 mL) und gesättigter Natriumsulfit-Lösung (300 mL) gegeben. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde als grauer Feststoff (66.1 g, 250 mmol, 37%) erhalten.

**Smp.:** 167-171 °C

### **<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO):**

$\delta$  = 11.56 (br, 1H, OH), 10.95 (br, 1H, OH), 9.91 (s, 1H, CHO), 7.95 (s, 1H, Ar-H), 6.53 (s, 1H, Ar-H) ppm.

### **<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, DMSO):**

$\delta$  = 189.6 (CHO), 163.7 (CO<sub>Ar</sub>), 163.2 (CO<sub>Ar</sub>), 140.7 (CH<sub>Ar</sub>), 118.2 (CI<sub>Ar</sub>), 102.6 (CH<sub>Ar</sub>), 74.6 (C<sub>Ar</sub>) ppm.

### **IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3130 (w), 3054 (w), 2859 (w), 2703 (w), 2545 (w), 2327 (w), 2119 (w), 2055 (w), 1989 (w), 1947 (w), 1757 (w), 1601 (s), 1500 (m), 1451 (m), 1406 (m), 1381 (w), 1353 (w), 1312 (m), 1191 (m), 1129 (m), 1034 (w), 1009 (w), 973 (w), 909 (w), 885 (m), 859 (m), 831 (m), 769 (w), 746 (w), 711 (s), 680 (s) cm<sup>-1</sup>.

### **MS (EI, 70 eV):**

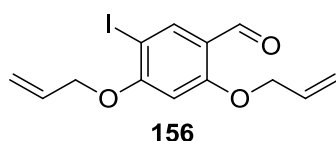
$m/z$  (%) = 264 ([M]<sup>+</sup>, 100), 69 (15), 53 (27).

### **Elementaranalyse:**

berechnet: C 31.84%, H 1.91%

gefunden: C 32.11%, H 1.74%

### **4.2.3 2,4-Bis(allyloxy)-5-iodbenzaldehyd**



2,4-Dihydroxy-5-iodobenzaldehyd (**148**) (20.0 g, 76.0 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (23.8 g, 172 mmol, 2.10 Äq.) und Natriumiodid (1.23 g, 8.20 mmol, 0.10 Äq.) wurden in Dimethylformamid (200 mL, 0.38 M) gelöst und auf 50 °C erwärmt. Unter starkem Rühren wurde Allylbromid (24.79 g, 204 mmol, 2.50 Äq.) zugegeben und 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ein Gemisch aus Wasser (300 mL) und Diethylether (300 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (2×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit

Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 3×50 mL), danach einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung (50 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als gelber Feststoff (23.7 g, 69.0 mmol, 91%) erhalten.

**Smp.:** 115-116 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 10.24 (s, 1H, CHO), 8.23 (s, 1H, Ar-H), 6.38 (s, 1H, Ar-H), 5.97-6.13 (m, 2H, 2×CH), 5.33-5.59 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>), 4.60-4.67 (m, 4H, 2×CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 186.9 (CHO), 162.9 (CO<sub>Ar</sub>), 162.6 (CO<sub>Ar</sub>), 139.2 (CH<sub>Ar</sub>), 131.9 (CH), 131.5 (CH), 120.7 (C<sub>Ar</sub>), 118.5 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH<sub>2</sub>), 97.3 (CH<sub>Ar</sub>), 76.4 (Cl<sub>Ar</sub>), 70.0 (CH<sub>2</sub>), 69.5 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3084 (w), 3019 (w), 2989 (w), 2851 (w), 2761 (w), 2584 (w), 2330 (w), 2116 (w), 1893 (w), 1797 (w), 1659 (s), 1583 (s), 1462 (m), 1407 (s), 1369 (m), 1314 (m), 1262 (s), 1199 (m), 1148 (m), 1099 (m), 1035 (m), 993 (s), 924 (s), 901 (m), 855 (m), 817 (m), 761 (w), 684 (m), 657 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

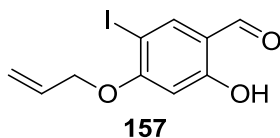
$m/z$  (%) = 344 ([M]<sup>+</sup>, 100), 217 (14), 203 (11), 175 (20), 148 (14), 147 (17), 91 (14).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 45.37%, H 3.81%

gefunden: C 45.42%, H 3.42%

## 4.2.4 4-(Allyloxy)-2-hydroxy-5-iodbenzaldehyd



Dichlormethan (90 mL, 0.16 M) wurde auf 0 °C abgekühlt und unter starkem Rühren wurden Titantetrachlorid (5.51 g, 29.1 mmol, 2.0 Äq.) und danach Tetrabutylammoniumiodid (10.7 g, 29.1 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Nach 15 Minuten wurde langsam der 2,4-Bis(allyloxy)-5-iodbenzaldehyd (**156**) (5.00 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq.) zugefügt und weitere 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde weitere 4 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf ein Gemisch aus Eis (20 g), gesättigter Natriumhydrogensulfat-Lösung (20 mL), verdünnter Salzsäure (1 M, 20 mL) und Diethylether (50 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit verdünnter Salzsäure (1 M, 20 mL), gesättigter Natriumhydrogensulfat-Lösung (20 mL), Natriumthiosulfat-Lösung (0.09 M, 20 mL) und Natrium-EDTA-Lösung (5%ig, 10 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 3:1) aufgereinigt und als farbloser Feststoff (2.99 g, 9.85 mmol, 68%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 3:1):  $R_f = 0.50$

**Smp.:** 60-62°C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 11.41$  (s, 1H, OH), 9.67 (s, 1H, CHO), 7.88 (s, 1H, Ar-H), 6.38 (s, 1H, Ar-H), 5.99-6.10 (m, 1H, CH), 5.54 (dd, 1H,  $J = 17.3$  Hz, 1.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.36 (dd, 1H,  $J = 10.6$  Hz, 1.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (d, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 193.5$  (CHO), 164.4 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 163.4 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 143.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 (CH), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 117.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 100.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 74.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3879 (w), 3781 (w), 3700 (w), 3240 (w), 3081 (w), 3023 (w), 2956 (w), 2840 (w), 2727 (w), 2323 (w), 2111 (w), 1992 (w), 1893 (w), 1810 (w), 1765 (w), 1683 (w), 1617 (s), 1563 (m), 1517 (w), 1479 (m), 1408 (s), 1364 (s), 1330 (m), 1264 (s), 1228 (w), 1198 (s), 1099 (w), 1023 (m), 981 (m), 938 (m), 908 (w), 887 (m), 839 (s), 769 (s), 693 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

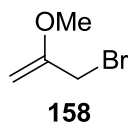
**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 304 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 177 (61), 163 (13), 121 (13), 53 (11), 52 (10).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 39.50%, H 2.98%

gefunden: C 39.61%, H 2.89%

**4.2.5 3-Brom-2-methoxy-1-propen**

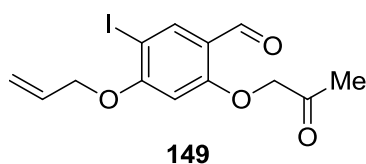
Die Synthese wurde nach einer literaturbekannte Vorschrift durchgeführt.<sup>[67]</sup> *N*-Bromsuccinimid (37.3 g, 209 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Tetrachlorkohlenstoff (112 mL, 1.87 M) gerührt und auf 50 °C erwärmt. Über 90 Minuten wurde 2-Methoxypropen (15.1 g, 209 mmol, 1.0 Äq.) bei 50 °C zugetropft. Anschließend wurde 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 5 °C abgekühlt und das entstandene Succinimid abfiltriert. Das Filtrat wurde mit Natronlauge (2 M, 30 mL) gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die Konzentration von 3-Brom-2-methoxy-1-propen in der Lösung wurde durch NMR-Spektroskopie nach Zugabe einer definierten Menge Cyclohexan als internen Standard bestimmt. Das Produkt wurde als klare Lösung in Tetrachlorkohlenstoff (1.1 M, 148 mmol, 71%) erhalten und unter Lichtausschluss über Kaliumcarbonat bei -20 °C gelagert.

**<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 4.30 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.12 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.62 (s, 3H, OMe) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[67]</sup>

#### 4.2.6 4-(Allyloxy)-5-iod-2-(2-oxopropoxy)benzaldehyd



4-(Allyloxy)-2-hydroxy-5-iodbenzaldehyd (**157**) (5.00 g, 16.4 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (4.55 g, 32.9 mmol, 2.0 Äq.) und Kaliumiodid (0.273 g, 1.64 mmol, 0.10 Äq.) wurden in Dimethylformamid (45 mL, 0.36 M) vorgelegt und unter Rühren eine Lösung aus 3-Brom-2-methoxy-1-propen (**158**) in Tetrachlorkohlenstoff (1.1 M, 29.3 mL, 32.9 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben. Das Gemisch wurde 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (10 mL) und Diethylether (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Diethylether (2×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran (20 mL) aufgenommen und nach Zugabe von verdünnter Salzsäure (1 M, 0.25 mL) 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5 mL) und Dichlormethan (10 mL) versetzt, die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan (10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Diethylether (10 mL) aufgenommen, mit *n*-Pentan (40 mL) versetzt und der entstandene

Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde als brauner Feststoff (3.44 g, 9.55 mmol, 58%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Ethylacetat 2:1):  $R_f = 0.15$

**Smp.:** 140-142 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.29$  (s, 1H, CHO), 8.26 (s, 1H, Ar-H), 6.22 (s, 1H, Ar-H), 5.96-6.10 (m, 1H, CH), 5.52 (dd, 1H,  $J = 17.3$  Hz, 1.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.38 (dd, 1H,  $J = 10.6$  Hz, 1.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.64 (d, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 203.8$  (CO), 186.4 (CHO), 162.7 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 161.7 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 139.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 (CH), 120.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 118.6 ( $\text{CH}_2$ ), 96.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 77.5 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 70.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3438$  (w), 3101 (w), 2908 (w), 2865 (w), 2771 (w), 2588 (w), 2325 (w), 2127 (w), 2000 (w), 1942 (w), 1853 (w), 1805 (w), 1731 (m), 1661 (s), 1579 (s), 1483 (m), 1407 (s), 1354 (m), 1314 (s), 1262 (s), 1210 (m), 1172 (s), 1152 (s), 1102 (m), 1067 (m), 1027 (m), 984 (m), 952 (w), 923 (m), 904 (m), 836 (s), 760 (w), 682 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

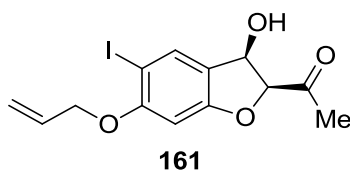
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 360 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 303 (79), 302 (45), 233 (64), 177 (22), 175 (47), 150 (21), 149 (23), 148 (28), 147 (41), 133 (24), 131 (21), 121 (79), 119 (28), 103 (18), 91 (34), 79 (23), 69 (26), 63 (75), 57 (57), 51 (36).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 43.35%, H 3.64%

gefunden: C 43.79%, H 3.67%

**4.2.7 1-((2*S*,3*R*)-6-(Allyloxy)-3-hydroxy-5-iod-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)-ethanon**

4-(Allyloxy)-5-iod-2-(2-oxopropoxy)benzaldehyd (**149**) (1.20 g, 3.32 mmol, 1.0 Äq.) und (*S*)-Prolin (153 mg, 1.33 mmol, 0.40 Äq.) wurden in Dimethylformamid (13 mL, 0.25 M) gelöst. Wasser (60.0 mg, 3.32 mmol, 1.0 eq) wurde zugegeben und bei Raumtemperatur 15 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 5 mL) und Ethylacetat (10 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Ethylacetat (2×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 2×5 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt und als gelber Feststoff (844 mg, 2.34 mmol, 71%, *de* >95%, *ee* >99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Ethylacetat):  $R_f = 0.28$

**Smp.:** 110-112 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.76 (s, 1H, Ar-H), 6.49 (s, 1H, Ar-H), 5.98-6.10 (m, 1H, CH), 5.53 (dd, 1H,  $J$  = 17.3 Hz, 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 5.48 (d, 2H,  $J$  = 6.6 Hz, CHOH), 5.34 (dd, 1H,  $J$  = 10.6 Hz, 1.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.98 (d, 1H,  $J$  = 6.6 Hz, CHOC), 4.58-4.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 205.4 (CO), 161.4 (CO<sub>Ar</sub>), 159.4 (CO<sub>Ar</sub>), 135.5 (CH<sub>Ar</sub>), 132.0 (CH), 121.1 (C<sub>Ar</sub>), 118.0 (CH<sub>2</sub>), 96.1 (CH<sub>Ar</sub>), 91.3 (CHOC), 76.2 (C<sub>Ar</sub>), 72.2 (CHOH), 69.9 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.



**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3330 (m), 3224 (w), 3068 (w), 2988 (w), 2927 (w), 2868 (w), 2704 (w), 2324 (w), 2184 (w), 2112 (w), 2003 (w), 1890 (w), 1722 (s), 1674 (w), 1613 (m), 1585 (m), 1547 (w), 1478 (s), 1449 (m), 1404 (s), 1368 (m), 1322 (m), 1286 (s), 1263 (s), 1207 (m), 1172 (m), 1131 (s), 1061 (m), 1025 (s), 997 (s), 939 (s), 895 (m), 863 (w), 834 (m), 799 (w), 772 (w), 734 (w), 667 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 360 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 303 (15), 259 (36), 231 (38), 219 (12), 191 (14), 175 (12), 150 (25), 121 (15), 63 (17).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 43.35%, H 3.64%

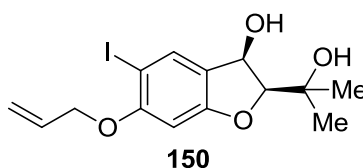
gefunden: C 43.54%, H 3.53%

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t$  = 16.31 min, 18.66 min (Säule: Daicel AD.M, *n*-Heptan:EtOH = 9:1, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = -79.2$  ( $c = 1.0$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.2.8 (2*S*,3*R*)-6-(Allyloxy)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-iod-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol



In Anlehnung an eine Vorschrift von Knochel<sup>[68]</sup> wurde eine  $\text{LaCl}_3(\text{LiCl})_2$ -Lösung (0.51 M in THF, 0.749 mL, 0.382 mmol, 1.05 Äq.) unter absoluten Bedingungen in THF (1.64 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von 1-((2*S*,3*R*)-6-(Allyloxy)-3-hydroxy-5-iod-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)ethanon (**161**) (131 mg, 0.364 mmol, 1.0 Äq.) wurde die Reaktionslösung eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf 0 °C abgekühlt

und Methylmagnesiumchlorid (22 Gew.% in THF, 0.282 mL, 0.837 mmol, 2.30 Äq.) langsam zugetropft. Nach 20 Minuten wurden wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 0.5 mL), Diethylether (1 mL) und wässrige Natrium-EDTA-Lösung (5%ig, 1 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (2×2 mL), die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 3:2) aufgereinigt und als farbloses Öl (112 mg, 1.12 mmol, 82%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 2:3):  $R_f = 0.30$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.70$  (s, 1H, Ar-H),  $6.42$  (s, 1H, Ar-H),  $5.96\text{--}6.07$  (m, 1H, CH),  $5.50$  (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $17.3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $5.30$  (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz,  $10.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $5.22$  (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, CHOC),  $4.54$  (d, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $4.21$  (d, 1H,  $J = 6.2$  Hz, CHOH),  $1.52$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.46$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 161.2$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $158.8$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $135.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $132.2$  (CH),  $124.3$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $117.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $96.0$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $90.4$  (CHOC),  $75.5$  ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ),  $72.6$  ( $\text{C}_{\text{qOH}}$ ),  $72.3$  (CHOH),  $69.8$  ( $\text{CH}_2$ ),  $28.2$  ( $\text{CH}_3$ ),  $25.7$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3209$  (m),  $2983$  (w),  $2933$  (w),  $2866$  (w),  $2718$  (w),  $2429$  (w),  $2052$  (w),  $1984$  (w),  $1651$  (w),  $1612$  (m),  $1584$  (m),  $1471$  (m),  $1414$  (m),  $1372$  (w),  $1330$  (w),  $1283$  (m),  $1144$  (s),  $1058$  (m),  $1012$  (s),  $933$  (m),  $895$  (w),  $864$  (w),  $817$  (m),  $790$  (w),  $758$  (w),  $729$  (w),  $668$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $376$  ( $[\text{M}]^+$ , 100),  $300$  (72),  $259$  (78),  $173$  (23),  $145$  (13),  $59$  (76).

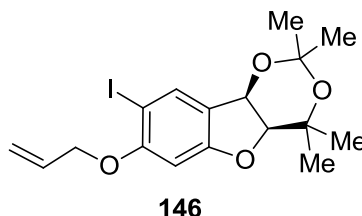
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 44.70%, H 4.55%

gefunden: C 44.42%, H 4.48%

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = +36.3$  ( $c = 1.0$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.2.9 (4a*S*,9b*R*)-7-(Allyloxy)-8-iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]-dioxino-[5,4-*b*]benzofuran



(2*S*,3*R*)-6-(Allyloxy)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-iod-2,3-dihydrobenzofuran-3-ol (**150**) (488 mg, 1.30 mmol, 1.0 Äq.), Dimethoxypropan (135 mg, 13.0 mmol, 10.0 Äq.) und Pyridinium-*para*-toluolsulfonat (32.6 mg, 0.13 mmol, 0.10 Äq.) wurden in Aceton (20 mL, 0.07 M) gelöst und bei einer Temperatur von 50 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (59.3 mg, 0.410 mmol, 0.20 Äq.) zugegeben und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 20:1) als farbloses Öl (286 mg, 0.687 mmol, 53%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.35$

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.70$  (s, 1H, Ar-H), 6.36 (s, 1H, Ar-H), 5.96-6.08 (m, 1H, CH), 5.50 (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 17.1 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 5.42 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 5.30 (dd, 1H,  $J = 1.2$  Hz, 10.6 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.54 (d, 2H,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 162.2$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 159.0 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 135.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 (CH), 120.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.8 ( $\text{CH}_2$ ), 99.7 ( $\text{COO}$ ), 95.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 86.2 (CHOC), 75.0 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{\text{qOC}}$ ), 70.5 (CHOC), 69.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3919 (w), 3555 (m), 3367 (m), 3085 (w), 2983 (s), 2928 (s), 2563 (w), 2431 (w), 2353 (w), 1861 (w), 1779 (w), 1594 (s), 1470 (s), 1418 (s), 1375 (s), 1327 (m), 1287 (s), 1228 (s), 1186 (s), 1142 (s), 1069 (m), 1017 (s), 932 (m), 889 (w), 826 (m), 729 (w), 674 (w), 613 (w), 571 (w), 482 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 416 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 341 (33), 259 (44), 113 (30), 60 (18).

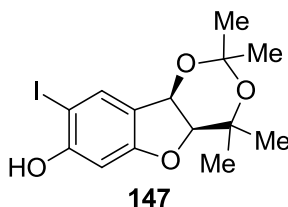
**HRMS:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{IO}_4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 

berechnet: 439.03767

gefunden: 439.03766

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +37.1$  ( $c = 1.7$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.2.10 (4a*S*,9b*R*)-8-Iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]-benzo-furan-7-ol



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[69]</sup> wurde (4a*R*,9b*R*)-7-(Allyloxy)-8-iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino-[5,4]benzofuran (**146**) (100 mg, 0.240 mmol, 1.0 Äq.) unter absoluten Bedingungen in Methanol (2.0 mL, 0.1 M) gelöst. Nach Zugabe von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (2.78 mg, 0.002 mmol, 0.01 Äq.) wurde die Lösung für 5 Minuten gerührt. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (100 mg, 0.720 mmol, 3.0 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch für weitere 48 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, Wasser (1 mL) und DCM (1 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit DCM (3×1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 8:2) wurde das Produkt als gelbes Öl (68.0 mg, 0.181 mmol, 76%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.42$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.60$  (s, 1H, Ar-H),  $6.53$  (s, 1H, Ar-H),  $5.43$  (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CH),  $4.49$  (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CH),  $1.44$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.43$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.39$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.36$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 162.7$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $156.6$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $134.5$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $121.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $99.8$  ( $\text{COO}$ ),  $97.2$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $86.3$  ( $\text{CHOC}$ ),  $74.5$  ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ),  $72.5$  ( $\text{C}_q\text{OC}$ ),  $70.3$  ( $\text{CHOC}$ ),  $29.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $29.8$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.4$  ( $\text{CH}_3$ ),  $23.5$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3778$  (w),  $3242$  (m),  $2979$  (s),  $2933$  (s),  $2601$  (w),  $2438$  (w),  $2245$  (w),  $1958$  (w),  $1721$  (w),  $1610$  (s),  $1475$  (s),  $1440$  (s),  $1377$  (s),  $1291$  (m),  $1227$  (s),  $1187$  (s),  $1140$  (s),  $1074$  (m),  $1015$  (s),  $915$  (m),  $838$  (m),  $733$  (m),  $651$  (m),  $565$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $376$  ( $[\text{M}]^+$ , 43),  $301$  (34),  $260$  (100),  $134$  (16),  $59$  (20).

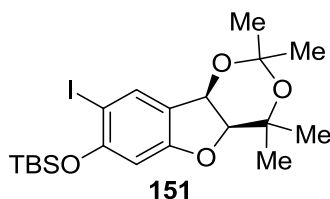
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 44.70%, H 4.55%

gefunden: C 44.63%, H 4.80%

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +57.7$  ( $c = 1.7$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.2.11 *tert*-Butyl(((4a*S*,9b*R*)-8-iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]benzofuran-7-yl)oxy)dimethylsilan



*tert*-Butyldimethylsilylchlorid (118 mg, 0.782 mmol, 3.0 Äq.) und DBU (178 mg, 1.17 mmol, 4.50 Äq.) wurden bei Raumtemperatur in DCM (0.521 mL, 0.5 M) gelöst. Nach Zugabe von (4a*R*,9b*R*)-8-Iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]benzo-furan-7-ol (**147**) (98.0 mg, 0.261 mmol, 1.0 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 20 h gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 0.5 mL) und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 0.5 mL) gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 30:1) aufgereinigt und das Produkt als farbloser Feststoff (116 mg, 0.237 mmol, 91%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.56$

**Smp.:** 91-94 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.69$  (s, 1H, Ar-H), 6.37 (s, 1H, Ar-H), 5.42 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 4.46 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $t\text{BuTBS}$ ), 0.28 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3\text{TBS}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 162.0$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 157.0 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 100.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 99.8 ( $\text{COO}$ ), 86.2 (CHOC), 79.3 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 72.5 ( $\text{C}_{\text{qOC}}$ ), 70.4 (CHOC), 29.9 ( $\text{C}_{\text{TBS}}$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $3 \times \text{C}_{t\text{-Bu}}$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 18.4 ( $\text{CH}_3$ ), -4.1 ( $2 \times \text{CH}_3\text{TBS}$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3192 (w), 2932 (m), 2860 (m), 2296 (w), 2182 (w), 2095 (w), 1934 (w), 1726 (w), 1609 (m), 1579 (m), 1470 (s), 1412 (m), 1372 (m), 1333 (m), 1299 (m), 1251 (m), 1226 (m), 1184 (s), 1141 (s), 1069 (m), 1006 (m), 976 (s), 939 (m), 873 (s), 837 (s), 779 (s), 720 (m), 673 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 490.2 ( $[\text{M}]^+$ , 23), 433.1 (100), 317.0 (15), 231.1 (18), 190.1 (34).

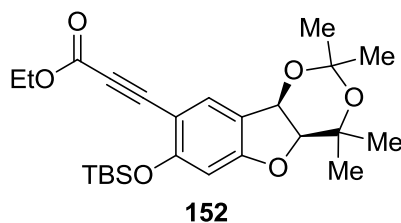
**HRMS:**  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{IO}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 

berechnet: 513.09285

gefunden: 513.09198

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +45.6$  ( $c = 1.0$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.2.12 3-((4a*S*,9b*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]benzofuran-8-yl)propionsäureethylester**



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[72]</sup> wurden *tert*-Butyl(((4a*R*,9b*R*)-8-iod-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino-[5,4-*b*]benzofuran-7-yl)oxy)dimethylsilan (**151**) (96.0 mg, 0.196 mmol, 1.0 Äq.) und 3,3,3-Triethoxy-1-propin (**142**) (50 Gew.%, 83.0 mg, 0.242 mmol, 1.24 Äq.) unter absoluten Bedingungen in einem Gemisch aus THF und Triethylamin (1:1, 796 mL, 0.25 M) gelöst und mittels FPT entgast. Kupfer(I)iodid (3.73 mg, 0.020 mmol, 0.10 Äq.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium (11.3 mg, 0.010 mmol, 0.05 Äq.) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 h bei einer Temperatur von 70 °C gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter

Ammoniumchlorid-Lösung (in H<sub>2</sub>O, 1 mL) gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in THF (2 mL) gelöst, PPTS (2 mg, 0.012 mmol, 0.6 Äq.) zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat (5% in H<sub>2</sub>O, 1 mL) gewaschen, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 20:1) als gelbes Öl (72.0 mg, 0.156 mmol, 80%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.39$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.52$  (s, 1H, Ar-H),  $6.33$  (s, 1H, Ar-H),  $5.46$  (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC),  $4.50$  (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC),  $4.25$  (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OEt),  $1.44$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.41$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.37$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.33$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>),  $1.31$  (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>OEt),  $1.03$  (s, 9H, <sup>*t*</sup>BuTBS),  $0.26$  (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>TBS) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 163.8$  (CO<sub>Ar</sub>),  $161.5$  (CO<sub>Ar</sub>),  $132.3$  (CH<sub>Ar</sub>),  $119.9$  (CO),  $105.2$  (C<sub>Ar</sub>),  $101.7$  (CH<sub>Ar</sub>),  $99.8$  (COO),  $86.5$  (CHOC),  $84.9$  (C<sub>Ar</sub>),  $83.7$  (CH<sub>2</sub>),  $76.4$  (C<sub>Alkin</sub>),  $75.7$  (C<sub>Alkin</sub>),  $72.3$  (CHOC),  $61.5$  (C<sub>q</sub>OC),  $29.7$  (2×CH<sub>3</sub>),  $26.6$  (CH<sub>3</sub>),  $25.6$  (3×CH<sub>3</sub><sup>*t*</sup>-Bu),  $23.7$  (CH<sub>3</sub>),  $18.2$  (C<sup>*t*</sup>-Bu),  $14.1$  (CH<sub>3</sub>),  $-4.4$  (2×CH<sub>3</sub>TBS) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3397$  (w),  $3200$  (w),  $2936$  (s),  $2860$  (m),  $2647$  (w),  $2464$  (w),  $2211$  (s),  $1707$  (s),  $1620$  (s),  $1582$  (m),  $1484$  (s),  $1443$  (m),  $1370$  (s),  $1308$  (m),  $1231$  (s),  $1115$  (s),  $1071$  (w),  $1007$  (m),  $977$  (m),  $940$  (w),  $882$  (m),  $844$  (s),  $785$  (m),  $754$  (m),  $710$  (w),  $673$  (w),  $589$  (w),  $540$  (w),  $490$  (w),  $456$  (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

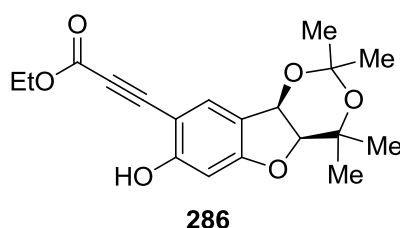
$m/z$  (%) =  $460.2$  ([M]<sup>+</sup>, 13),  $403.1$  (100),  $359.0$  (22),  $301.0$  (11),  $273.0$  (10),  $246.9$  (14),  $215.0$  (12),  $113.0$  (10),  $59.1$  (11).



**Elementaranalyse:**

berechnet: C 65.19%, H 7.88%

gefunden: C 65.34%, H 7.70%

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = +16.0$  ( $c = 0.8$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )**4.2.13 3-((4a*S*,9b*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]benzofuran-8-yl)propionsäureethylester**

3-((4a*R*,9b*R*)-7-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]dioxino[5,4-*b*]benzofuran-8-yl)propionsäureethylester (**152**) (179 mg, 0.389 mmol, 1.0 Äq.) und Tetrabutylammoniumfluorid (1 M Lösung in THF, 0.777 mL, 0.777 mmol, 2.0 Äq.) wurden in THF (1.94 mL, 0.2 M) gelöst und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (in  $\text{H}_2\text{O}$ , 1 mL) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) aufgetrennt und das Produkt als gelber Feststoff (108 mg, 0.312 mmol, 80%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.33$  **$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.48$  (s, 1H, Ar-H), 6.40 (s, 1H, Ar-H), 5.40 (d, 1H  $J = 7.3$  Hz, CHOC), 4.49 (d, 1H,  $J = 7.3$  Hz, CHOC), 4.28 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OEt}$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.34 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_3\text{OEt}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 163.8 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 161.5 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 119.9 ( $\text{CO}$ ), 105.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 101.7 ( $\text{COO}$ ), 99.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 97.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 86.5 ( $\text{CHOC}$ ), 72.4 ( $\text{C}_{\text{Alkin}}$ ), 70.0 ( $\text{C}_{\text{Alkin}}$ ), 62.0 ( $\text{CHOC}$ ), 53.0 ( $\text{C}_q\text{OC}$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3242 (m), 2982 (m), 2935 (m), 2193 (s), 1700 (m), 1656 (m), 1616 (s), 1495 (m), 1454 (w), 1373 (m), 1272 (m), 1211 (s), 1185 (s), 1107 (s), 1068 (m), 999 (s), 970 (s), 938 (w), 892 (w), 836 (s), 750 (m), 708 (w), 667 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 346 ( $[\text{M}]^+$ , 19), 271 (16), 230 (21), 184 (100), 133 (24), 59 (30).

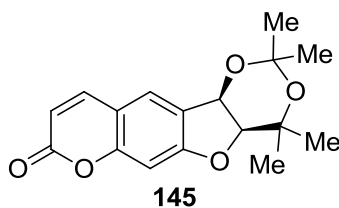
**HRMS:**  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 347.14891

gefunden: 347.14893

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{23} = +23.1$  ( $c = 0.8$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

## 4.2.14 (4a*S*,11b*R*)-2,2,4,4-Tetramethyl-4,4a-dihydro-[1,3]dioxino[4',5':4,5]furo-[3,2-*g*]chromen-8(11b*H*)-on



3-((4a*S*,9b*R*)-7-Hydroxy-2,2,4,4-tetramethyl-4a,9b-dihydro-4*H*-[1,3]-dioxino[5,4-*b*]benzofuran-8-yl)propionsäureethylester (**286**) (50.0 mg, 0.144 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethylacetat (2.06 mL, 0.07 M) gelöst und die Lösung mittels FPT entgast. Unter Argon-Gegenstrom wurde der Katalysator (5% Pd/ $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ , 15 mg) zugegeben und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurde eine Wasserstoffatmosphäre (1 atm) erzeugt und 48 Stunden bei 30 °C

gerührt. Der Katalysator wurde über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 2:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (40 mg, 0.132 mmol, 92%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.33$

**Smp.:** 150-152 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.63$  (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, CH), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 6.79 (s, 1H, Ar-H), 6.24 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, CH), 5.54 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 4.59 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, CHOC), 1.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 163.8$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 161.1 (CO), 157.2 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 143.8 (CH), 125.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 113.4 (CH), 112.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 100.1 (COO), 98.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 86.8 (CHOC), 72.6 (CHOC), 70.1 ( $\text{C}_{\text{qOC}}$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 29.9 ( $\text{CH}_3$ ), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3090$  (w), 2981 (m), 2936 (m), 2068 (w), 1712 (s), 1621 (s), 1568 (s), 1483 (m), 1379 (s), 1324 (w), 1253 (s), 1187 (s), 1121 (s), 1003 (s), 906 (m), 835 (s), 730 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 302 ( $[\text{M}]^+$ , 32), 222 (34), 186 (100), 158 (23).

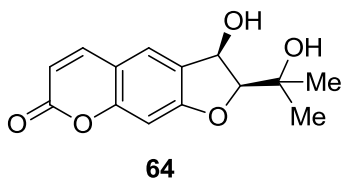
**HRMS:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

berechnet: 325.10464

gefunden: 325.10449

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -13.1$  ( $c = 0.8$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.2.15 (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-(2-hydroxypropan-2-yl)-2*H*-furo[3,2-*g*]chromen-7(3*H*)-on



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[73]</sup> wurden (4*aS*,11*bR*)-2,2,4,4-Tetramethyl-4,4*a*-dihydro-[1,3]dioxino[4',5':4,5]furo[3,2-*g*]chromen-8(11*bH*)-on (**145**) (21.0 mg, 0.069 mmol, 1.0 Äq.), Indium(III)chlorid (46.1 mg, 0.21 mmol, 3.0 Äq.) und Wasser (5.0 mg, 0.28 mmol, 4.0 Äq.) in Acetonitril (1.04 mL, 0.07 M) gelöst und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Nach Zugabe von Wasser (2 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×2 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1, dann Ethylacetat) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (17.0 mg, 0.023 mmol, 93%) erhalten.

**DC** (Ethylacetat):  $R_f = 0.50$

**Smp.:** 162-164 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.66 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz, CH), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 6.84 (s, 1H, Ar-H), 6.27 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz, CH), 5.36 (d, 1H,  $J$  = 6.2 Hz, CHOH), 4.37 (d, 1H,  $J$  = 6.2 Hz, CHOC), 1.60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.55 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 162.4 (CO<sub>Ar</sub>), 161.0 (CO), 156.7 (CO<sub>Ar</sub>), 143.7 (CH), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 124.8 (CH<sub>Ar</sub>), 113.6 (C<sub>Ar</sub>), 112.9 (CH), 99.0 (CH<sub>Ar</sub>), 90.5 (CHOC), 73.0 (CHOH), 71.8 (COH), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3434 (s), 2921 (s), 2853 (s), 1712 (m), 1579 (s), 1547 (s), 1462 (s), 1384 (s), 1112 (m), 530 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

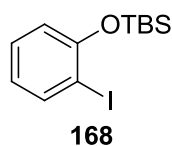
$m/z$  (%) = 262 ( $[\text{M}]^+$ , 21), 186 (100), 158 (33), 59 (34).

**HRMS:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ 

berechnet: 263.09140

gefunden: 263.09119

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +40.2^\circ$  ( $c = 0.5$  g/dl,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.3 Versuche zur Cumarin-Synthese****4.3.1 Schützung des Phenols****4.3.1.1 *tert*-Butyl(2-iodphenoxy)dimethylsilan**

Zu einer Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (452 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) und DBU (685 mg, 4.50 mmol, 4.5 Äq.) in DCM (2 mL, 0.5 M) wurde 2-Iodphenol (220 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 1 mL) und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 1 mL) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan) wurde das Produkt als gelbe Flüssigkeit (320 mg, 0.960 mmol, 96%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan):  $R_f = 0.54$

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.76 (dd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, 1.7 Hz, Ar-H), 7.20 (ddd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, 7.3 Hz, 1.7 Hz, Ar-H), 6.83 (dd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, 1.5 Hz, Ar-H), 6.68 (ddd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, 7.3 Hz, 1.4 Hz, Ar-H), 1.07 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub>), 0.28 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 155.2 (C=O<sub>SiAr</sub>), 139.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.2 (CH<sub>Ar</sub>), 122.7 (CH<sub>Ar</sub>), 118.5 (CH<sub>Ar</sub>), 90.5 (C<sub>IAr</sub>), 25.8 (3×CH<sub>3t-Bu</sub>), 18.4 (CSi<sub>t-Bu</sub>), -4.0 (2×CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3884 (w), 3781 (w), 3728 (w), 3438 (s), 3069 (w), 2925 (s), 2856 (s), 2417 (w), 2273 (w), 1785 (w), 1629 (m), 1579 (m), 1466 (s), 1384 (s), 1265 (s), 1029 (s), 916 (s), 831 (s), 783 (s), 669 (w), 603 (w), 524 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

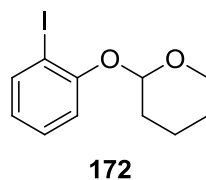
$m/z$  (%) = 334 ([M]<sup>+</sup>, 22), 277 (100), 185 (11), 150 (45), 135 (11).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 375 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 2), 363 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 15), 335 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 319 (38), 277 (40).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[87]</sup>

**4.3.1.2 2-(2-Iodphenoxy)tetrahydro-2H-pyran**



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus 2-Iodphenol (220 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (1.17 mg, 0.005 mmol, 0.005 Äq.) in DCM (2.5 mL, 0.4 M) tropfenweise 3,4-Dihydro-2H-pyran (181 µL, 168 mg, 2.0 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser

(7 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 19:1) als farbloses Öl (288 mg, 0.947 mmol, 95%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 19:1):  $R_f = 0.53$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.77$  (dd, 1H,  $J = 7.7$  Hz, 1.6 Hz, Ar-H),  $7.27$  (td, 1H,  $J = 8.3$  Hz, 1.6 Hz, Ar-H),  $7.08$  (dd, 1H,  $J = 8.3$  Hz, 1.4 Hz, Ar-H),  $6.73$  (td, 1H,  $J = 7.7$  Hz, 1.4 Hz, Ar-H),  $5.54$  (t, 1H,  $J = 2.9$  Hz, CH),  $3.88$  (td, 1H,  $J = 11.1$  Hz, 2.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $3.60$  (ddd, 1H,  $J = 6.6$  Hz, 5.8 Hz, 3.0 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.25-1.48 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 155.5$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 139.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 96.5 ( $\text{CH}_{\text{THP}}$ ), 87.4 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 61.7 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 30.2 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 25.2 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 18.3 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3425$  (w), 3062 (w), 2943 (s), 2873 (m), 2737 (w), 2476 (w), 2073 (w), 1919 (w), 1769 (w), 1579 (m), 1467 (s), 1356 (m), 1277 (s), 1240 (s), 1199 (m), 1118 (s), 1025 (s), 958 (s), 918 (s), 872 (m), 813 (m), 750 (s), 689 (w), 647 (w), 616 (w), 549 (w), 491 (w), 458 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

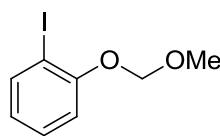
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 304 ( $[\text{M}]^+$ , 7), 85 (100), 68 (20), 58 (17).

**HRMS:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{INa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Berechnet: 326.9852

Gefunden: 326.9856

**4.3.1.3 1-Iod-2-(methoxymethoxy)benzol****287**

Nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus Iodphenol (1.10 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.30 g, 7.50 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (0.604 g, 7.50 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (20 mL) und Diethylether (20 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als gelbes Öl (928 mg, 3.50 mmol, 70%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.47$

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.78$  (dd, 1H,  $J = 1.5$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 7.28 (m, 1H, Ar-H), 7.07 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 8.3 Hz, Ar-H), 6.76 (td, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 7.5 Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 5.24 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 156.0$  (CO<sub>Ar</sub>), 139.5 (CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (CH<sub>Ar</sub>), 123.7 (CH<sub>Ar</sub>), 114.9 (CH<sub>Ar</sub>), 94.9 (CH<sub>2</sub>), 87.2 (CI<sub>Ar</sub>), 56.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

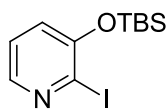
$\tilde{\nu} = 2954$  (s), 1881 (w), 1741 (w), 1591 (w), 1487 (m), 1392 (m), 1229 (s), 1149 (s), 1974 (s), 997 (s), 925 (m), 818 (m), 751 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 264 ([M]<sup>+</sup>, 43), 233 (5), 182 (4), 151 (6), 121 (6).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[89]</sup>



**4.3.1.4 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-iodpyridin****169**

Zu einer Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (452 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) und DBU (685 mg, 4.50 mmol, 4.5 Äq.) in DCM (2 mL, 0.5 M) wurde 2-Iodpyridin-3-ol (221 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 1 mL) und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 1 mL) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 19:1) wurde das Produkt als gelblicher Feststoff (284 mg, 0.928 mmol, 85%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 19:1):  $R_f = 0.19$

**Smp.:** 176-177 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.99$  (dd, 1H,  $J = 4.5$  Hz, 1.6 Hz, Ar-H), 7.11 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz, 4.5 Hz, Ar-H), 7.00 (dd, 1H,  $J = 8.0$  Hz, 1.6 Hz, Ar-H), 1.07 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 0.29 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 152.7$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 143.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.0 ( $\text{CI}_{\text{Ar}}$ ), 25.7 ( $3 \times \text{CH}_{3t\text{-Bu}}$ ), 18.2 ( $\text{CSi}_{\text{Ar}}$ ), -4.1 ( $2 \times \text{CSiMe}$ ) ppm.

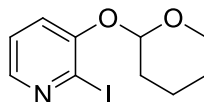
**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3931$  (w), 3783 (w), 3441 (s), 3053 (w), 2931 (s), 2860 (s), 2715 (w), 2431 (w), 2181 (w), 2027 (w), 1913 (w), 1629 (m), 1556 (m), 1447 (s), 1392 (s), 1290 (s), 1190 (m), 1047 (s), 900 (m), 798 (s), 725 (m), 673 (w), 624 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 278 ( $[M-tBu]^+$ , 19), 185 (9), 150 (100).

#### 4.3.1.5 2-Iod-3-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)pyridine



**173**

Nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus 2-Iodpyridin-1-ol (1.00 g, 4.52 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (5.27 mg, 0.023 mmol, 0.005 Äq.) in DCM (11.3 mL, 0.4 M) tropfenweise 3,4-Dihydro-2H-pyran (819  $\mu$ L, 761 mg, 9.05 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und anschließend 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Calciumchlorid getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 4:1) als farbloser Feststoff (1.03 g, 3.37 mmol, 75%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.50

**Smp.:** 81-83 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 7.98 (dd, 1H,  $J$  = 4.6 Hz, 1.6 Hz, Ar-H), 7.23 (dd, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, 1.6 Hz, Ar-H), 7.12 (dd, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, 4.6 Hz, Ar-H), 5.51 (s, 1H, CH), 3.80-3.71 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.60-3.55 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.03-1.50 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 152.7 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 143.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 112.7 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 96.8 ( $\text{CH}_{\text{THP}}$ ), 61.7 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 29.1 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 25.0 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ), 18.0 ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3053 (w), 2936 (s), 2875 (m), 2666 (w), 2522 (w), 2332 (w), 2101 (w), 1908 (w), 1727 (w), 1554 (m), 1442 (s), 1399 (s), 1353 (m), 1264 (s), 1191 (s), 1114 (s), 1032 (s), 941 (m), 901 (s), 802 (s), 727 (m), 692 (m), 662 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 41), 222 (93), 192 (11), 85 (100).

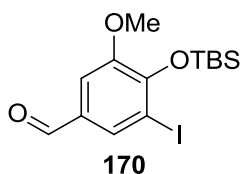
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 306 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 250 (15), 222 (92), 127 (14), 85 (32).

**HRMS:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{NI}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ :

Berechnet: 305.9986

Gefunden: 305.9986

**4.3.1.6 4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-iod-5-methoxybenzaldehyd**

Zu einer Lösung von *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (452 mg, 3.00 mmol, 3.0 Äq.) und DBU (685 mg, 4.50 mmol, 4.5 Äq.) in DCM (2 mL, 0.5 M) wurde 4-Hydroxy-3-iod-5-methoxybenzaldehyd (278 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 1 mL) und wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 1 mL) gewaschen, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan mit 4% Diethylether) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (250 mg, 0.636 mmol, 64%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.59

**Smp.:** 159-160 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 9.74 (s, 1H, CHO), 7.82 (s, 1H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, Ar-H), 3.84 (s, 3H, OMe), 1.04 (9H, 3×CH<sub>3</sub>), 0.25 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 189.5 (CHO), 151.3 (COMe<sub>Ar</sub>), 149.8 (COSi<sub>Ar</sub>), 136.0 (CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (CH<sub>Ar</sub>), 109.6 (CH<sub>Ar</sub>), 89.7 (Cl<sub>Ar</sub>), 55.1 (OMe), 26.0 (3×CH<sub>3</sub><sub>*t*-Bu</sub>), 19.1 (CSi<sub>*t*-Bu</sub>), -3.3 (2×CH<sub>3</sub>Si) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3886 (w), 3781 (w), 3728 (w), 3439 (s), 2923 (s), 2855 (s), 2727 (w), 2597 (w), 2422 (w), 2317 (w), 2083 (w), 1790 (w), 1691 (s), 1576 (m), 1466 (s), 1385 (s), 1286 (s), 1139 (s), 1043 (s), 900 (m), 836 (m), 788 (m), 717 (m), 600 (w), 547 (w), 486 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 393 ([M]<sup>+</sup>, 1), 377 (4), 335 (100), 320 (81).

**MS** (CI, Methan):

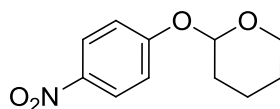
$m/z$  (%) = 421 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 15), 393 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 377 (15), 335 (18), 279 (24).

**HRMS:** C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>ISi [M+H]<sup>+</sup>

Berechnet: 393.0377

Gefunden: 393.0382

### 4.3.1.7 2-(4-Nitrophenoxy)tetrahydro-2H-pyran



174

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung von 4-Nitrophenol (2.00 g, 14.4 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid

(0.034 g, 0.144 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (29 mL, 0.5 M) 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (2.62 mL, 2.42 g, 28.8 mmol, 2.0 Äq.) langsam zugetropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 19:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (2.79 g, 12.5 mmol, 87%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.63$

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.14\text{--}8.22$  (m, 2H, Ar-H), 7.10-7.15 (m, 2H, Ar-H), 5.51 (s, 1H, CH), 3.76-3.87 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ), 3.60-3.68 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ), 1.50-2.08 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 162.2$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 150.0 ( $\text{CNO}_{2\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.2 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 96.4 ( $\text{CH}_{\text{THP}}$ ), 62.1 ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ), 29.9 ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ), 24.9 ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ), 18.3 ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3447$  (w), 3112 (m), 3084 (m), 2946 (s), 2871 (s), 2450 (w), 1913 (w), 1763 (w), 1597 (s), 1509 (s), 1452 (m), 1342 (s), 1252 (s), 1178 (s), 1114 (s), 1032 (s), 953 (s), 915 (s), 852 (s), 802 (m), 752 (m), 691 (m), 656 (m), 570 (w), 500 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

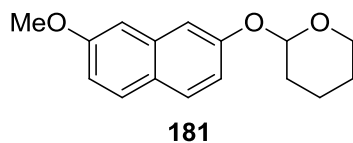
$m/z$  (%) = 224 ( $[\text{M}]^+$ , 4), 140 (6), 85 (100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 59.19%, H 5.87%, N 6.27%

gefunden: C 59.27%, H 5.82%, N 6.17%

## 4.3.1.8 2-((7-Methoxynaphthalen-2-yl)oxy)tetrahydro-2H-pyran



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus 7-Methoxynaphthalen-2-ol (2.00 g, 11.5 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.034 g, 0.145 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (29 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.08 mL, 1.94 g, 23.0 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 19:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (2.91 g, 11.3 mmol, 98%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.69$

**Smp.:** 74-75 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.71$ -7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.35 (s, 1H, Ar-H), 7.13-6.90 (m, 3H, Ar-H), 5.58 (t, 1H,  $J = 3.1$  Hz, CH<sub>THP</sub>) 4.00-3.90 (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>), 3.89 (s, 3H, OMe), 3.73-3.60 (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>), 2.20-1.45 (m, 6H, CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 158.0$  (C<sub>Ar</sub>), 155.5 (C<sub>Ar</sub>), 135.8 (C<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH), 129.0 (CH), 124.8 (C<sub>Ar</sub>), 116.6 (CH<sub>Ar</sub>), 116.5 (CH<sub>Ar</sub>), 109.7 (CH<sub>Ar</sub>), 105.3 (CH<sub>Ar</sub>), 96.4 (CH<sub>THP</sub>), 62.0 (CH<sub>2THP</sub>), 55.2 (CH<sub>3OMe</sub>), 30.4 (CH<sub>2THP</sub>), 25.3 (CH<sub>2THP</sub>), 18.7 (CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3438$  (m), 3059 (m), 2944 (s), 2870 (m), 2734 (w), 2599 (w), 2424 (w), 2171 (w), 2057 (w), 1913 (w), 1740 (w), 1628 (s), 1514 (m), 1462 (m), 1386 (m), 1257 (s), 1213 (s), 1113 (m), 1033 (s), 962 (s), 912 (m), 871 (m), 830 (m), 754 (w), 711 (w), 627 (w), 532 (w), 470 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 258 ( $[M]^+$ , 36), 174 (100), 145 (11), 131 (10), 102 (7), 85 (13).

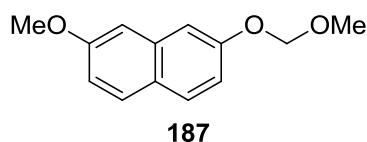
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 287 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 8), 259 ( $[M+H]^+$ , 93), 203 (49), 175 (100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 74.39%, H 7.02%

gefunden: C 74.24%, H 7.11%

**4.2.1.9 2-Methoxy-7-(methoxymethoxy)naphthol**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 2-Methoxy-7-naphthol (0.61 g, 3.5 mmol, 1.0 Äq.) in THF (5.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.13 g, 5.3 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (0.28 g, 5.3 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (10 mL) und Diethylether (10 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farbloses Öl (0.275 g, 1.26 mmol, 36%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f$  = 0.36

 **$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 7.67 (t, 2H,  $J$  = 8.31 Hz, Ar-H), 7.32 (d, 1H,  $J$  = 2.4 Hz, Ar-H), 7.04 (m, 3H, Ar-H), 5.29 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

### **$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 158.1 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 155.6 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 116.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 116.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 109.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 105.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 94.5 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

### **IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2947 (s), 2064 (w), 1995 (w), 1906 (w), 1740 (m), 1628 (s), 1514 (m), 1463 (m), 1376 (s), 1213 (s), 1152 (s), 1078 (m), 1007 (s), 833 (m), 778 (w), 690 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### **MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 218 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 188 (94), 145 (52), 102 (31).

### **MS (CI, Methan):**

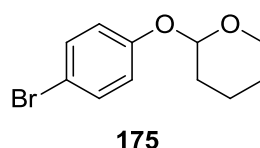
$m/z$  (%) = 247 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 4), 231 (39), 219 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 62), 218 ( $[\text{M}]^+$ , 100) 187 (28).

### **Elementaranalyse:**

berechnet: C 71.54%, H 6.47%

gefunden: C 71.83%, H 6.60%

#### **4.3.1.10 2-(4-Bromophenoxy)tetrahydro-2H-pyran**



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung von 4-Bromphenol (2.00 g, 11.6 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.027 g, 0.116 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (23 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.09 mL, 1.95 g, 23.1 mmol, 2.0 Äq.) getropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3×10 mL), die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter



vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 20:1) als farbloses Öl (2.16 g, 8.37 mmol, 73%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.86$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.37$  (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar-H),  $6.94$  (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar-H),  $5.37$  (t, 1H,  $J = 3.2$  Hz,  $\text{CH}_{\text{THP}}$ ),  $3.87$  (ddd, 1H,  $J = 11.5$  Hz,  $9.6$  Hz,  $3.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $3.59$  (dtd, 1H,  $J = 11.4$  Hz,  $4.2$  Hz,  $1.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $2.14$ - $1.79$  (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $1.79$ - $1.28$  (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{THP}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 156.1$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $132.2$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $118.3$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $113.8$  ( $\text{CBr}_{\text{Ar}}$ ),  $96.5$  ( $\text{CH}_{\text{THP}}$ ),  $62.0$  ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $30.2$  ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $25.1$  ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $18.6$  ( $\text{CH}_2\text{THP}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

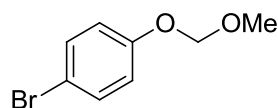
$\tilde{\nu} = 3343$  (w),  $3073$  (w),  $2947$  (m),  $2869$  (m),  $1585$  (m),  $1486$  (s),  $1433$  (w),  $1393$  (w),  $1351$  (m),  $1281$  (m),  $1233$  (s),  $1174$  (m),  $1115$  (s),  $1071$  (m),  $1017$  (s),  $953$  (s),  $911$  (s),  $874$  (m),  $817$  (s),  $695$  (w),  $666$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $258$  ( $[\text{M}]^+$ , 9),  $256$  ( $[\text{M}]^+$ , 9),  $174$  (13),  $172$  (16),  $85$  (100),  $67$  (19),  $57$  (27).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[90]</sup>

#### 4.3.1.11 1-Brom-4-(methoxymethoxy)benzol



**184**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 4-Bromphenol (3.46 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (40.0 mL, 0.5 M)

Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 1.20 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (2.42 g, 30.0 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (80 mL) und Diethylether (80 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (4.09 g, 18.8 mmol, 94%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.50$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.38$  (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar-H),  $6.93$  (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, Ar-H),  $5.14$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.47$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 156.3$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $132.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $118.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $114.2$  ( $\text{CBr}_{\text{Ar}}$ ),  $94.5$  ( $\text{CH}_2$ ),  $56.0$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

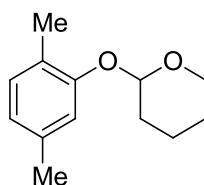
**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3894$  (w),  $3456$  (w),  $2950$  (m),  $2904$  (m),  $2829$  (m),  $2322$  (m),  $2089$  (m),  $1999$  (w),  $1879$  (m),  $1745$  (m),  $1585$  (m),  $1482$  (s),  $1296$  (m),  $1229$  (s),  $1153$  (s),  $1077$  (s),  $990$  (s),  $923$  (m),  $821$  (s),  $704$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $218$  ( $[\text{M}]^+$ , 51),  $216$  ( $[\text{M}]^+$ , 52),  $188$  (8),  $186$  (8),  $173$  (3),  $171$  (4),  $145$  (13),  $143$  (11).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[90]</sup>

**4.3.1.12 2-(2,5-Dimethylphenoxy)tetrahydro-2H-pyran****180**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus 2,5-Dimethylphenol (2.00 g, 16.37 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.038 g, 0.164 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (33 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.96 mL, 2.75 g, 32.7 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 19:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (3.08 g, 15.0 mmol, 91%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.71$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.02$  (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H), 6.90 (s, 1H, Ar-H), 6.71 (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H), 5.08 (s, 1H, CH<sub>THP</sub>), 3.96-3.88 (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>), 3.64-3.58 (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.10-1.56 (m, 6H, CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 154.9$  (CO<sub>Ar</sub>), 136.5 (CMe<sub>Ar</sub>), 130.3 (CH<sub>Ar</sub>), 124.1 (CMe<sub>Ar</sub>), 121.9 (CH<sub>Ar</sub>), 115.0 (CH<sub>Ar</sub>), 96.0 (CH<sub>THP</sub>), 62.0 (CH<sub>2THP</sub>), 30.6 (CH<sub>2THP</sub>), 25.4 (CH<sub>2THP</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>2THP</sub>), 15.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3436$  (m), 2942 (s), 2871 (s), 1615 (m), 1584 (m), 1510 (m), 1452 (m), 1381 (m), 1258 (s), 1202 (m), 1127 (s), 1032 (s), 972 (s), 903 (m), 873 (m), 806 (m), 584 (m) cm<sup>-1</sup>.

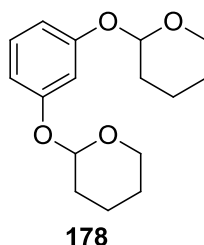
**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 206 ( $[M]^+$ , 8), 122 (100), 107 (22), 85 (55), 57 (24).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 373 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 1), 333 ( $[M+H]^+$ , 4), 289 (4), 248 (18), 207 (71), 169 (58), 122 (43), 85 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[91]</sup>

**4.3.1.13 1,3-Bis((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzol**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus Resorcin (2.00 g, 18.2 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.042 g, 0.182 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (36 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (6.57 mL, 6.11 g, 72.7 mmol, 4.0 Äq.) zugetropft und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 9:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (4.87 g, 17.5 mmol, 96%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.68

 **$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 7.16 (t, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, Ar-H), 6.78 (dd, 1H,  $J$  = 4.1 Hz, 2.2 Hz, Ar-H), 6.69 (dt, 2H,  $J$  = 8.2 Hz, 2.2 Hz, Ar-H), 5.39 (qd, 2H,  $J$  = 6.5 Hz, 3.3 Hz, 2×CH<sub>THP</sub>), 3.92 (ddd, 2H,  $J$  = 11.4 Hz, 9.5 Hz, 3.1 Hz, CH<sub>2THP</sub>), 3.60 (ddd, 2H, 2H,  $J$  = 11.4 Hz, 6.0 Hz, 4.1 Hz, CH<sub>2THP</sub>), 2.11-1.92 (m, 2H, CH<sub>2THP</sub>), 1.90-1.77 (m, 4H, CH<sub>2THP</sub>), 1.76-1.48 (m, 6H, CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 158.2$  ( $2\times\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $129.7$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $109.7$  ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $105.4$  ( $2\times\text{CH}_{\text{THP}}$ ),  $96.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $62.0$  ( $2\times\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $30.7$  ( $2\times\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $25.2$  ( $2\times\text{CH}_2\text{THP}$ ),  $18.8$  ( $2\times\text{CH}_2\text{THP}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3438$  (w),  $2943$ , (s),  $2871$  (m),  $1597$  (s),  $1485$  (s),  $1360$  (m),  $1265$  (m),  $1157$  (s),  $1114$  (s),  $998$  (s),  $902$  (m),  $875$  (m),  $816$  (w),  $769$  (m),  $689$  (m),  $544$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $278$  ( $[\text{M}]^+$ , 22),  $194$  (73),  $110$  (91),  $85$  (100),  $67$  (32),  $57$  (40).

**MS** (CI, Methan):

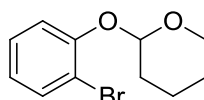
$m/z$  (%) =  $307$  ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 3),  $279$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100),  $195$  (31).

**HRMS:**  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{INa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

berechnet: 427.0377

gefunden: 427.0376

#### 4.3.1.14 2-(2-Bromphenoxy)tetrahydro-2H-pyran



176

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung aus 2-Bromphenol (2.00 g, 11.56 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.027 g, 0.116 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (23 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.09 mL, 1.95 g, 23.1 mmol, 2.0 Äq.) zugetropft und bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 9:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.94 g, 7.52 mmol, 65%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.62$

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.53 (dd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, 1.8 Hz, Ar-H), 7.23 (ddd, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, 7.7 Hz, 1.8 Hz, Ar-H), 7.15 (dd, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, 1.5 Hz, Ar-H), 6.85 (ddd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, 7.7 Hz, 1.5 Hz, Ar-H), 5.51 (t, 1H,  $J$  = 2.9 Hz, CH<sub>THP</sub>), 3.91 (td, 1H,  $J$  = 11.0 Hz, 3.0 Hz, CH<sub>2THP</sub>), 3.60 (ddd, 1H,  $J$  = 6.7 Hz, 5.7 Hz, 3.1 Hz, CH<sub>2THP</sub>), 2.22-1.56 (m, 6H, CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 153.4 (CO<sub>Ar</sub>), 133.2 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 122.7 (CH<sub>Ar</sub>), 116.6 (CH<sub>Ar</sub>), 113.1 (CBr<sub>Ar</sub>), 96.6 (CH<sub>THP</sub>), 61.8 (CH<sub>2THP</sub>), 30.2 (CH<sub>2THP</sub>), 25.2 (CH<sub>2THP</sub>), 18.3 (CH<sub>2THP</sub>) ppm.

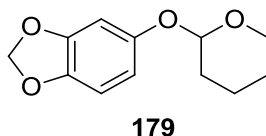
**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3433 (m), 3066 (w), 2945 (s), 2875 (m), 1905 (w), 1584 (m), 1474 (s), 1382 (m), 1277 (m), 1242 (s), 1199 (m), 1118 (s), 1031 (s), 957 (s), 919 (s), 872 (m), 814 (m), 657 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 258 ([M]<sup>+</sup>, 6), 256 ([M]<sup>+</sup>, 6), 174 (7), 172 (8), 145 (7), 143 (7), 85 (100), 67 (27), 57 (36).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[92]</sup>

**4.3.1.15 5-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzo[d][1,3]dioxol**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung von Sesamol (2.00 g, 14.5 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.034 g, 0.145 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (29 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (2.62 mL, 2.44 g, 29.0 mmol, 2.0 Äq.) getropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3×10 mL), über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 9:1) als farbloses Harz (3.07 g, 13.8 mmol, 95%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f = 0.48$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 6.70$  (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, Ar-H),  $6.65$  (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz, Ar-H),  $6.51$  (dd, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $2.5$  Hz, Ar-H),  $5.90$  (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ),  $5.26$  (t, 1H,  $J = 3.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{THP}}$ ),  $3.96$ - $3.90$  (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $3.62$ - $3.56$  (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $2.02$ - $1.92$  (m, 1H,  $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $1.88$ - $1.78$  (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $1.73$ - $1.55$  (m, 3H,  $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 152.3$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $148.0$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $142.3$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $108.8$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $108.0$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $101.1$  ( $\text{OCO}$ ),  $99.9$  ( $\text{CH}_{\text{THP}}$ ),  $97.6$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $62.1$  ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $30.4$  ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $25.2$  ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ),  $18.9$  ( $\text{CH}_{2\text{THP}}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3437$  (w),  $3079$  (w),  $2944$  (s),  $2878$  (s),  $2775$  (w),  $1857$  (w),  $1627$  (m),  $1488$  (s),  $1361$  (m),  $1249$  (m),  $1183$  (s),  $1125$  (m),  $1987$  (m),  $1035$  (s),  $970$  (s),  $905$  (m),  $873$  (w),  $812$  (m),  $536$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

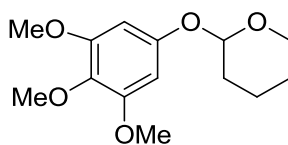
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $222$  ( $[\text{M}]^+$ , 6),  $138$  (100),  $85$  (11).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) =  $251$  ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 2),  $223$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 88),  $222$  ( $[\text{M}]^+$ , 100),  $138$  (28).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[93]</sup>

**4.3.1.16 2-(3,4,5-Trimethoxyphenoxy)tetrahydro-2H-pyran****177**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[74]</sup> wurde zu einer Lösung von 3,4,5-Trimethoxyphenol (2.00 g, 10.9 mmol, 1.0 Äq.) und Zirkoniumtetrachlorid (0.025 g, 0.109 mmol, 0.01 Äq.) in Dichlormethan (22 mL, 0.5 M) langsam 3,4-Dihydro-2H-pyran (1.96 mL, 1.83 g, 21.7 mmol, 2.0 Äq.) getropft und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3×10 mL), die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 4:1) als farbloser Feststoff (2.65 g, 9.89 mmol, 91%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.16$

**Smp.:** 53-55 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 6.33$  (s, 2H, Ar-H),  $5.35$  (t, 1H  $J = 3.2$  Hz, CH<sub>THP</sub>),  $3.95$ - $3.90$  (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>),  $3.82$  (s, 6H, 2×OMe),  $3.78$  (s, 3H, OMe),  $3.64$ - $3.59$ , (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>),  $2.06$ - $1.91$  (m, 1H, CH<sub>2THP</sub>),  $1.89$ - $1.78$  (m, 2H, CH<sub>2THP</sub>),  $1.73$ - $1.55$  (m, 3H, CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 153.8$  (CO<sub>Ar</sub>),  $153.7$  (CO<sub>Ar</sub>),  $153.5$  (CO<sub>Ar</sub>),  $132.9$  (CO<sub>Ar</sub>),  $96.9$  (CH<sub>THP</sub>),  $94.3$  (2×CH<sub>Ar</sub>),  $62.0$  (CH<sub>2THP</sub>),  $61.0$  (CH<sub>3</sub>),  $56.0$  (2×CH<sub>3</sub>),  $30.4$  (CH<sub>2THP</sub>),  $25.3$  (CH<sub>2THP</sub>),  $18.7$  (CH<sub>2THP</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3460$  (w),  $2942$  (s),  $2877$  (m),  $2845$  (m),  $1597$  (s),  $1503$  (s),  $1458$  (s),  $1423$  (s),  $1385$  (m),  $1359$  (m),  $1231$  (s),  $1191$  (s),  $1128$  (s),  $1076$  (w),  $1010$  (s),  $956$  (m),  $905$  (m),  $874$  (m),  $816$  (m),  $780$  (m) cm<sup>-1</sup>.



**MS (EI, 70 eV):**

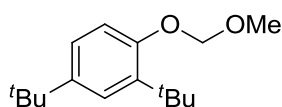
$m/z$  (%) = 268 ( $[M]^+$ , 5), 184 (100), 169 (83), 141 (15), 85 (17).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 297 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 269  $[M+H]^+$ , 57), 269 ( $[M]^+$ , 100), 184 (8).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[94]</sup>

#### 4.3.1.17 2,4-Di-*tert*-butyl-1-(methoxymethoxy)benzol



**186**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 2,4-Di-*tert*-butylphenol (2.06 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.60 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (1.14 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (40 mL) und Diethylether (40 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (2.48 g, 9.90 mmol, 99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 9:1):  $R_f$  = 0.50

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 7.35 (d, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, Ar-H), 7.17 (dd, 1H,  $J$  = 2.5 Hz, 8.5 Hz, Ar-H), 7.05 (d, 1H,  $J$  = 8.5 Hz, Ar-H), 5.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.51 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 9H, *t*Bu), 1.32 (s, 9H, *t*Bu) ppm.

### **<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 153.9 (CO<sub>Ar</sub>), 143.5 (C<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 123.9 (CH<sub>Ar</sub>), 123.5 (CH<sub>Ar</sub>), 113.6 (CH<sub>Ar</sub>), 94.1 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 35.1 (C<sub>*t*</sub>-Bu), 31.6 (3×CH<sub>3</sub><sub>*t*</sub>-Bu), 29.9 (3×CH<sub>3</sub><sub>*t*</sub>-Bu) ppm.

### **IR (ATR):**

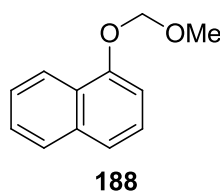
$\tilde{\nu}$  = 2949 (s), 2362 (w), 2168 (w), 1878 (w), 1745 (w), 1601 (w), 1484 (s), 1383 (m), 1221 (s), 1153 (s), 1075 (s), 996 (s), 923 (m), 816 (m), 710 (w) cm<sup>-1</sup>.

### **MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 250 ([M]<sup>+</sup>, 80), 235 (95), 205 (93), 175 (35), 147 (35), 45 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[95]</sup>

#### **4.3.1.18 1-(Methoxymethoxy)naphthol**



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 1-Naphthol (1.44 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.60 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (1.14 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (40 mL) und Diethylether (40 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.25 g, 6.66 mmol, 67%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 50:1):  $R_f$  = 0.23

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 8.28 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.38 (t, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, Ar-H), 7.10 (d, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, Ar-H), 5.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.56 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 152.9 (CO<sub>Ar</sub>), 134.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.3 (CH<sub>Ar</sub>), 125.9 (CH<sub>Ar</sub>), 125.9 (C<sub>Ar</sub>), 125.3 (CH<sub>Ar</sub>), 121.9 (CH<sub>Ar</sub>), 121.4 (CH<sub>Ar</sub>), 107.8 (CH<sub>Ar</sub>), 94.8 (CH<sub>2</sub>), 56.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3911 (w), 3457 (w), 2930 (s), 2315 (s), 1091 (s), 1836 (w), 1737 (m), 1583 (m), 1386 (s), 1247 (m), 1153 (m), 1057 (s), 963 (s) 773 (s) cm<sup>-1</sup>.

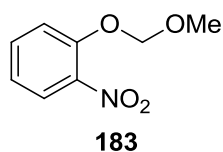
**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 188 ([M]<sup>+</sup>, 100), 158 (28), 115 (35), 45 (35).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 189 ([M+H]<sup>+</sup>, 38), 188 ([M]<sup>+</sup>, 100), 185 (28), 157 (62).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[96]</sup>

**4.3.1.19 1-(Methoxymethoxy)-2-nitrobenzol**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 2-Nitrophenol (1.39 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.60 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (1.14 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (40 mL) und Diethylether (40 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen

über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (1.37 g, 7.50 mmol, 75%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.33$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.81$  (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 8.1 Hz, Ar-H), 7.51 (m, 1H, Ar-H), 7.32 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 8.5 Hz, ArH), 7.09 (m, 1H, Ar-H), 5.30 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 150.3$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 117.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 95.2 ( $\text{CH}_2$ ), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. ( $\text{CNO}_2$  ist aufgrund von Überlappung nicht zu sehen.)

**IR** (ATR):

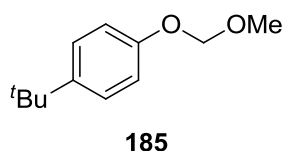
$\tilde{\nu} = 2937$  (m), 2338 (w), 2984 (w), 1744 (w), 1601 (m), 1519 (s), 1352 (s), 1246 (m), 1152 (s), 1081 (m), 960 (s), 854 (m), 749 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 183 ( $[\text{M}]^+$ , 45), 152 (22), 122 (27), 94 (16), 92 (24), 63 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[97]</sup>

### 4.3.1.20 1-(*tert*-Butyl)-4-(methoxymethoxy)benzol



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[88]</sup> wurden zu einer Lösung aus 4-*tert*-Butylphenol (1.50 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (20.0 mL, 0.5 M) Natriumhydrid (60 Gew.% in Paraffinöl, 0.60 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) und Methoxymethylchlorid (1.14 g, 15.0 mmol, 1.5 Äq.) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser

(40 mL) und Diethylether (40 mL) gegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als farbloses Öl (0.977 g, 5.02 mmol, 50%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 19:1):  $R_f = 0.60$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.31$  (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar-H),  $6.98$  (d, 2H,  $J = 8.8$  Hz, Ar-H),  $5.16$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $3.48$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.30$  (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 154.9$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $144.6$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $126.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $115.7$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $94.6$  ( $\text{CH}_2$ ),  $55.9$  ( $\text{OMe}$ ),  $34.1$  ( $\text{C}_{\text{qt-Bu}}$ ),  $31.5$  ( $\text{CH}_{3t\text{-Bu}}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3885$  (w),  $3417$  (w),  $2954$  (s),  $2319$  (m),  $2096$  (m),  $1997$  (w),  $1883$  (m),  $1750$  (m),  $1607$  (m),  $1508$  (s),  $1366$  (m),  $1301$  (m),  $1232$  (s),  $1155$  (s),  $1078$  (s),  $1003$  (s),  $924$  (m),  $829$  (m),  $725$  (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

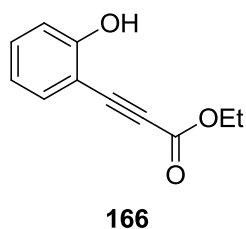
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $194$  ( $[\text{M}]^+$ , 97),  $179$  (100),  $163$  (34),  $149$  (98),  $121$  (22),  $91$  (28),  $45$  (56).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[98]</sup>

### 4.3.2 Sonogashira-Reaktion

#### 4.3.2.1 3-(2-Hydroxyphenyl)propiolethylester



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[72]</sup> wurden 2-(2-Iodphenoxy)tetrahydro-2*H*-pyran (524 mg, 1.72 mmol, 1.0 Äq.) und 3,3,3-Triethoxyprop-1-in (50 Gew.%, 734 mg, 2.13 mmol, 1.2 Äq.) in THF/TEA (1:1, 7.0 mL, 0.25 M) gelöst und mittels FPT entgast. Unter Argon-Gegenstrom wurden Kupferiodid (32.8 mg, 0.17 mmol, 0.1 Äq.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (100 mg, 0.09 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und 12 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 5 mL) gegeben, die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3×5 mL) und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Ethanol (10 mL) gelöst und Zirkoniumtetrachlorid (80.0 mg, 0.34 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, Wasser zugegeben und mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 4:1) aufgereinigt und als gelbes Öl (275 mg, 1.44 mmol, 84%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 3:2):  $R_f = 0.28$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.45$  (ddd, 1H,  $J = 7.7$  Hz, 1.7 Hz, 0.4 Hz, Ar-H), 7.36 (ddd, 1H,  $J = 8.4$  Hz, 7.4 Hz, 1.7 Hz, Ar-H), 6.97 (ddd, 1H,  $J = 8.4$  Hz, 1.1 Hz, 0.4 Hz, Ar-H), 6.91

(ddd, 1H,  $J = 7.7$  Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, Ar-H), 6.40 (s, 1H, OH), 4.31 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 158.9$  (COH), 154.0 (CO), 133.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.1 (C<sub>Ar</sub>), 120.6 (C<sub>Ar</sub>), 115.8 (C<sub>Ar</sub>), 106.0 (C<sub>Ar</sub>), 87.1 (C<sub>Alkin</sub>), 81.6 (C<sub>Alkin</sub>), 62.4 (C<sub>Et</sub>), 14.0 (C<sub>Et</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3495$  (m), 3371 (m), 3270 (m), 2984 (m), 2935 (m), 2722 (w), 2603 (w), 2480 (w), 2331 (w), 2267 (w), 2203 (s), 1911 (w), 1789 (w), 1662 (s), 1598 (s), 1502 (m), 1449 (s), 1370 (s), 1303 (s), 1212 (s), 1156 (s), 1104 (s), 1019 (s), 948 (w), 864 (m), 838 (m), 744 (s), 689 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 190 ([M]<sup>+</sup>, 52), 144 (100), 116 (23), 89 (17), 63 (7).

**MS** (CI, Methan):

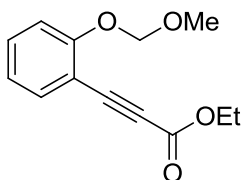
$m/z$  (%) = 231 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 1), 219 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 11), 191 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 163 (11), 147 (8).

**HRMS:** C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>

berechnet: 191.0703

gefunden: 191.0702

#### 4.3.2.2 3-(2-(Methoxymethoxy)phenyl)propionsäureethylester



**288**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[72]</sup> wurden 1-Iod-2-(methoxymethoxy)benzol (264 mg, 1.72 mmol, 1.0 Äq.) und 3,3,3-Triethoxyprop-1-in (213 mg, 1.24 mmol, 1.2 Äq.) in THF/TEA (1:1, 4.0 mL, 0.25 M) gelöst und mittels FPT entgast. Unter Argon-Gegenstrom wurden Kupferiodid (19.0 mg,

0.1 mmol, 0.1 Äq.) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (58 mg, 0.05 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und 12 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 5 mL) gegeben, die wässrige Phase mit DCM extrahiert (3×5 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Ethanol (10 mL) gelöst und Zirkoniumtetrachlorid (80.0 mg, 0.34 mmol, 0.2 Äq.) zugegeben. Nach einer Stunde wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, Wasser zugegeben und mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 9:1) als gelbes Öl (170 mg, 0.72 mmol, 72%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 3:2):  $R_f = 0.28$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.53$  (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.38 (ddd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.5 Hz, 8.5 Hz, Ar-H), 7.16 (m, 1H, Ar-H), 6.99 (td, 1H,  $J = 7.6$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 5.27 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.30 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, OEt), 3.53 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, OEt) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 159.3$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 154.2 (CO), 134.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 121.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 115.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 110.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 94.9 ( $\text{CH}_2\text{MOM}$ ), 84.4 ( $\text{C}_{\text{Alkin}}$ ), 82.9 ( $\text{C}_{\text{Alkin}}$ ), 62.0 ( $\text{CH}_2\text{OEt}$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 14.1 ( $\text{CH}_3\text{OEt}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3399$  (w), 2969 (m), 2216 (m), 2084 (w), 1705 (s), 1593 (m), 1483 (m), 1369 (m), 1283 (s), 1178 (s), 1088 (s), 978 (s), 859 (w), 752 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 234 ( $[\text{M}]^+$ , 26), 189 (27), 175 (100), 144 (37), 131 (54).

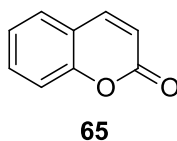


**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 263 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 52), 235 ( $[M+H]^+$ , 95), 205 (100), 189 (38), 175 (16), 159 (17).

### 4.3.3 Reduktion/Lactonisierung

#### 4.3.3.1 Cumarin



Eine Lösung von 3-(2-Hydroxyphenyl)propionsäureethylester (**XX**) (50.0 mg, 0.263 mmol, 1.0 Äq.) in Ethanol (3.8 mL, 0.07 M) wurde mit Lindlar-Katalysator (5% Pd-CaCO<sub>3</sub>, Pb(OCOCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 100 mg) versetzt, mittels FPT entgast und unter Wasserstoff-Atmosphäre (1 atm) gebracht. Anschließend wurde 24 h bei 30 °C gerührt, das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Dichlormethan) wurde das Produkt als weißer Feststoff (20.0 mg, 52%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.69 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz, CH), 7.45-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.22-7.34 (m, 2H, Ar-H), 6.41 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 160.8 (CO), 154.1 (C<sub>Ar</sub>), 143.4 (CH), 131.8 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 124.4 (CH<sub>Ar</sub>), 118.8 (C<sub>Ar</sub>), 116.9 (CH<sub>Ar</sub>), 116.7 (CH) ppm.

**IR (ATR):**

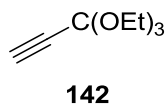
$\tilde{\nu}$  = 2090 (w), 1996 (w), 1697 (s), 1597 (m), 1449 (m), 1393 (m), 1258 (m), 1223 (m), 1171 (m), 1102 (m), 925 (m), 886 (m), 823 (s), 751 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 146 ( $[M]^+$ , 91), 118 (100), 89 (53), 63 (45).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[99]</sup>

#### 4.3.4 3,3,3-Triethoxyprop-1-in



Nach einer literaturbekannten Vorschrift<sup>[71]</sup> wurde in einem ausgeheizten 250 mL-Schlenkkolben (Kolben 1) TMS-Acetylen (19.60 mL, 13.62 g, 138.7 mmol, 2.0 Äq.) in trockenem Diethylether (66 mL, 2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Es wurde tropfenweise *n*-Buthyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan, 87.0 mL, 139.0 mmol, 2.0 Äq.) zugegeben und nach 1 h auf –78 °C abgekühlt. In einem 500 mL-Schlenkkolben (Kolben 2) wurde Tetraethylorthocarbonat (14.40 mL, 13.35 g, 69.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Diethylether (33 mL, 2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung von Bortrifluoriddiethylether (11.55 mL, 9.84 g, 69.5 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Diethylether (17 mL, 4 M) wurde über einen Zeitraum von 15 min zur Tetraethylorthocarbonat-Lösung (Kolben 2) gegeben. Nach 5-minütigem Rühren bei 0 °C wurde das Gemisch auf –78 °C abgekühlt und die TMS-Acetylid-Lösung (aus Kolben 1) langsam zugegeben. Nach 1 h wurde auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 min gerührt. In dieser Zeit verfärbte sich die Reaktionslösung rot. Anschließend wurde die Reaktion mit wässriger Kaliumcarbonat-Lösung (gesättigt, 200 mL) abgebrochen, die wässrige Phase mit Diethylether (3×100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das entstandene Trimethyl(3,3,3-triethoxyprop-1-ynyl)silan wurde in Methanol (260 mL, 0.27 M) gelöst, Kaliumcarbonat (9.58 g, 69.5 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit *n*-Pentan (330 mL) verdünnt, die Pentan-Phase abgetrennt und die Methanol-Phase mit *n*-Pentan (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten Pentan-Phasen wurden mit Wasser (2×50 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde über Silica filtriert (*n*-Pentan mit 10% Diethylether) und als rote Flüssigkeit (2.50 g, 14.5 mmol, 21%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 3.70 (q, 6H, *J* = 7.2 Hz), 2.55 (s, 1H), 1.25 (t, 9H, *J* = 7.2 Hz) ppm.

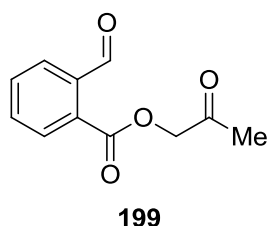
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 127.9 (C(OEt)<sub>3</sub>), 72.0 (CH), 59.1 (CH<sub>2</sub>), 14.8 (CH<sub>3</sub>) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[71]</sup>

## 4.4 Intramolekulare Aldolreaktion zu Isochromanon-Derivaten

### 4.4.1 2-Formylbenzoesäure-2-oxopropylester



Zu einer Lösung aus 2-Formylbenzoesäure (10.0 g, 66.6 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (133 mL, 0.5 M) wurden Chloraceton (5.63 mL, 6.47 g, 69.9 mmol, 1.05 Äq.) und Triethylamin (9.23 mL, 6.74 g, 66.6 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, auf Wasser (100 mL) gegeben und mit DCM (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (3×40 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (5.93 g, 28.8 mmol, 43%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1): *R*<sub>f</sub> = 0.15

## <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 10.65 (s, 1H, CHO), 8.05-8.11 (m, 1H, Ar-H), 7.95-8.01 (m, 1H, Ar-H), 7.67-7.73 (m, 2H, Ar-H), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.27 (s, 3H) ppm.

## <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 200.0 (CO), 192.0 (CHO), 165.5 (CO), 137.0 (C<sub>Ar</sub>), 133.0 (CH<sub>Ar</sub>), 132.7 (CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 69.2 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

## IR (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3450 (w), 2933 (w), 1788 (m), 1725 (s), 1593 (m), 1420 (m), 1367 (m), 1280 (s), 1191 (m), 1128 (m), 1086 (m), 1011 (w), 961 (w), 920 (m), 828 (w), 793 (w), 753 (m), 698 (w), 641 (w) cm<sup>-1</sup>.

## MS (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 206 ([M]<sup>+</sup>, 4), 205 (27), 149 (97), 133 (51), 120 (14), 104 (100), 93 (12), 83 (18), 76 (98).

## MS (CI, Methan):

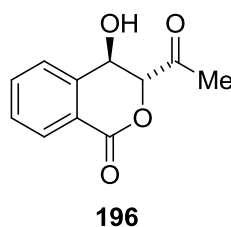
$m/z$  (%) = 207 ([M+H]<sup>+</sup>, 28).

## HRMS: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>

berechnet: 229.0471

gefunden: 229.0471

### 4.4.2 (3R,4R)-3-Acetyl-4-hydroxyisochroman-1-on



2-Formylbenzoesäure-2-oxopropylester (**199**, 103 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (21.0 mg, 0.15 mmol, 0.30 Äq.) wurden in DMSO (0.5 mL, 1 M) gelöst und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde

das Produkt als farbloser Feststoff (73.0 mg, 0.354 mmol, 71%, *de* >95%, *ee* 99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.25$

**Smp.:** 130-132 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta = 8.04$  (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 7.67 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 7.50-7.54 (m, 2H, Ar-H), 5.35 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, CH), 5.14 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, CH), 2.20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta = 202.4$  (COMe), 164.0 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 87.0 (CH), 64.2 (CH), 25.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3341$  (s), 1722 (s), 1695 (s), 1599 (m), 1461 (m), 1413 (m), 1373 (m), 1293 (s), 1237 (s), 1108 (s), 1058 (s), 1025 (m), 997 (m), 961 (m), 889 (m), 848 (m), 780 (m), 755 (m), 724 (m), 695 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 206 ( $[\text{M}]^+$ , 2), 188 (55), 163 (12), 146 (60), 135 (35), 117 (11), 105 (19), 77 (24).

**HRMS:**  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

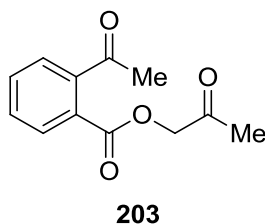
berechnet: 207.0652

gefunden: 207.0649

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t = 31.44$  min, 35.70 min (Säule: Daicel AD.M, *n*-Heptan/Ethanol 9:1, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.7$  (*c* 1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.4.3 2-Acetylbenzoesäure-2-oxopropylester**

Zu einer Lösung aus 2-Acetylbenzoesäure (5.00 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (61 mL, 0.5 M) wurden Chloraceton (2.82 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (3.08 g, 30.5 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Lösung auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 30 mL) gegeben und mit DCM (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung (30 mL) und Natriumchlorid-Lösung (gesättigt, 30 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als orangefarbenes Öl (5.87 g, 26.7 mmol, 87%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.40$

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.93$  (d, 1H,  $J = 6.3$  Hz, Ar-H),  $7.58$  (dd, 2H,  $J = 6.3$  Hz, 7.4 Hz, Ar-H),  $7.45$  (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, Ar-H),  $4.88$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ),  $2.56$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.33$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 202.8$  (CO),  $201.1$  (CO),  $166.3$  ( $\text{CO}_2\text{R}$ ),  $142.7$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $132.5$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $130.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $130.0$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $126.7$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $69.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $29.9$  ( $\text{CH}_3$ ),  $26.1$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3449$  (w),  $3069$  (w),  $3003$  (w),  $2921$  (m),  $2851$  (w),  $1726$  (s),  $1575$  (m),  $1421$  (m),  $1362$  (m),  $1280$  (s),  $1183$  (m),  $1135$  (m),  $1110$  (m),  $1067$  (m),  $963$  (m),  $764$  (m),  $709$  (m),  $595$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 221 ( $[M+H]^+$ , 1), 205 (9), 190 (9), 147 (100), 105 (15), 76 (22), 57 (32).

**MS (CI, Methan):**

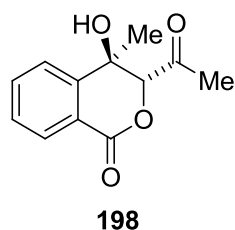
$m/z$  (%) = 221 ( $[M+H]^+$ , 100).

**HRMS:**  $C_{12}H_{12}O_4Na$   $[M+Na]^+$

berechnet: 243.0628

gefunden: 243.0627

#### 4.4.4 (3*R*,4*R*)-3-Acetyl-4-hydroxy-4-methylisochroman-1-on



2-Acetylbenzoesäure-2-oxopropylester (**203**, 110 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (21.0 mg, 0.15 mmol, 0.30 Äq.) wurden in DMSO (1.0 mL, 0.5 M) gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloses Öl (96.8 mg, 0.440 mmol, 88%, *de* >95%, *ee* 96%) erhalten.

**DC** (Diethylether):  $R_f$  = 0.40

**$^1H$ -NMR** (600 MHz,  $CD_3OD$ ):

$\delta$  = 7.98-7.99 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.47 (m, 1H, Ar-H), 5.11 (s, 1H, CH), 2.38 (s, 3H,  $CH_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR** (151 MHz,  $CD_3OD$ ):

$\delta$  = 203.4 (CO), 163.8 ( $CO_2R$ ), 147.0 ( $C_{Ar}$ ), 134.6 ( $CH_{Ar}$ ), 129.2 ( $CH_{Ar}$ ), 128.1 ( $CH_{Ar}$ ), 123.4 ( $CH_{Ar}$ ), 122.2 ( $C_{Ar}$ ), 86.2 (CH), 69.0 (CH), 28.3 ( $CH_3$ ), 23.0 ( $CH_3$ ) ppm.

### IR (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3453 (s), 2923 (s), 2857 (m), 2424 (m), 2295 (m), 1731 (m), 1453 (s), 1387 (m), 1232 (m), 1029 (m), 874 (w), 702 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

### MS (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 221 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 205 (3), 177 (2), 163 (13), 147 (100), 131 (32), 105 (33), 91 (13), 77 (22), 51 (15).

**HRMS:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

berechnet: 243.0628

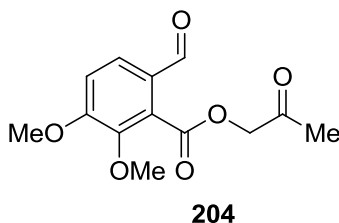
gefunden: 243.0627

### Chirale HPLC

Hauptdia.:  $R_t$  = 8.16 min, 8.98 min (Säule: Daicel OD.M, *n*-Heptan/Ethanol 9:1, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158.0$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

#### 4.4.5 2,3-Dimethoxy-6-formylbenzoesäure-2-oxopropylester



6-Formyl-2,3-dimethoxybenzoesäure (500 mg, 2.38 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (493 mg, 3.57 mmol, 1.5 Äq.) und Kaliumiodid (39.0 mg, 0.238 mmol, 0.1 Äq.) wurden in DMF (6.7 mL, 0.36 M) suspendiert, eine Lösung von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en in Tetrachlorkohlenstoff (1.37 M, 2.08 mL, 2.85 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit wässriger Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 4 mL) versetzt und mit Diethylether (3×4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 3×2 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des



Lösungsmittels und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (136 mg, 0.511 mmol, 22% über zwei Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.20$

**Smp.:** 93-95 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.89$  (s, 1H, CHO), 7.62 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, Ar-H), 7.08 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz, Ar-H), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.97 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 202.2$  (C=O), 189.2 (CHO), 165.8 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 157.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 125.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 112.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 69.6 ( $\text{CH}_2$ ), 61.9 (OMe), 56.2 (OMe), 26.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2939$  (w), 2853 (w), 1722 (s), 1679 (s), 1572 (m), 1458 (m), 1429 (m), 1372 (w), 1273 (s), 1150 (s), 1049 (s), 962 (m), 908 (m), 828 (m), 791 (m), 743 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

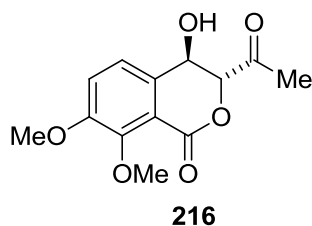
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 266  $[\text{M}]^+$  (1), 209 (100), 193 (49), 179 (5), 165 (10), 150 (7), 135 (6), 122 (11), 107 (9), 77 (12), 51 (17).

**HRMS:**  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

berechnet: 289.0683

gefunden: 289.0683

4.4.6 (3*R*,4*R*)-3-Acetyl-4-hydroxy-7,8-dimethoxyisochroman-1-on

2,3-Dimethoxy-6-formylbenzoesäure-2-oxopropylester (**204**, 80.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (13.0 mg, 0.09 mmol, 0.30 Äq.) wurden in DMSO (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:50) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (57.0 mg, 0.213 mmol, 71%, *de* >95%, *ee* 93%) erhalten.

**DC** (Diethylether):  $R_f = 0.09$

**Smp.:** 137-139 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, Aceton):

$\delta = 7.29$  (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar-H),  $7.21$  (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar-H),  $5.24$  (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, CH),  $5.17$  (d, 1H,  $J = 3.1$  Hz, CH),  $3.88$  (s, 3H, OMe),  $3.85$  (s, 3H, OMe),  $2.17$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, Aceton):

$\delta = 202.3$  (CO),  $159.2$  (CO<sub>2</sub>R),  $154.5$  (C<sub>Ar</sub>),  $150.4$  (C<sub>Ar</sub>),  $131.1$  (C<sub>Ar</sub>),  $123.2$  (CH<sub>Ar</sub>),  $118.8$  (CH<sub>Ar</sub>),  $117.1$  (CH<sub>Ar</sub>),  $86.5$  (CH),  $65.1$  (CH),  $60.4$  (OMe),  $55.6$  (OMe),  $25.9$  (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3494$  (m),  $2941$  (w),  $1728$  (s),  $1582$  (m),  $1486$  (m),  $1453$  (m),  $1414$  (m),  $1269$  (s),  $1225$  (s),  $1127$  (s),  $1073$  (m),  $1027$  (s),  $971$  (s),  $845$  (s),  $691$  (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $266$  ([M]<sup>+</sup>, 43),  $248$  (83),  $221$  (30),  $205$  (59),  $193$  (100),  $177$  (75),  $149$  (48).

**HRMS:** C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>

berechnet: 289.0683

gefunden: 289.0679

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 58.64%, H 5.30%

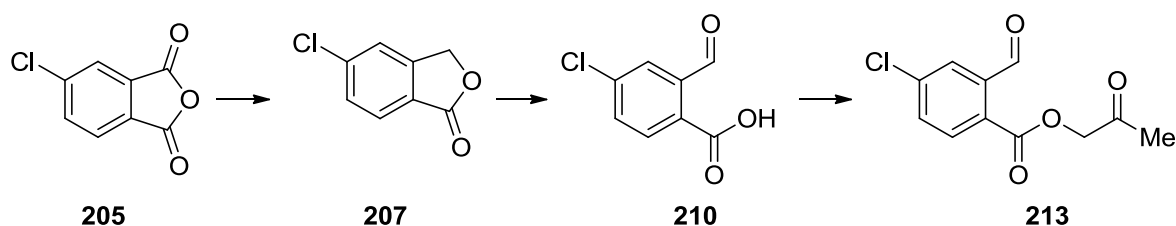
gefunden: C 58.90%, H 5.69%

**Chirale HPLC**

Hauptdia.: R<sub>t</sub> = 8.29 min, 10.88 min (Säule: Daicel AD.M, *n*-Heptan/Ethanol 7:3, 1.0 mL/min)

**Drehwert:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -178.0 (c 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**4.4.7 4-Chlor-2-formylbenzoesäure-2-oxopropylester**



4-Chlorphthalsäureanhydrid (**205**, 1.278 g, 7.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Essigsäure (47 mL, 0.15 M) gelöst, Zink (4.58 g, 70.0 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension über Nacht refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff heiß abfiltriert, mit heißer Essigsäure (20 mL) nachgewaschen und diese dann unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von Toluol (10 mL) wurde dieses wiederum verdampft um die restliche Essigsäure aus dem Rohprodukt **207** zu entfernen.

Unter Argon-Atmosphäre wurde das 4-Chlorphthalid (**207**) in Tetrachlorkohlenstoff (17 mL, 0.37 M) gelöst, NBS (1.14 g, 6.43 mmol, 1.0 Äq.) und AIBN (0.053 g, 0.321 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, Wasser (10 mL) zugegeben und das Gemisch wieder für 1 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit

Ethylacetat (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde die Säure **210** ohne weitere Aufreinigung in DMF (18 mL, 0.36 M) gelöst und Kaliumcarbonat (1.33 g, 9.65 mmol, 1.5 Äq.), Kaliumiodid (0.107 g, 0.64 mmol, 0.1 Äq.) sowie eine Lösung von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en in Tetrachlorkohlenstoff (1.37 M, 5.63 mL, 7.72 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 15 h wurde die Lösung auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 15 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen, Salzsäure (1 M, 0.193 mL, 0.193 mmol, 0.03 eq) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 5 mL) und Diethylether (5 mL) wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (300 mg, 1.25 mmol, 20% über 4 Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.15$

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 10.60 (s, 1H, CHO), 8.00 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, Ar-H), 7.90 (s, 1H, Ar-H), 7.61 (d, 1H,  $J = 8.4$ , Ar-H), 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 200.0 (CO), 190.7 (CHO), 164.6 (CO<sub>2</sub>R), 139.6 (C<sub>Ar</sub>), 138.6 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH<sub>Ar</sub>), 132.3 (C<sub>Ar</sub>), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (CH<sub>Ar</sub>), 69.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3851 (w), 3743 (w), 3673 (w), 3451 (w), 3081 (w), 2928 (w), 1727 (s), 1587 (m), 1420 (m), 1371 (m), 1276 (s), 1187 (m), 1105 (s), 899 (m), 844 (m), 774 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

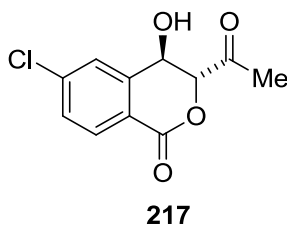
**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 241 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 3), 183 (53), 167 (63), 139 (31), 111 (24), 75 (38) 58 (100).

**HRMS:**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClO}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 

berechnet: 263.0082

gefunden: 263.0082

**4.4.8 (3*R*,4*R*)-3-Acetyl-6-chlor-4-hydroxyisochroman-1-on**

4-Chlor-2-formylbenzoesäure-2-oxopropylester (**213**, 72.0 Äq., 0.30 mmol, 1.0 eq) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (13.0 mg, 0.09 mmol, 0.30 Äq.) wurden in DMSO (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (46.0 mg, 0.192 mmol, 64%, *de* 95%, *ee* 84%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether):  $R_f$  = 0.20

**Smp.:** 165-167 °C

 **$^1\text{H}$ -NMR (600 MHz, Aceton):**

$\delta$  = 8.01 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz, Ar-H), 7.57-7.59 (m, 2H, Ar-H), 5.41 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz, CH), 5.29 (d, 1H,  $J$  = 3.4 Hz, CH), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz, Aceton):**

$\delta$  = 201.9 (CO), 161.7 (CO<sub>2</sub>R), 140.5 (C<sub>Ar</sub>), 139.3 (C<sub>Ar</sub>), 131.1 (CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (CH<sub>Ar</sub>), 127.8 (CH<sub>Ar</sub>), 123.5 (C<sub>Ar</sub>), 86.5 (CH), 63.9 (CH), 26.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3333 (s), 2928 (w), 1701 (s), 1593 (m), 1375 (s), 1279 (m), 1236 (m), 1189 (m), 1084 (s), 958 (m), 894 (m), 846 (m), 783 (m), 735 (m), 691 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 240 ([M]<sup>+</sup>, 4), 222 (8), 197 (52), 181 (17), 169 (100), 152 (15), 139 (38), 123 (15), 111 (23), 77 (42), 51 (27).

**HRMS: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>Cl [M+H]<sup>+</sup>**

berechnet: 241.0262

gefunden: 241.0264

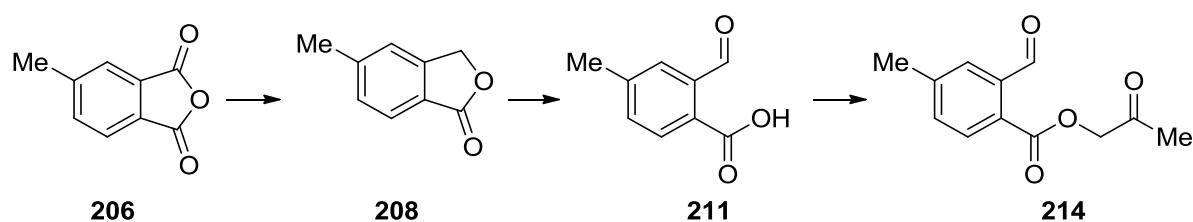
**Chirale HPLC**

Hauptdia.: R<sub>t</sub> = 10.03 min, 11.05 min (Säule: Chiralpak IC, *n*-

Nebendia.: R<sub>t</sub> = 7.82 min, 8.83 min Heptan/Ethanol 9:1, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.2$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>)

**4.4.9 2-Formylbenzoesäure-4-methyl-2-oxopropylester**



4-Methylphthalsäureanhydrid (**206**, 1.135 g, 7.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Essigsäure (47 mL, 0.15 M) gelöst, Zink (4.58 g, 70.0 mmol, 10.0 Äq.) wurde zugegeben und die Suspension über Nacht refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff heiß abfiltriert, mit heißer Essigsäure (20 mL) nachgewaschen und diese anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Nach Zugabe von

Toluol (10 mL) wurde dieses wiederum verdampft um die restliche Essigsäure aus dem Rohprodukt zu entfernen.

Unter Argon-Atmosphäre wurde das 4-Methylphthalid (**208**) in Tetrachlorkohlenstoff (19 mL, 0.37 M) gelöst, NBS (1.27 g, 7.15 mmol, 1.0 Äq.) und AIBN (0.059 g, 0.358 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, Wasser (10 mL) zugegeben und wieder für 1 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde die Säure **211** ohne weitere Aufreinigung in DMF (20 mL, 0.36 M) gelöst und Kaliumcarbonat (1.48 g, 10.7 mmol, 1.5 Äq.), Kaliumiodid (0.119 g, 0.72 mmol, 0.1 Äq.) sowie eine Lösung von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en in Tetrachlorkohlenstoff (1.37 M, 6.26 mL, 8.58 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 15 h wurde die Lösung auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 15 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen, Salzsäure (1 M, 0.215 mL, 0.215 mmol, 0.03 Äq.) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 5 mL) und Diethylether (5 mL) wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (411 mg, 1.87 mmol, 12% über 4 Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.21$

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 10.65 (s, 1H, CHO), 7.94 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar-H), 7.76 (s, 1H, Ar-H), 7.46 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, Ar-H), 4.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 200.6 (CO), 192.5 (CHO), 165.5 (CO<sub>2</sub>R), 143.9 (C<sub>Ar</sub>), 137.4 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (CH<sub>Ar</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (CH<sub>Ar</sub>), 128.7 (C<sub>Ar</sub>), 69.1 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3462 (w), 2928 (m), 1727 (s), 1605 (m), 1421 (m), 1371 (m), 1274 (s), 1180 (m), 1138 (m), 1089 (m), 772 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

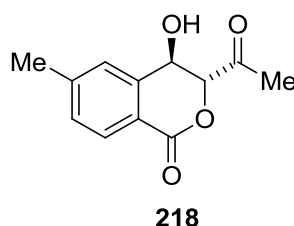
*m/z* (%) = 221 ([M+H]<sup>+</sup>, 3), 163 (100), 147 (56), 119 (23), 91 (16), 65 (14), 58 (11).

**HRMS: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>**

berechnet: 243.0628

gefunden: 243.0627

**4.4.10 (3*R*,4*R*)-3-Acetyl-6-methyl-4-hydroxyisochroman-1-on**



2-Formylbenzoesäure-4-methyl-2-oxopropylester (**214**, 66.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (13.0 mg, 0.09 mmol, 0.30 Äq.) wurden in DMSO (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (55 mg, 0.25 mmol, 83%, *de* 89%, *ee* 96%) erhalten.



**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.18$

**Smp.:** 134-136 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz, Aceton):

$\delta = 7.88$  (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, Ar-H),  $7.35$  (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, Ar-H),  $7.34$  (s, 1H, Ar-H),  $5.32$  (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, CH),  $5.19$  (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, CH),  $2.41$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $2.23$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz, Aceton):

$\delta = 202.4$  (CO),  $162.5$  ( $\text{CO}_2\text{R}$ ),  $144.8$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $130.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $129.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.2$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $122.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $86.8$  (CH),  $64.4$  (CH),  $26.0$  ( $\text{CH}_3$ ),  $20.2$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3343$  (s),  $2927$  (m),  $1696$  (s),  $1610$  (m),  $1447$  (w),  $1375$  (s),  $1290$  (m),  $1240$  (m),  $1179$  (m),  $1066$  (s),  $1000$  (w),  $902$  (w),  $956$  (m),  $841$  (m),  $792$  (m),  $740$  (m),  $698$  (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $220$  ( $[\text{M}]^+$ , 2),  $202$  (6),  $187$  (7),  $175$  (56),  $149$  (100),  $119$  (34),  $91$  (45),  $77$  (20),  $65$  (20),  $51$  (16).

**HRMS:**  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$

berechnet: 221.0808

gefunden: 221.0805

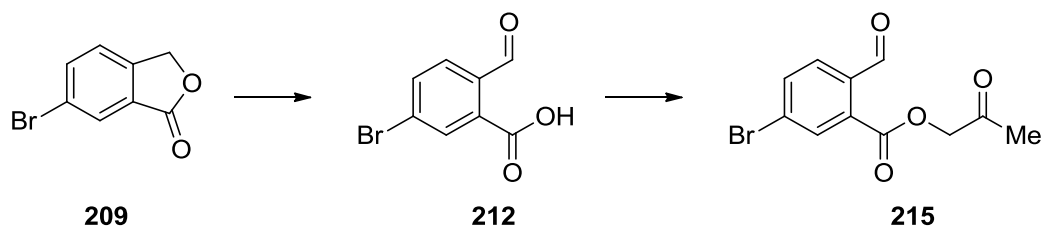
**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t = 25.30$  min,  $32.18$  min (Säule: Chiralpak IC, *n*-

Nebendia.:  $R_t = 26.76$  min,  $29.16$  min Heptan/Ethanol 9:1, 0.7 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.2$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

## 4.4.11 5-Brom-2-formylbenzoesäure-2-oxopropylester



Unter Argon-Atmosphäre wurde 5-Bromphthalid (**209**, 1.065 g, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrachlorkohlenstoff (13.5 mL, 0.37 M) gelöst, NBS (0.89 mg, 5.0 mmol, 1.0 Äq.) und AIBN (0.041 g, 0.25 mmol, 0.05 Äq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h refluxiert. Anschließend wurde 1 h bei 0 °C gerührt, das entstandene Succinimid abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Wasser (10 mL) wurde zugegeben und wieder für 1 h refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Ethylacetat (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde die Säure **212** ohne weitere Aufreinigung in DMF (14 mL, 0.36 M) gelöst und Kaliumcarbonat (1.04 g, 7.5 mmol, 1.5 Äq.), Kaliumiodid (0.083 g, 0.5 mmol, 0.1 Äq), sowie eine Lösung von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en in Tetrachlorkohlenstoff (1.37 M, 5.47 mL, 7.5 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 3 h wurde die Lösung auf wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 15 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×10 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in THF (5 mL) aufgenommen, Salzsäure (1 M, 0.075 mL, 0.075 mmol, 0.015 Äq.) zugegeben und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 5 mL) und Diethylether (5 mL) wurde die wässrige Phase mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (285 mg, 0.997 mmol, 20% über 4 Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.25$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.46$  (s, 1H, CHO), 7.94 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, Ar-H), 7.84 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar-H), 7.67 (dd, 1H,  $J = 2.2$  Hz, 8.3 Hz, Ar-H), 4.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 200.3$  (COMe), 190.6 (CHO), 164.7 ( $\text{CO}_2\text{R}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3436$  (w), 3094 (w), 2939 (w), 2324 (w), 1780 (m), 1717 (s), 1583 (m), 1422 (m), 1372 (m), 1269 (s), 1182 (m), 1131 (m), 1090 (s), 882 (m), 843 (m), 773 (m), 717 (m), 681 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

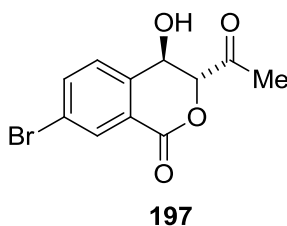
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 286 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 6), 229 (19), 227 (22), 213 (17), 210.9 (11), 184 (11), 183 (9), 154 (5), 156 (7), 75 (41), 58 (100).

**HRMS:**  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{BrNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$

berechnet: 306.9576

gefunden: 306.9576

4.4.12 (3*R*,4*R*)-3-Acetyl-6-brom-4-hydroxyisochroman-1-on

5-Brom-2-formylbenzoesäure-2-oxopropylester (**215**, 86.0 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (13.0 mg, 0.09 mmol, 0.3 Äq.) wurden in DMSO (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als leicht gelber Feststoff (61.1 mg, 0.213 mmol, 71%, *de* 87%, *ee* 99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.25$

**Smp.:** 138-141 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

$\delta = 7.93$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, Ar-H),  $7.72$  (s, 1H, Ar-H),  $7.70$  (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz, Ar-H),  $5.32$  (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, CH),  $5.12$  (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz, CH),  $2.23$  (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD):

$\delta = 202.1$  (CO),  $163.2$  (CO<sub>2</sub>R),  $140.3$  (C<sub>Ar</sub>),  $132.5$  (CH<sub>Ar</sub>),  $130.9$  (CH<sub>Ar</sub>),  $130.5$  (CH<sub>Ar</sub>),  $128.6$  (C<sub>Ar</sub>),  $123.1$  (C<sub>Ar</sub>),  $86.7$  (CH),  $63.7$  (CH),  $25.4$  (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3343$  (w),  $3083$  (w),  $2920$  (m),  $2481$  (m),  $1706$  (s),  $1589$  (m),  $1379$  (m),  $1244$  (m),  $1115$  (s),  $1062$  (s),  $883$  (m),  $843$  (m),  $776$  (m),  $689$  (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $285$  ([M]<sup>+</sup>, 13),  $241$  (83),  $224.0$  (45),  $213$  (100),  $198$  (26),  $183$  (30),  $155$  (34).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 313 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 15), 287 ( $[M+H]^+$ , 85), 285 ( $[M+H]^+$ , 99), 269 (96), 267 (100), 227 (41), 225 (45).

**HRMS:**  $C_{11}H_9O_4BrNa$   $[M+Na]^+$

berechnet: 306.9576

gefunden: 306.9581

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t$  = 19.87 min,

(Säule: Daicel IA.M, *n*-

27.83 min

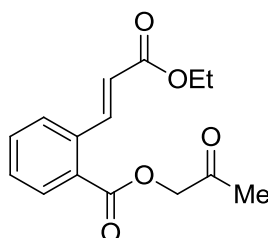
Heptan/Ethanol 7:3, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +51.0$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ )

## 4.5 Intramolekulare Michael-Reaktion zu Isochromanonen

### 4.5.1 $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Ester

#### 4.5.1.1 (*E*)-2-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester



**224**

Eine Lösung von Anthranilsäure (5.01 g, 36.5 mmol, 1.0 Äq.) in Tetrafluorborsäure (50 Gew.% in  $H_2O$ , 11.37 mL, 16.03 g, 91.0 mmol, 2.5 Äq.) wurde auf 0 °C abgekühlt und eine Lösung von Natriumnitrit (2.64 g, 38.3 mmol, 1.05 Äq.) in Wasser (14 mL, 2.7 M) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 60 Minuten bei 0 °C wurden Methanol (2.2 mL), Acrylsäureethylester (4.75 g, 47.5 mmol, 1.3 Äq.) und Palladium(II)acetat (0.164 g, 0.730 mmol, 0.02 Äq.) zugegeben und weitere 60 Minuten bei einer Temperatur von 60 °C gerührt. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig,

50 mL) wurde die wässrige Phase mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und anschließend mit Diethylether (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Ethylacetat 1:1) wurde die (*E*)-2-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure als braunes Harz (4.63 g, 21.0 mmol, 58%) erhalten und ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

(*E*)-2-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure (1.00 g, 4.54 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (0.941 g, 6.81 mmol, 1.5 Äq.) und Kaliumiodid (0.075 g, 0.454 mmol, 0.1 Äq.) wurden in DMF (12.8 mL, 0.356 M) gelöst. Nach Zugabe von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en (1.37 M in CCl<sub>4</sub>, 3.98 mL, 5.45 mmol, 1.2 Äq.) wurde das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige Ammoniumchlorid-Lösung (gesättigt, 20 mL) wurde zugegeben und anschließend die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×10 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in THF aufgenommen, mit Salzsäure (1 M, 0.2 mL) versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 5 mL) und Diethylether (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (508 mg, 1.84 mmol, 41%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.22$

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 8.46$  (dd, 1H,  $J = 6.2$  Hz, 15.9 Hz, CH), 8.08 (m, 1H, Ar-H), 7.62 (m, 1H, Ar-H), 7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.48 (m, 1H, Ar-H), 6.33 (dd, 1H,  $J = 2.1$  Hz, 15.9 Hz, CH), 4.91 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.27 (q, 2H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>2</sub>OEt), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (t, 3H,  $J = 7.1$  Hz, CH<sub>3</sub>OEt) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 201.1 (CO), 166.5 (CO), 165.9 (CO), 143.4 (CH), 136.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 121.4 (CH), 68.9 ( $\text{CH}_2$ ), 60.6 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ), 14.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3451 (w), 2980 (m), 2648 (w), 2312 (m), 2077 (m), 1720 (s), 1638 (m), 1473 (w), 1431 (w), 1367 (m), 1262 (m), 1180 (m), 1130 (m), 1082 (m), 979 (m), 873 (w), 763 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

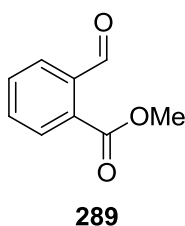
**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 276 ( $[\text{M}]^+$ , 19), 231 (31), 203 (100), 131 (35).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 317 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 2), 305 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 6), 277 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 19), 231 (31), 207 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[77]</sup>

**4.5.2  $\alpha,\beta$ -Ungesättigter Aldehyd****4.5.2.1 2-Formylbenzoesäuremethylester**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[100]</sup> wurden zu einer Lösung aus 2-Formylbenzoesäure (4.50 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (100 mL, 0.3 M) wasserfreies Kaliumcarbonat (4.15 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) und Methyljodid (12.8 g, 90.0 mmol, 3.0 Äq.) gegeben und das Gemisch 60 Minuten refluxiert. Anschließend wurde wieder Aceton (50 mL) zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Celite wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in

Ethylacetat (50 mL) und Wasser (50 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumchlorid-Lösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt als gelbes Öl (4.91 g, 29.9 mmol, 99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.50$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.62$  (s, 1H, CHO), 7.94-7.98 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.69 (m, 2H, Ar-H), 3.98 (s, 3H, OMe) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 192.1$  (CHO), 166.7 (CO), 137.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 52.8 (OMe) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3853$  (w), 3375 (w), 2952 (w), 2747 (w), 2322 (w), 2097 (w), 1708 (s), 1592 (m), 1439 (m), 1272 (s), 1194 (m), 1081 (m), 936 (m), 812 (m), 746 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

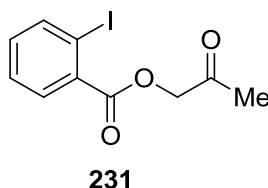
$m/z$  (%) = 163 ( $[\text{M}]^+$ , 3), 133 (20), 105 (43), 77 (100), 51 (85).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 165 ( $[\text{M}+2\text{H}]^+$ , 31), 133 (52).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[100]</sup>



**4.5.2.2 2-Iodbenzoesäure-2-oxopropylester**

2-Iodbenzoesäure (2.50 g, 10.1 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (1.12 g, 12.1 mmol, 1.2 Äq.) und Triethylamin (1.22 g, 12.1 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Aceton (25.2 mL, 0.4 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Nach Entfernen des Acetons unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in DCM (20 mL) und Wasser (20 mL) aufgenommen und die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff (2.96 g, 9.7 mmol, 97%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.37$

**Smp.:** 34-36 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.03$  (dd, 1H  $J = 1.0$  Hz, 7.9 Hz, Ar-H), 7.96 (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.9 Hz, Ar-H), 7.44 (td, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 7.5 Hz, Ar-H), 7.19 (ddd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.5 Hz, 7.9 Hz, Ar-H), 4.90 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 201.1$  (CO), 165.5 (CO), 141.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 94.4 ( $\text{CH}_2$ ), 69.0 ( $\text{Cl}_{\text{Ar}}$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3841$  (w), 3444 (w), 2930 (w), 2684 (w), 2324 (w), 2099 (w), 1928 (w), 1720 (s), 1578 (m), 1411 (m), 1249 (s), 1108 (s), 1000 (m), 882 (w), 813 (w), 730 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 247 ( $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$ , 12), 203 (100), 145 (43), 131 (37).

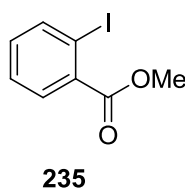
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 247 ( $[M-C_3H_5O]^+$ , 100), 205 (57), 173 (32).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 39.50%, H 2.98%

gefunden: C 39.36%, H 2.90%

**4.5.2.3 2-Iodbenzoesäuremethylester**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[100]</sup> wurde zu einer Lösung aus 2-Iodbenzoesäure (4.96 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (20.0 mL, 1.0 M) Kaliumcarbonat (3.32 g, 24.0 mmol, 1.2 Äq.) gegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde Methyljodid (3.12 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.) zugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Diethylether (10 mL) und wässrige gesättigte Natriumchlorid-Lösung (10 mL) gegeben. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 3×10 mL) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (20 mL) gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 9:1) wurde das Produkt als farblose Flüssigkeit (4.94 g, 18.9 mmol, 94%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.37

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.99 (d, 1H,  $J$  = 8.0 Hz, Ar-H), 7.80 (dd, 1H,  $J$  = 1.5 Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 7.38-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.15 (ddd, 1H,  $J$  = 0.8 Hz, 1.5 Hz, 8.0 Hz, Ar-H), 3.93 (s, 3H, OMe) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 167.0 (CO), 141.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 135.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 94.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 52.5 (OMe) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2955 (w), 2167 (w), 2097 (w), 1713 (s), 1593 (m), 1485 (w), 1436 (m), 1390 (w), 1271 (s), 1195 (m), 1124 (m), 1076 (m), 960 (m), 897 (w), 798 (m), 749 (s), 701 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

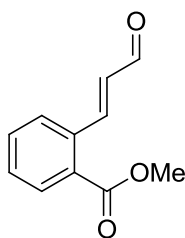
$m/z$  (%) = 236 (7), 165 (34), 149 (55), 136 ( $[\text{M}-\text{I}]^+$ , 100), 105 (57).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 265 (9), 237 (25), 205 (100), 191 (40).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[101]</sup>

#### 4.5.2.4 (*E*)-2-(3-Oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester



**236**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[81]</sup> wurden zu einer Lösung aus 2-Iodbenzoesäuremethylester (**235**, 2.62 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem DMF (100 mL, 0.1 M) nacheinander 3,3-Diethoxyprop-1-en (3.91 g, 30.0 mmol, 3.0 Äq.), Tetrabutylammoniumacetat (3.02 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.), Kaliumcarbonat (2.07 g, 15 mmol, 1.5 Äq.), Kaliumchlorid (0.746 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Palladium(II)acetat (0.067 mg, 0.3 mmol, 0.03 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch anschließend mittels FPT entgast. Nach Rühren bei 90 °C über 3 Stunden wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Salzsäure (2 M) angesäuert. Nach weiteren 10 Minuten wurde mit Diethylether (3×20 mL)

extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 4:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff (1.18 g, 6.20 mmol, 62%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.47$

**Smp.:** 43-46 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.77$  (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, CHO), 8.44 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, CH), 8.03 (dd, 1H  $J = 1.1$  Hz, 7.9 Hz, Ar-H), 7.66 (dd, 1H,  $J = 0.7$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 7.59 (td, 1H,  $J = 0.7$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.50 (td, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H) 6.61 (dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz, 15.9 Hz, CH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 194.0$  (CHO), 167.0 (CO), 151.5 (CH), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 (CH), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 52.5 (OMe) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2953$  (w), 2821 (w), 2735 (w), 2330 (w), 2087 (w), 1714 (s), 1677 (s), 1436 (m), 1263 (s), 1200 (m), 1118 (s), 1078 (m), 968 (m), 851 (w), 803 (w), 750 (m), 702 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 190 ( $[\text{M}]^+$ , 1), 160 (100), 131 (48), 102 (31), 77 (34).

**MS** (CI, Methan):

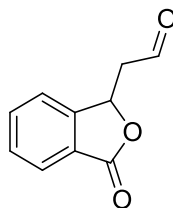
$m/z$  (%) = 231 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 2), 219 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 11), 191 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 33), 159 (100), 83 (54).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 69.46%, H 5.30%

gefunden: C 69.11%, H 5.32%

## 4.5.2.5 2-(3-Oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)acetaldehyd



290

Zu einer Lösung aus (*E*)-2-(3-Oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester (**236**, 1.00 g, 5.26 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10.5 mL, 0.5 M) wurde wässrige Natronlauge (2 M, 5.26 mL, 10.5 mmol, 2.0 Äq.) gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit 1 M Salzsäure neutralisiert und auf ein Gemisch aus Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) gegeben. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als gelber Feststoff (0.597 g, 3.39 mmol, 64%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.16$

**Smp.:** 43-46 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.88$  (s, 1H, CHO), 7.92 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H), 7.70 (td, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.57 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 7.49 (dd, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 5.97 (t, 1H,  $J = 6.4$  Hz, CH), 3.14 (dd, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.02 (dd, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 6.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 197.7$  (CHO), 169.8 (CO), 148.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 126.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 75.5 (CH), 48.2 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3430 (w), 2318 (w), 2089 (w), 1757 (s), 1677 (m), 1611 (m), 1469 (m), 1353 (m), 1288 (m), 1219 (m), 1158 (w), 1122 (m), 1075 (w), 1034 (w), 940 (m), 849 (w), 749 (m), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 176 ( $[\text{M}]^+$ , 46), 146 (100), 133 (79), 105 (54), 77 (23).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 217 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 3), 205 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 3), 177 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 149 (33), 133 (98).

**HRMS:  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$** 

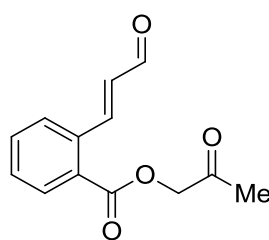
berechnet: 199.0366

gefunden: 199.0366

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 68.18%, H 4.58%

gefunden: C 68.42%, H 5.09%

**4.5.2.6 (E)-2-(3-Oxoprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester**

**233**

2-(3-Oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)acetaldehyd (**290**, 400 mg, 2.27 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (231 mg, 2.50 mmol, 1.1 Äq.) und Triethylamin (241 mg, 2.38 mmol, 1.05 Äq.) wurden in Aceton (4.5 mL, 0.5 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand

säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (411 mg, 1.77 mmol, 78%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.29$

**Smp.:** 66-67 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.75$  (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, CHO), 8.44 (d, 1H,  $J = 15.9$  Hz, CH), 8.08 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, Ar-H), 7.66 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, Ar-H), 7.60 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 7.51 (dd, 1H,  $J = 7.5$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 6.60 (dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz, 15.9 Hz, CH), 4.94 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 200.7$  (CHO), 194.1 (CO), 165.9 (CO), 151.2 (CH), 136.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 (CH), 69.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3314$  (m), 3045 (m), 2929 (m), 2314 (w), 2054 (w), 1934 (w), 1699 (s), 1601 (m), 1527 (m), 1447 (m), 1273 (s), 1190 (s), 988 (m), 905 (m), 740 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 232 ( $[\text{M}]^+$ , 4), 202 (100).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 273 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 3), 261 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 12), 233 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 22), 159 (100), 131 (25).

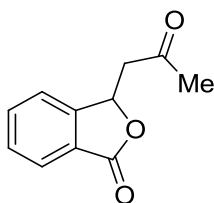
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 67.23%, H 5.21%

gefunden: C 67.25%, H 5.09%

### 4.5.3 $\alpha,\beta$ -Ungesättigtes Methylketon

#### 4.5.3.1 3-(2-Oxopropyl)isobenzofuran-1(3H)-on

**238**

2-Formylbenzoesäure (2.00 g, 13.32 mmol, 1.0 Äq.) und 1-(Triphenylphosphoranylidene)propan-2-on (5.30 g, 16.7 mmol, 1.25 Äq.) wurden in DCM (53 mL, 0.25 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (50 mL) aufgenommen und das ungelöste Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (2.03 g, 10.7 mmol, 80%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.28$

**Smp.:** 65-66 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.91$  (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H),  $7.67$  (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H),  $7.55$  (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H),  $7.48$  (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, Ar-H),  $5.94$  (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz, CH),  $3.15$  (dd, 1H,  $J = 6.5$  Hz, 17.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $2.91$  (dd, 1H,  $J = 6.5$  Hz, 17.5 Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $2.27$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 204.4$  (CO),  $169.9$  (CO),  $149.4$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $134.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $125.8$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $122.3$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $76.7$  (CH),  $48.1$  ( $\text{CH}_2$ ),  $30.7$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm. (Ein Kohlenstoffatom ist aufgrund von Überlappung nicht sichtbar.)



**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2921 (m), 2857 (w), 2682 (w), 2325 (w), 2104 (w), 1751 (s), 1610 (m), 1469 (m), 1363 (s), 1292 (m), 1210 (m), 1162 (m), 1071 (m), 1028 (s), 944 (m), 803 (w), 752 (s), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 191 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 190 ( $[\text{M}]^+$ , 24), 137 (71), 133 (65), 105 (36).

**MS (CI, Methan):**

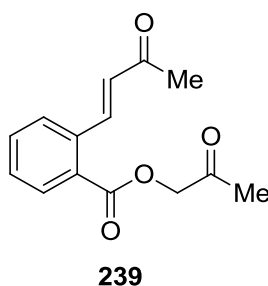
$m/z$  (%) = 231 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 1), 191 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 28), 131 (47), 83 (100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 69.46%, H 5.30%

gefunden: C 69.10%, H 5.04%

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[102]</sup>

**4.5.3.2 (*E*)-2-(3-Oxobut-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester**

3-(2-Oxopropyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**238**, 1.06 g, 6.00 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (0.832 g, 9.00 mmol, 1.5 Äq.) und Triethylamin (0.913 g, 9.00 mmol, 1.5 Äq.) wurden in Aceton (12 mL, 0.5 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.31 g, 5.33 mmol, 89%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f$  = 0.27

**Smp.:** 62-65 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 8.39 (d, 1H,  $J$  = 16.36 Hz, CH), 8.06 (d, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, Ar-H), 7.64 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, Ar-H), 7.58 (dd, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, 7.9 Hz, Ar-H), 7.47 (dd, 1H,  $J$  = 7.7 Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 6.54 (d, 1H,  $J$  = 16.3 Hz, CH), 4.93 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 200.8 (CO), 199.1 (CO), 166.0 (CO), 142.7 (CH), 136.8 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (CH<sub>Ar</sub>), 131.1 (CH<sub>Ar</sub>), 130.6 (CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (CH<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (CH), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>), 26.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3110 (w), 3004 (w), 2925 (w), 2323 (w), 2051 (w), 1719 (s), 1660 (s), 1481 (m), 1417 (m), 1364 (m), 1241 (s), 1130 (s), 1080 (s), 980 (s), 892 (w), 820 (w), 742 (s) 693 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 247 ([M+H]<sup>+</sup>, 61), 204 (100), 174 (17), 102 (33).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 275 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 27), 247 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 173 (72), 131 (37).

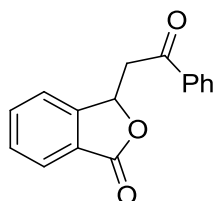
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 68.28%, H 5.73%

gefunden: C 68.38%, H 6.12%

#### 4.5.4 Chalcon

##### 4.5.4.1 3-(2-Oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3H)-on



241

2-Formylbenzoesäure (1.47 g, 9.76 mmol, 1.0 Äq.) und 1-Phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethanon (4.64 g, 12.2 mmol, 1.25 Äq.) wurden in Toluol (39 mL, 0.25 M) gelöst und über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in *n*-Pentan/Diethylether (1:1, 50 mL) aufgenommen und das ungelöste Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1, dann 100% Diethylether) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (2.28 g, 9.04 mmol, 93%) erhalten.

DC (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.30$

Smp.: 142-144 °C

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 7.97$  (d, 2H,  $J = 7.3$  Hz, 2×Ar-H),  $7.93$  (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H),  $7.67$  (d, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H),  $7.53$ - $7.64$  (m, 3H, Ar-H),  $7.50$  (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz, 2×Ar-H),  $6.19$  (m, 1H, CH),  $3.79$  (dd, 1H,  $J = 5.7$  Hz, 17.6 Hz, CH<sub>2</sub>),  $3.40$  (dd, 1H,  $J = 7.4$  Hz, 17.6 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 196.0$  (CO),  $170.1$  (CO),  $149.7$  (C<sub>Ar</sub>),  $136.2$  (C<sub>Ar</sub>),  $134.3$  (CH<sub>Ar</sub>),  $133.9$  (CH<sub>Ar</sub>),  $129.5$  (CH<sub>Ar</sub>),  $128.8$  (2×CH<sub>Ar</sub>),  $128.2$  (2×CH<sub>Ar</sub>),  $125.9$  (CH<sub>Ar</sub>),  $125.8$  (C<sub>Ar</sub>),  $122.8$  (CH<sub>Ar</sub>),  $43.7$  (CH<sub>2</sub>) ppm. (Das Signal für CH würde bei ~77.2 ppm erwartet und überlappt somit mit dem Chloroform-Signal.)

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3065 (w), 2924 (w), 2303 (w), 2035 (w), 1763 (s), 1674 (s), 1596 (m), (1455 (m), 1356 (m), 1287 (s), 1204 (s), 1069 (s), 970 (s), 752 (s), 688 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 505 ([2M+H]<sup>+</sup>, 15, Dimer), 253 ([M+H]<sup>+</sup>, 61), 252 ([M]<sup>+</sup>, 41), 147 (50), 105 (100).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 293 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 6), 281 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 4), 253 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 131 (64), 105 (29).

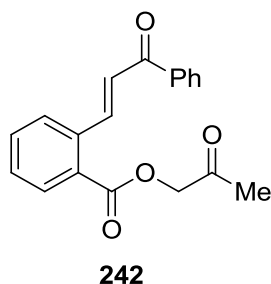
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 76.18%, H 4.79%

gefunden: C 75.76%, H 4.51%

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[103]</sup>

**4.5.4.2 (E)-2-(Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)-benzoesäure-2-oxopropylester**



3-(2-Oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**241**, 1.02 g, 4.04 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (0.649 g, 7.01 mmol, 2.0 Äq.) und Triethylamin (0.717 g, 6.09 mmol, 2.0 Äq.) wurden in Aceton (10 mL, 0.4 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (1.19 g, 3.86 mmol, 95%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f$  = 0.33

**Smp.:** 76-78 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 8.48 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, CH), 8.09 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 8.01 (d, 2H, *J* = 7.1 Hz, 2×Ar-H), 7.73 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, Ar-H), 7.53-7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.54 (m, 3H, Ar-H), 4.90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

δ = 201.0 (CO), 191.0 (CO), 165.9 (CO), 143.8 (CH), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 137.3 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH<sub>Ar</sub>), 132.8 (CH<sub>Ar</sub>), 131.2 (CH<sub>Ar</sub>), 129.5 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2×CH<sub>Ar</sub>), 128.5 (2×CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 125.7 (CH), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 26.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3049 (w), 2928 (w), 2852 (w), 2327 (w), 2101 (w), 1918 (w), 1716 (s), 1660 (s), 1595 (s), 1478 (m), 1406 (m), 1372 (m), 1337 (m), 1244 (s), 1121 (s), 1082 (s), 975 (s), 874 (w), 743 (s), 696 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

*m/z* (%) = 309 ([M+H]<sup>+</sup>, 2), 207 (72), 203 (100), 147 (26), 105 (62).

**MS** (CI, Methan):

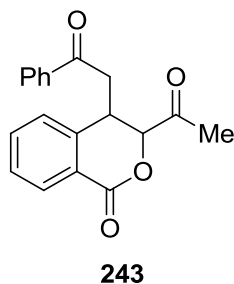
*m/z* (%) = 349 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 2), 337 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 7), 309 ([M+H]<sup>+</sup>, 30), 235 (100), 207 (29), 203 (46).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 74.01%, H 5.23%

gefunden: C 73.88%, H 5.33%

## 4.5.4.3 (3-Acetyl-4-(2-oxo-2-phenylethyl)isochroman-1-on



(*E*)-2-(Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)-benzoesäure-2-oxopropylester (**242**, 154 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äq.) und (*S*)-1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)piperidin (17.0 mg, 0.10 mmol, 0.2 Äq.) wurden in DCM (1.0 mL, 0.5 M) gelöst und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (134 mg, 0.43 mmol, 87%, *de* >95%, *ee* 53%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.43$

**Smp.:** 57-58 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.12$  (dd, 1H,  $J = 1.3$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 1.91 (dd, 2H,  $J = 1.2$  Hz, 8.4 Hz, 2×Ar-H), 7.37-7.66 (m, 6H, Ar-H), 5.17 (d, 1H,  $J = 1.4$  Hz, CH), 4.18 (ddd, 1H,  $J = 1.4$  Hz, 4.1 Hz, 9.7 Hz, CH), 3.71 (dd, 1H,  $J = 9.7$  Hz, 18.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.27 (dd, 1H,  $J = 4.1$  Hz, 18.4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.29 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 203.4$  (CO), 197.0 (CO), 163.5 (CO), 139.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 124.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 84.2 (CH), 42.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 (CH), 26.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2938$  (w), 2299 (w), 2094 (w), 1987 (w), 1727 (s), 1599 (m), 1448 (m), 1362 (m), 1230 (s), 1104 (s), 983 (m), 750 (s), 689 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 309 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 2), 265 (9), 120 (19), 105 (100), 77 (41).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 349 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 6), 337 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 11), 309 ( $[M+H]^+$ , 100), 189 (11).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 74.01%, H 5.23%

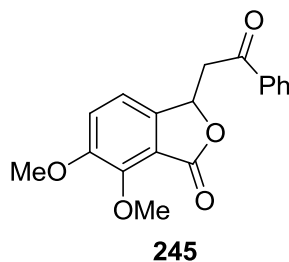
gefunden: C 73.50%, H 5.40%

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t$  = 8.44 min, 16.17 min (Säule: Chiralpak IC, *n*-Heptan/EtOH 7:3, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_D^{20} = +72.7$  ( $c$  1.00,  $CHCl_3$ )

#### 4.5.4.4 6,7-Dimethoxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3H)-on



6-Formyl-2,3-dimethoxybenzoesäure (1.47 g, 7.00 mmol, 1.0 Äq.) und 1-Phenyl-2-(triphenylphosphoranylidene)ethanon (3.33 g, 8.75 mmol, 1.25 Äq.) wurden in Toluol (28 mL, 0.25 M) gelöst und über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in *n*-Pentan/Diethylether (1:1, 50 mL) aufgenommen und das ungelöste Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (0.717 g, 2.30 mmol, 33%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.32

**Smp.:** 128-129 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.95 (dd, 2H,  $J$  = 1.2 Hz, 8.3 Hz, 2×Ar-H), 7.57-7.64 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (t, 2H,  $J$  = 7.8 Hz, 2×Ar-H), 7.14-7.22 (m, 2H, Ar-H), 6.05 (m, 1H, CH), 3.74 (dd, 1H,  $J$  = 5.68 Hz, 17.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 3.35 (dd, 1H,  $J$  = 7.3 Hz, 17.5 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 196.3 (CO), 167.6 (CO), 152.8 (CO<sub>Ar</sub>), 148.3 (CO<sub>Ar</sub>), 142.7 (C<sub>Ar</sub>), 136.2 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (CH<sub>Ar</sub>), 128.2 (CH<sub>Ar</sub>), 119.4 (CH<sub>Ar</sub>), 118.1 (C<sub>Ar</sub>), 117.3 (CH<sub>Ar</sub>), 75.9 (CH), 62.4 (CH<sub>3</sub>OMe), 56.8 (CH<sub>3</sub>OMe), 44.2 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2935 (w), 2321 (w), 2207 (w), 2073 (w), 1990 (w), 1949 (w), 1858 (w), 1757 (s), 1686 (s), 1593 (m), 1494 (s), 1450 (m), 1373 (m), 1344 (m), 1311 (m), 1268 (s), 1208 (s), 1162 (m), 1109 (m), 1030 (s), 959 (m), 911 (m), 849 (m), 813 (w), 762 (s), 692 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 312 ([M]<sup>+</sup>, 100), 207 (68), 193 (40), 165 (43), 105 (49), 77 (41).

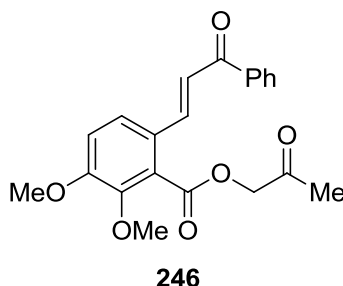
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 341 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 4), 312 ([M+H]<sup>+</sup>, 16), 191 (13), 105 (100), 77 (78).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[104]</sup>



#### 4.5.4.5 (*E*)-2,3-Dimethoxy-6-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester



6,7-Dimethoxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**245**, 257 mg, 0.82 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (91 mg, 0.99 mmol, 1.2 Äq.) und Triethylamin (100 mg, 0.99 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Aceton (2 mL, 0.4 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (213 mg, 0.58 mmol, 70%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.14$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.99$  (m, 2H, Ar-H), 7.87 (d, 1H,  $J = 15.6$  Hz, CH), 7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (d, 2H,  $J = 15.6$  Hz, CH), 7.04 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, Ar-H), 4.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.92 (s, 3H, OMe), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 201.2$  (CO), 190.3 (CO), 166.0 (CO), 154.2 ( $2 \times \text{COAr}$ ), 141.0 (CH), 138.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 113.9 (CH), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 61.7 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2943$  (m), 2588 (w), 2313 (w), 2049 (w), 1909 (w), 1731 (s), 1661 (m), 1581 (s), 1486 (m), 1241 (s), 1041 (s), 799 (m), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 368 ( $[M]^+$ , 3), 267 (100), 105 (59).

**MS (CI, Methan):**

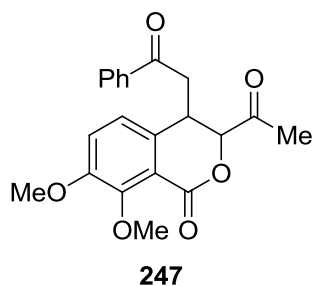
$m/z$  (%) = 409 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 11), 397 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 36), 369 ( $[M+H]^+$ , 100), 295 (72).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 68.47%, H 5.47%

gefunden: C 68.46%, H 5.57%

**4.5.4.6 3-Acetyl-7,8-dimethoxy-4-(2-oxo-2-phenylethyl)isochroman-1-on**



(*E*)-2,3-Dimethoxy-6-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoesäure-2-oxopropylester (**246**, 111 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und (*S*)-1-(Pyrrolidin-2-ylmethyl)piperidin (10.1 mg, 0.06 mmol, 0.2 Äq.) wurden in DCM (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) wurde das Produkt als gelbes Öl (84.0 mg, 0.23 mmol, 76%, *de* >95%, *ee* 57%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f$  = 0.23

**$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 7.89-7.95 (m, 2H, Ar-H), 7.54-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.41-7.52 (m, 2H, Ar-H), 7.05 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, Ar-H), 6.98 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, Ar-H), 5.05 (d, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, CH), 4.12 (ddd, 1H,  $J$  = 1.3 Hz, 4.7 Hz, 9.2 Hz, CH), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.64 (dd, 1H,  $J$  = 9.2 Hz, 18.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.26 (dd, 1H,  $J$  = 4.7 Hz, 18.3 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 2.23 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 203.7 (CO), 197.1 (CO), 160.4 (CO), 153.4 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 151.4 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.0 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 123.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 118.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 117.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 84.9 (CH), 61.6 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 56.3 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.8 (CH), 26.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2939 (w), 2570 (w), 2204 (w), 2079 (w), 1997 (w), 1733 (s), 1677 (s), 1582 (m), 1487 (s), 1450 (m), 1416 (m), 1360 (m), 1267 (s), 1218 (m), 1174 (m), 1124 (s), 1041 (s), 976 (m), 908 (w), 867 (m), 824 (m), 752 (m), 688 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 325 ( $[\text{M}-\text{OAc}]^+$ , 3), 105 (100), 77 (32).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 409 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 5), 397 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 8), 369 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 351 (17).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 68.47%, H 5.47%

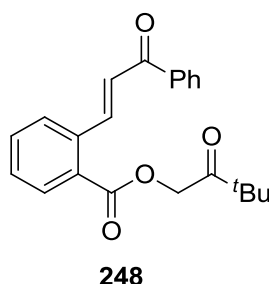
gefunden: C 68.76%, H 5.32%

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t$  = 24.17 min, 27.51 min (Säule: Daicel AD.M, *n*-Heptan/EtOH 7:3, 1.0 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +79.9$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.5.4.7 (E)-2-(3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoesäure-3,3-dimethyl-2-oxobutylester**



3-(2-Oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**241** 200 mg, 0.79 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brompinacoln (170 mg, 0.95 mmol, 1.2 Äq.) und Triethylamin (96.0 mg, 0.95 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Aceton (20 mL, 0.4 M) gelöst und 2 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (278 mg, 0.79 mmol, 100%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.40$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.47$  (d, 1H,  $J = 17.8$  Hz, CH), 8.10 (dd, 1H,  $J = 1.3$  Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 8.02 (dd, 2H,  $J = 1.3$  Hz, 8.3 Hz, 2×Ar-H), 7.73 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, Ar-H), 7.52-7.65 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.30 (d, 1H,  $J = 15.8$  Hz, CH), 5.14 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 191.2$  (CO), 166.1 (CO), 164.9 (CO), 143.9 (CH), 137.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 (2× $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 (2× $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.6 (CH), 65.2 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{C}_{t\text{-Bu}}$ ), 26.2 (3× $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3058$  (w), 2961 (m), 2327 (w), 2089 (w), 1719 (s), 1661 (s), 1600 (s), 1473 (m), 1258 (s), 1136 (m), 1053 (s), 979 (s), 855 (w), 752 (m), 692 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 351 ( $[M+H]^+$ , 2), 245 (100), 207 (67), 105 (65).

**MS (CI, Methan):**

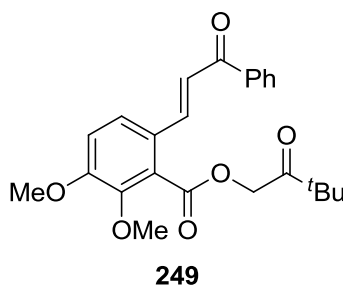
$m/z$  (%) = 391 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 10), 379 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 35), 351 ( $[M+H]^+$ , 100), 235 (51).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 75.41%, H 6.33%

gefunden: C 75.44%, H 6.31%

**4.5.4.8 (E)-2,3-Dimethoxy-6-(3-oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoesäure-3,3-dimethyl-2-oxobutylester**



6,7-Dimethoxy-3-(2-oxo-2-phenylethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**245**, 350 mg, 1.12 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brompinacolon (124 mg, 1.35 mmol, 1.2 Äq.) und Triethylamin (136 mg, 1.35 mmol, 1.2 Äq.) wurden in Aceton (28 mL, 0.4 M) gelöst und 2 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (430 mg, 1.05 mmol, 93%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.16

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 7.95-8.01 (m, 2H, Ar-H), 7.92 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz, CH), 7.52-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (d, 1H,  $J$  = 15.7 Hz, CH), 7.02 (d, 1H,  $J$  =

8.7 Hz, Ar-H), 5.14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.93 (s, 3H, OMe), 3.93 (s, 3H, OMe), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 206.5 (CO), 191.0 (CO), 166.0 (CO), 154.2 (CO<sub>Ar</sub>), 146.7 (CO<sub>Ar</sub>), 141.4 (CH), 138.2 (C<sub>Ar</sub>), 132.4 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.7 (2×CH<sub>Ar</sub>), 128.4 (2×CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (C<sub>Ar</sub>), 123.7 (CH<sub>Ar</sub>), 123.2 (CH<sub>Ar</sub>), 113.9 (CH), 65.5 (CH<sub>3</sub>OMe), 61.8 (CH<sub>3</sub>OMe), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 42.9 (C<sub>t</sub>-Bu), 26.2 (CH<sub>3</sub><sub>t</sub>-Bu) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2952 (m), 2590 (w), 2306 (w), 2077 (w), 1727 (s), 1661 (m), 1581 (s), 1478 (m), 1244 (s), 1040 (s), 780 (m), 699 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 410 ([M]<sup>+</sup>, 1), 305 (27), 267 (100), 105 (78).

**MS (CI, Methan):**

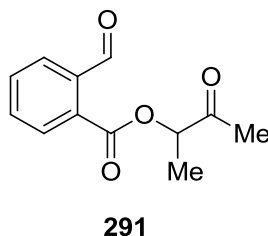
$m/z$  (%) = 439 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 31), 411 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 295 (52).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 70.23%, H 6.38%

gefunden: C 70.19%, H 6.44%

### 4.5.4.9 2-Formylbenzoesäure-3-oxobutan-2-yl-ester



Zu einer Lösung von 2-Formylbenzoesäure (5.00 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) in Aceton (67 mL, 0.5 M) wurden 3-Chlorbutan-2-on (3.73 g, 35.0 mmol, 1.05 Äq.) und Triethylamin (3.37 g, 33.3 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und diese 2 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurden Wasser (100 mL) und

DCM (100 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit DCM (3×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (30 mL) gewaschen. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) als gelbe Flüssigkeit (1.39 g, 6.33 mmol, 19%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.35$

**$^1\text{H}$ -NMR** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 10.63$  (s, 1H, CHO), 7.93-8.06 (m, 2H, Ar-H), 7.64-7.72 (m, 2H, Ar-H), 5.40 (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, CH), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 204.4$  (CHO), 191.9 (CO), 165.7 (CO), 137.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 76.2 (CH), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2990$  (w), 2873 (w), 2769 (w), 2324 (w), 2162 (w), 1707 (s), 1591 (m), 1445 (m), 1365 (w), 1266 (s), 1196 (m), 1083 (s), 963 (m), 815 (m), 751 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 221 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 6), 149 (25), 133 (100), 105 (34), 77 (32), 72 (67).

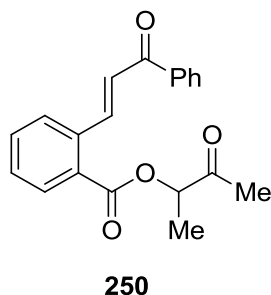
**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 221 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 133 (31).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 65.45%, H 5.49%

gefunden: C 65.29%, H 5.54%

**4.5.4.10 (E)-2-(3-Oxo-3-phenylprop-1-en-1-yl)benzoesäure-3-oxobutan-2-yl-ester**

2-Formylbenzoesäure-3-oxobutan-2-yl-ester (**291**, 440 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äq.) und 1-Phenyl-2-(triphenylphosporanylidene)ethanon (951 mg, 2.5 mmol, 1.25 Äq.) wurden in DCM (8.0 mL, 0.25 M) gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Diethylether (10 mL) aufgenommen und das ungelöste Triphenylphosphinoxid abfiltriert. Nach Einengen des Filtrats und säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 2:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (563 mg, 1.75 mmol, 87%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 2:1):  $R_f = 0.36$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.50$  (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz, CH), 8.01-8.04 (m, 3H, Ar-H), 7.73 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz, Ar-H), 7.57-7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.52 (m, 3H, Ar-H), 7.32 (d, 1H,  $J = 15.7$  Hz, CH), 5.34 (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, CH), 2.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.53 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 205.1$  (CO), 190.8 (CO), 166.1 (CO), 144.0 (CH), 137.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 (CH), 75.9 (CH), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2329$  (w), 2173 (w), 2114 (w), 1993 (w), 1945 (w), 1713 (s), 1665 (m), 1599 (m), 1480 (m), 1448 (m), 1359 (m), 1255 (s), 1129 (m), 1082 (s), 1013 (m), 973 (m), 897 (w), 862 (w), 824 (w), 750 (m), 695 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .



**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 323 ( $[M+H]^+$ , 3), 127 (66), 207 (71), 147 (43), 105 (100).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 351 ( $[M+C_2H_3]^+$ , 4), 323 ( $[M+H]^+$ , 30), 235 (38), 105 (100), 102 (76).

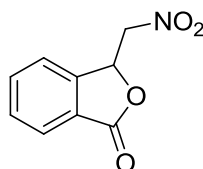
**HRMS (ESI):**  $C_{20}H_{18}O_4Na$   $[M+Na]^+$

berechnet: 345.1097

gefunden: 345.1096

## 4.5.5 Nitrostyrol

### 4.5.5.1 3-(Nitromethyl)isobenzofuran-1(3H)-on



**251**

2-Formylbenzoesäure (15.0 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) und Nitromethan (6.41 g, 105 mmol, 1.05 Äq.) wurden in Methanol (90 mL, 1.1 M) gelöst und auf  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine wässrige Natronlauge (7 M, 34.3 mL, 240 mmol, 2.4 Äq.) zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und für 2.5 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf verdünnte Salzsäure (5 M, 71.0 mL) gegeben, der entstandene Feststoff abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Eisbad gekühlt, wobei wiederum Niederschlag ausfiel. Dieser wurde wieder abfiltriert und zusammen mit dem ersten Filterkuchen aus Isopropanol umkristallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (11.3 g, 58.3 mmol, 58%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 4:1):  $R_f = 0.07$

**Smp.:** 129-130  $^{\circ}\text{C}$

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.98 (d, 1H  $J$  = 7.7 Hz, Ar-H), 7.77 (td, 1H,  $J$  = 0.8 Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.65 (t, 1H,  $J$  = 7.6 Hz, Ar-H), 7.52 (dd, 1H,  $J$  = 0.8 Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 6.15 (dd, 1H  $J$  = 4.3 Hz, 7.9 Hz, CH), 4.83 (dd, 1H,  $J$  = 4.3 Hz, 14.1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.71 (dd, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, 14.1 Hz, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 168.6 (CO), 144.4 (2×C<sub>Ar</sub>), 134.8 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (CH<sub>Ar</sub>), 126.0 (CH<sub>2</sub>), 122.1 (CH<sub>Ar</sub>), 75.7 (CH) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3031 (w), 2969 (w), 2673 (w), 2329 (w), 2096 (w), 1749 (s), 1549 (s), 1469 (w), 1353 (m), 1273 (m), 1211 (m), 1032 (s), 915 (m), 744 (m), 685 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

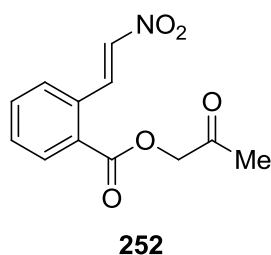
$m/z$  (%) = 194 ([M+H]<sup>+</sup>, 3), 146 (100), 133 (46).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 194 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 147 (14), 83 (29).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[105]</sup>

**4.5.5.2 (*E*)-2-(2-Nitrovinyl)benzoesäure-2-oxopropylester**



3-(Nitromethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**251**, 2.49 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (1.85 g, 20.0 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydrogencarbonat (2.52 g, 30.0 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumiodid (0.332 g, 2.0 mmol, 0.2 Äq.) wurden in Aceton (20 mL, 0.5 M) gelöst und 2 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und

der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (0.914 g, 3.70 mmol, 37%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.44$

**Smp.:** 76-78 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.87$  (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH), 8.17 (dd, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.64 (td, 1H,  $J = 1.1$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.42 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH), 4.95 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 200.3$  (CO), 165.3 (CO), 138.8 (CH), 138.4 (CH), 133.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 69.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2310$  (w), 2075 (w), 1939 (w), 1858 (w), 1719 (s), 1628 (m), 1570 (m), 1500 (s), 1412 (m), 1340 (s), 1252 (s), 1185 (m), 1130 (s), 1082 (s), 952 (s), 886 (w), 844 (w), 762 (m), 708 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 249 ( $[\text{M}]^+$ , 11), 200 (100), 175 (27), 129 (76), 102 (30).

**MS** (CI, Methan):

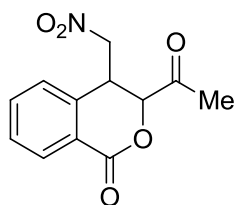
$m/z$  (%) = 250 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 9), 233 (21), 203 (97), 171 (29).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 57.83%, H 4.45%, N 5.62%

gefunden: C 57.85%, H 4.81%, N 5.36%

## 4.5.5.3 3-Acetyl-4-(nitromethyl)isochroman-1-on

**253**

(*E*)-2-(2-Nitrovinyl)benzoesäure-2-oxopropylester (**252**, 75.0 mg, 0.3 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (17.0 mg, 0.12 mmol, 0.4 Äq.) wurden in DMA (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 48 h bei 5 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf wässrige Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 2 mL) gegeben und mit Diethylether (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×1 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) wurde das Produkt als farbloser Feststoff (65.0 mg, 0.260 mmol, 87%, *de* >95%, *ee* 63%, nach Umkristallisation (*i*PrOH) aus der Mutterlauge: 21.0 mg, 0.084 mmol, 28%, *de* >95%, *ee* 95%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.20$

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 8.14$  (dd, 1H,  $J = 0.7$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.62 (td, 1H,  $J = 1.2$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.51 (td, 1H,  $J = 0.7$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.32 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 5.11 (d, 1H,  $J = 1.23$  Hz, CH), 4.84 (dd, 1H,  $J = 9.0$  Hz, 13.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.60 (dd, 1H,  $J = 5.9$  Hz, 13.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.31 (dd, 1H,  $J = 5.9$  Hz, 9.0 Hz, CH), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 202.8$  (CO), 162.1 (CO), 135.2 (CH<sub>Ar</sub>), 134.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 130.0 (CH<sub>Ar</sub>), 128.0 (CH<sub>Ar</sub>), 124.2 (C<sub>Ar</sub>), 81.9 (CH), 76.3 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 26.7 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2955 (w), 2919 (w), 2342 (w), 2197 (w), 2167 (w), 2084 (w), 1986 (w), 1724 (s), 1602 (w), 1554 (s), 1457 (w), 1433 (w), 1375 (m), 1298 (m), 1240 (m), 1181 (m), 1109 (s), 1056 (m), 1030 (m), 978 (m), 912 (w), 756 (m), 699 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 250 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 4), 177 (47), 159 (100), 131 (73), 103 (38), 77 (23).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 290 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 5), 278 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 3), 250 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 203 (42), 177 (42), 161 (28).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 57.83%, H 4.45%, N 5.62%

gefunden: C 57.47%, H 4.81%, N 5.32%

**Chirale HPLC**

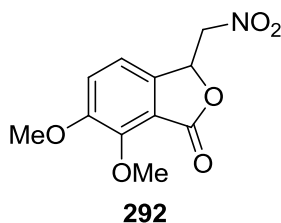
Hauptdia.:  $R_t$  = 18.83 min,

20.18 min

(Säule: Daicel AD.M, *n*-

Heptan/EtOH 8:2, 0.7 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -107.0^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.5.5.4 6,7-Dimethoxy-3-(nitromethyl)isobenzofuran-1(3H)-on**

6-Formyl-2,3-Dimethoxybenzoesäure (1.05 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.) und Nitromethan (0.640 g, 10.5 mmol, 2.1 Äq.) wurden in Methanol (9.0 mL, 0.55 M) gelöst und auf  $-15^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend wurde eine wässrige Natronlauge (7 M, 1.70 mL, 12.0 mmol, 2.4 Äq.) zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und für 6 Stunden gerührt. Die Lösung wurde auf verdünnte Salzsäure (5 M, 1.8 mL) gegeben, der entstandene Feststoff

abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde im Eisbad gekühlt, wobei wiederum Niederschlag ausfiel. Dieser wurde wieder abfiltriert und zusammen mit dem ersten Filterkuchen aus Isopropanol umkristallisiert. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (404 mg, 1.60 mmol, 32%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 2:1):  $R_f = 0.10$

**Smp.:** 151-153 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.19$  (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, Ar-H),  $7.92$  (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, Ar-H),  $5.94$  (dd, 1H,  $J = 4.5$  Hz, 7.6 Hz, CH),  $4.68$  (dd, 1H,  $J = 4.5$  Hz, 13.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $4.60$  (dd, 1H,  $J = 7.6$  Hz, 13.9 Hz,  $\text{CH}_2$ ),  $4.06$  (s, 3H, OMe),  $3.86$  (s, 3H, OMe) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2939$  (w), 1584 (w), 2302 (w), 2073 (w), 1929 (w), 1726 (s), 1580 (m), 1490 (m), 1263 (s), 1136 (m), 1044 (s), 959 (m), 811 (m), 736 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

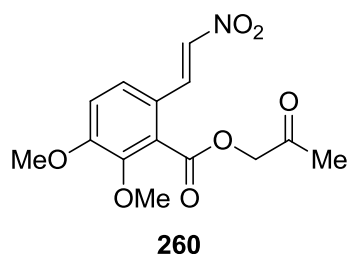
$m/z$  (%) = 253 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 206 (99), 193 (59), 135 (34), 105 (25).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 282 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 7), 254 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 207 (18), 193 (40).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[106]</sup>

### 4.5.5.5 (*E*)-2,3-Dimethoxy-6-(2-nitrovinyl)benzoesäure-2-oxopropylester



6,7-Dimethoxy-3-(nitromethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**292**, 540 mg, 2.13 mmol, 1.0 Äq.), Chloraceton (749 mg, 8.09 mmol, 3.0 Äq.) Natriumhydrogencarbonat

(680 mg, 8.09 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumiodid (90.0 mg, 0.540 mmol, 0.2 Äq.) wurden in Aceton (5.4 mL, 0.5 M) gelöst und 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (365 mg, 1.18 mmol, 55%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.28$

**Smp.:** 104-105 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.31$  (d, 1H,  $J = 13.5$  Hz, CH), 7.50 (d, 1H,  $J = 13.5$  Hz, CH), 7.39 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, Ar-H), 7.03 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz, Ar-H), 4.96 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.95 (s, 3H, OMe), 3.90 (s, 3H, OMe), 2.27 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 200.2$  (CO), 165.3 (CO), 155.5 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 147.1 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 137.4 (CH), 135.9 (CH), 129.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 124.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 120.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 61.8 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 56.1 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 26.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2939$  (w), 2585 (w), 2309 (w), 2069 (w), 1914 (w), 1725 (s), 1582 (m), 1490 (s), 1264 (s), 1136 (m), 1041 (s), 959 (m), 811 (m), 737 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 309 ( $[\text{M}]^+$ , 16), 263 (100), 207 (34), 190 (33).

**MS** (CI, Methan):

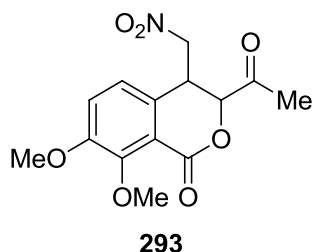
$m/z$  (%) = 338 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 6), 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 14), 236 (36), 193 (100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 54.37%, H 4.84%, N 4.53%

gefunden: C 54.76%, H 5.01%, N 4.34%

## 4.5.5.6 3-Acetyl-7,8-dimethoxy-4-(nitromethyl)isochroman-1-on



(*E*)-2,3-Dimethoxy-6-(2-nitrovinyl)benzoesäure-2-oxopropylester (**260**, 92.8 mg, 0.30 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (17.0 mg, 0.120 mmol, 0.4 Äq.) wurden in DMA (0.6 mL, 0.5 M) gelöst und 48 h bei 2 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf wässrige Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 2 mL) gegeben und mit Diethylether (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×1 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:4) wurde das Produkt als farbloses Öl (15.0 mg, 0.048 mmol, 16%, *de* >95%, *ee* 67%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f$  = 0.12

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 7.10 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, Ar-H), 6.98 (d, 1H,  $J$  = 8.4 Hz, Ar-H), 4.97 (d, 1H,  $J$  = 1.4 Hz, CH), 4.80 (dd, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, 13.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.57 (dd, 1H,  $J$  = 6.5 Hz, 13.6 Hz, CH<sub>2</sub>), 4.21-4.25 (m, 1H, CH), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.88 (s, 2H, OMe), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  = 203.2 (CO), 158.9 (CO), 154.5 (CO<sub>Ar</sub>), 151.8 (CO<sub>Ar</sub>), 126.5 (C<sub>Ar</sub>), 123.4 (CH<sub>Ar</sub>), 118.4 (C<sub>Ar</sub>), 117.9 (CH<sub>Ar</sub>), 81.7 (CH), 76.4 (CH<sub>2</sub>), 61.7 (CH<sub>3</sub>OMe), 56.2 (CH<sub>3</sub>OMe), 37.6 (CH), 26.7 (CH<sub>3</sub>) ppm.



**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2941 (m), 2644 (w), 2320 (w), 2079 (w), 1987 (w), 1928 (w), 1726 (s), 1553 (s), 1482 (s), 1429 (s), 1375 (s), 1263 (s), 1119 (s), 2004 (s), 816 (s), 735 (w), 677 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 309 ( $[\text{M}]^+$ , 25), 262 (13), 219 (100), 191 (81).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 350 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 4), 338 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 5), 310 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 263 (9).

**HRMS:**  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_7\text{NNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 

berechnet: 332.0741

gefunden: 332.0743

**Chirale HPLC**

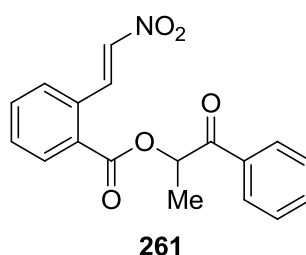
Hauptdia.:  $R_t$  = 28.12 min,

35.96 min

(Säule: Chiralpak IA, *n*-

Heptan/EtOH 8:2, 0.7 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -181.4^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

**4.5.5.7 (E)-2-(2-Nitrovinyl)benzoesäure-1-oxo-1-phenylpropan-2-yl-ester**

3-(Nitromethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**251**, 2.00 g, 10.4 mmol, 1.0 Äq.),  $\alpha$ -Brompropiofenon (4.44 g, 20.8 mmol, 2.0 Äq.) Natriumhydrogencarbonat (2.63 g, 31.2 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumiodid (0.350 g, 2.10 mmol, 0.2 Äq.) wurden in Aceton (21 mL, 0.4 M) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (*n*-

Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelbes Öl (0.480 g, 1.48 mmol, 14%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:2):  $R_f = 0.44$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.90$  (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH),  $8.18$  (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H),  $7.99$  (dd, 2H,  $J = 0.8$  Hz,  $8.1$  Hz,  $2 \times \text{Ar-H}$ ),  $7.58$ - $7.64$  (m, 2H, Ar-H),  $7.52$ - $7.58$  (m, 2H, Ar-H),  $7.50$  (t, 2H,  $J = 7.8$  Hz,  $2 \times \text{Ar-H}$ ),  $7.40$  (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH),  $6.25$  (q, 1H,  $J = 7.1$  Hz, CH),  $1.68$  (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 196.2$  (CO),  $165.5$  (CO),  $138.7$  (CH),  $138.6$  (CH),  $134.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $133.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $133.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $132.0$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $131.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $131.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $129.9$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $128.9$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.5$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $128.4$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $72.8$  (CH),  $17.3$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3101$  (w),  $2927$  (w),  $2857$  (w),  $2669$  (w),  $2319$  (w),  $2075$  (w),  $1981$  (w),  $1696$  (s),  $1579$  (m),  $1516$  (s),  $1450$  (m),  $1345$  (s),  $1251$  (s),  $1127$  (s),  $1088$  (s),  $1026$  (w),  $956$  (s),  $852$  (m),  $760$  (s),  $696$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $326$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 279 (16), 235 (15), 176 (9), 130 (43), 105 (100).

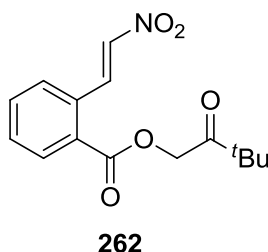
**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) =  $354$  ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 9),  $326$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 87),  $229$  (20),  $151$  (41),  $133$  (100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 66.46%, H 4.65%, N 4.31%

gefunden: C 66.16%, H 4.66%, N 4.03%

**4.5.5.8 (E)-2-(2-Nitrovinyl)benzoesäure-3,3-dimethyl-2-oxobutyl-ester**

3-(Nitromethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**251**, 966 mg, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), 1-Brompinacolon (1074 mg, 6.00 mmol, 1.2 Äq.), Natriumhydrogencarbonat (840 mg, 10.0 mmol, 2.0 Äq.) und Kaliumiodid (166 mg, 1.00 mmol, 0.2 Äq.) wurden in Aceton (10 mL, 0.5 M) gelöst und 5 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (170 mg, 0.584 mmol, 12%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.40$

**Smp.:** 89-91 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.87$  (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH), 8.16-8.20 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.64 (m, 3H, Ar-H), 7.42 (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH), 5.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (s, 9H,  $t\text{Bu}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 207.3$  (CO), 165.5 (CO), 138.7 (CH), 138.4 (CH), 133.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 42.9 ( $\text{C}_{t\text{-Bu}}$ ), 26.2 ( $3 \times \text{CH}_3_{t\text{-Bu}}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2965$  (m), 2309 (w), 2188 (w), 2093 (w), 1872 (w), 1711 (s), 1633 (w), 1580 (w), 1513 (m), 1421 (w), 1337 (s), 1260 (s), 1140 (m), 1054 (m), 962 (s), 840 (m), 764 (s), 712 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 292 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 11), 145 (59), 176 (13), 130 (69), 102 (28), 57 (100).

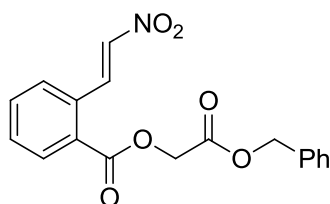
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 332 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 13), 320 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 37), 292 ( $[M+H]^+$ , 83), 176 (27).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 61.85%, H 5.88%, N 4.81%

gefunden: C 61.87%, H 5.83%, N 4.78%

**4.5.5.9 (E)-2-(2-Nitrovinyl)benzoesäure-2-(benzyloxy)-2-oxoethylester****263**

3-(Nitromethyl)isobenzofuran-1(3*H*)-on (**251**, 0.966 g, 5.00 mmol, 1.0 Äq.), Bromessigsäurebenzylester (2.29 g, 10.0 mmol, 2.0 Äq.), Natriumhydrogencarbonat (1.26 g, 15.0 mmol, 3.0 Äq.) und Kaliumiodid (0.166 g, 1.00 mmol, 0.2 Äq.) wurden in Aceton (10 mL, 0.5 M) gelöst und 5 Stunden refluxiert. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 2:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (219 mg, 0.641 mmol, 13%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.48

**Smp.:** 65-67 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 8.86 (d, 1H,  $J$  = 13.6 Hz, CH), 8.14-8.18 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.66 (m, 3H, Ar-H), 7.41 (d, 1H,  $J$  = 13.6 Hz, CH), 7.33-7.39 (m, 5H, Ar-H), 5.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.93 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  = 167.3 (CO), 165.4 (CO), 138.9 (CH), 138.2 (CH), 134.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 131.0 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.6 ( $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3108 (w), 3031 (w), 2958 (w), 2313 (w), 2094 (w), 1967 (w), 1723 (s), 1631 (w), 1576 (w), 1507 (s), 1396 (w), 1340 (m), 1206 (s), 1110 (s), 953 (s), 842 (m), 736 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 342 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 1), 295 (79), 235 (32), 177 (24), 130 (41), 91 (100).

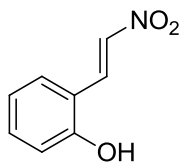
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 381 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 5), 370 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 342 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 295 (43), 181 (35), 91 (74).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 63.34%, H 4.43%, N 4.10%

gefunden: C 63.24%, H 4.42%, N 4.04%

**4.5.6 Weitere Substrate****4.5.6.1 (*E*)-2-(2-Nitrovinyl)phenol****294**

Zu einer Lösung aus Salicylaldehyd (1.22 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (0.5 mL, 20 M) wurden Nitromethan (3.05 g, 50.0 mmol, 5.0 Äq.) und Ammoniumacetat (0.131 g, 1.70 mmol, 0.17 Äq.) gegeben und diese 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser (50 mL) gegeben und mit DCM (3 $\times$ 30 mL) extrahiert. Nach Trocknen über

Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Produkt säulenchromatographisch (*n*-Pentan/Diethylether 3:1) aufgereinigt und als gelblicher Feststoff (0.820 g, 4.97 mmol, 50%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 3:1):  $R_f = 0.19$

**Smp.:** 132-134 °C

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.14$  (d, 1H,  $J = 13.6$  Hz, CH),  $7.96$  (d, 1H  $J = 13.6$  Hz, CH),  $7.44$  (dd, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $7.6$  Hz, Ar-H),  $7.35$  (td, 1H,  $J = 1.4$  Hz,  $8.2$  Hz, Ar-H),  $7.02$  (t, 1H  $J = 7.6$  Hz, Ar-H),  $6.86$  (d, 1H  $J = 8.2$  Hz, Ar-H),  $5.70$  (s, 1H, OH) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 155.8$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $138.6$  (CH),  $135.3$  (CH),  $133.2$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $132.6$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $121.6$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $117.7$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $116.4$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3772$  (w),  $3418$  (m)  $2298$  (w),  $2108$  (w),  $1935$  (w),  $1797$  (w),  $1696$  (w)  $1608$  (s),  $1487$  (s),  $1454$  (s),  $1326$  (s),  $1236$  (s),  $1150$  (m),  $1087$  (m),  $1040$  (w),  $963$  (s),  $859$  (w),  $819$  (m),  $746$  (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) =  $165$  ( $[\text{M}]^+$ , 53),  $118$  (100),  $91$  (22).

**MS** (CI, Methan):

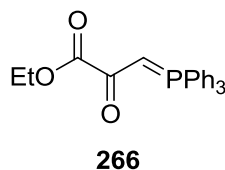
$m/z$  (%) =  $166$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 58.18%, H 4.27%, N 8.48%

gefunden: C 58.31%, H 4.11%, N 8.33%

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[107]</sup>

**4.5.6.2 2-Oxo-3-(triphenylphosphoranylidene)propionsäureethylester**

In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[108]</sup> wurden 3-Brom-2-oxopropionsäureethylester (1.35 g, 6.90 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphin (1.81 g, 6.90 mmol, 1.0 Äq.) in trockenem Diethylether (50 mL) gelöst und 2 Stunden refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das entstandene Phosphoniumsalz abfiltriert und mit Diethylether (3×20 mL) gewaschen. Das Salz wurde in einer Mischung aus Wasser und DCM (1.5:1, 17 mL) gelöst und mit wässriger Natronlauge (2 M, 2.8 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit DCM (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumchloridlösung (gesättigt, 20 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (1.17 g, 3.10 mmol, 45%) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.63-7.69 (m, 6H, Ar-H), 7.58 (td, 3H,  $J$  = 1.2 Hz, 7.3 Hz, Ar-H), 7.48 (td, 6H,  $J$  = 3.0 Hz, 7.8 Hz, Ar-H), 4.84 (d, 1H,  $J$  = 22.8 Hz, CH), 4.26 (q, 2H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>OEt), 1.35 (t, 3H,  $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>OEt) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 174.1 (CO), 165.9 (CO), 133.2 (6×CH<sub>Ar</sub>), 132.6 (3×CH<sub>Ar</sub>), 129.0 (6×CH<sub>Ar</sub>), 125.3 (d,  $J$  = 91.7 Hz, 3×C<sub>Ar</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (d,  $J$  = 107.5 Hz, CHP), 14.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3069 (w), 2978 (w), 2682 (w), 2326 (w), 2096 (w), 1980 (w), 1911 (w), 1703 (m), 1557 (s), 1436 (m), 1380 (m), 1206 (s), 1097 (s), 1024 (m), 859 (s), 695 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

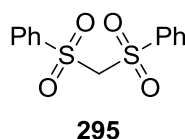
$m/z$  (%) = 376 ( $[M]^+$ , 1), 303 (100).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 417 ( $[M+C_3H_5]^+$ , 3), 405 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 14), 377 ( $[M+H]^+$ , 100), 279 (51).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[108]</sup>

#### 4.5.6.3 *Bis(phenylsulfonyl)methan*



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[109]</sup> wurde Bis(phenylthio)methan (46.0 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) in Essigsäure (680 mL) und Essigsäureanhydrid (180 mL, 0.23 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde eine wässrige Wasserstoffperoxid-Lösung (30 Gew.%, 113 g, 1.0 mol, 5.0 Äq.), 2 Stunden bei 0 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf kaltes Wasser (2 L) gegeben und der Feststoff abfiltriert. Dieser wurde mit kaltem Wasser (5×200 mL) gewaschen und das Produkt ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff (18.0 g, 60.6 mmol, 30% über 2 Stufen) erhalten.

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 7.97 (dt, 4H,  $J$  = 1.5 Hz, 8.5 Hz, Ar-H), 7.70-7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.62 (m, 4H, Ar-H), 4.74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 138.4 (2×C<sub>Ar</sub>), 134.8 (2×CH<sub>Ar</sub>), 129.4 (4×CH<sub>Ar</sub>), 128.9 (4×CH<sub>Ar</sub>), 74.5 (CH<sub>2</sub>) ppm.



**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2971 (w), 2916 (w), 2649 (w), 2319 (w), 2169 (w), 2094 (w), 1983 (w), 1907 (w), 1739 (m), 1584 (w), 1447 (m), 1311 (s), 1226 (m), 1148 (s), 1076 (s), 1002 (w), 920 (w), 841 (m), 747 (s), 679 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 297 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 7), 232 (14), 141 (28), 107 (71), 91 (48), 77 (100).

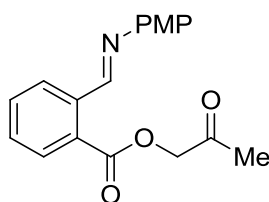
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 337 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 8), 325 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 3), 297 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[109]</sup>

## 4.6 Intramolekulare Mannich-Reaktion zu Isochromanonen

### 4.6.1 (*E*)-2-(((4-Methoxyphenyl)imino)methyl)benzoesäure-2-oxpropylester



**268**

2-Formylbenzoesäure (3.00 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxyanilin (2.46 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (4 mL, 5 M) gelöst und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, mit Toluol gewaschen und zusammen mit Triethylamin (2.13 g, 21.0 mmol, 1.05 Äq.) und Chloraceton (2.04 g, 22.0 mmol, 1.1 Äq.) in Aceton (10 mL, 0.4 M) gelöst. Die Lösung wurde 3 Stunden refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) als gelber Feststoff (5.48 g, 17.6 mmol, 80% über zwei Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f$  = 0.39

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ = 9.27 (s, 1H, CHN), 8.28 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 8.05 (dd, 1H, *J* = 1.0 Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.65 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 7.52 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz, Ar-H), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 6.93 (d, 2H, *J* = 8.9 Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

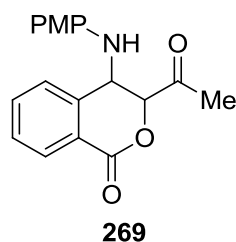
δ = 201.0 (CO), 166.2 (CO), 158.5 (CO<sub>Ar</sub>), 157.2 (CHN), 144.6 (CN<sub>Ar</sub>), 137.7 (C<sub>Ar</sub>), 132.7 (CH<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 130.1 (CH<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (CH<sub>Ar</sub>), 122.7 (2×CH<sub>Ar</sub>), 114.3 (2×CH<sub>Ar</sub>), 68.9 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3</sub>OMe), 26.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2943 (w), 2832 (w), 2326 (w), 2077 (w), 1883 (w), 1708 (s), 1612 (m), 1499 (m), 1420 (m), 1364 (m), 1247 (s), 1179 (m), 1126 (m), 1089 (m), 1026 (m), 961 (m), 826 (s), 752 (m), 707 (m), 622 (w), 542 (s) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

*m/z* (%) = 311 ([M]<sup>+</sup>, 86), 254 (100), 238 (23).

**4.6.2 3-Acetyl-4-((4-methoxyphenyl)amino)isochroman-1-on**


(*E*)-2-(((4-Methoxyphenyl)imino)methyl)benzoesäure-2-oxopropylester (**268**, 156 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol (14.0 mg, 0.1 mmol, 0.2 Äq.) wurden in DMSO (1.0 mL, 0.5 M) gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser (1 mL) und Diethylether (1 mL) gegeben und die wässrige Phase mit Diethylether (3×1 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Natriumchlorid-Lösung (gesättigt, 3×1 mL) gewaschen, über

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) wurde das Produkt als gelber Feststoff (109 mg, 0.350 mmol, 70%, *de* >95%, *ee* >99%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.42$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 8.15$  (dd, 1H,  $J = 1.4$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.45-7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.19 (d, 1H,  $J = 7.1$  Hz), 6.77 (d, 2H,  $J = 9.0$  Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 6.66 (d, 2H  $J = 9.0$  Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 5.00 (d, 1H,  $J = 3.2$  Hz, CH), 4.97 (br, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OMe), 3.57 (br, 1H, NH), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 206.3$  (CO), 163.6 (CO), 153.9 (CO<sub>Ar</sub>), 139.6 (CN<sub>Ar</sub>), 139.4 (C<sub>Ar</sub>), 134.8 (CH<sub>Ar</sub>), 130.9 (CH<sub>Ar</sub>), 129.3 (CH<sub>Ar</sub>), 126.6 (CH<sub>Ar</sub>), 122.9 (C<sub>Ar</sub>), 117.4 (2×CH<sub>Ar</sub>), 114.9 (2×CH<sub>Ar</sub>), 84.0 (CH), 55.6 (CH), 54.9 (CH<sub>3OMe</sub>), 28.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3364$  (w), 2956 (w), 2833 (w), 2289 (w), 2185 (w), 2063 (w), 1887 (w), 1717 (s), 1603 (w), 1513 (s), 1457 (w), 1357 (w), 1243 (s), 1113 (s), 1033 (s), 824 (m), 766 (m), 696 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 311 ( $[\text{M}]^+$ , 93), 238 (100), 196 (64), 167 (28), 122 (59), 108 (38).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 340 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 9), 312 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 238 (11).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 69.44%, H 5.50%, N 4.50%

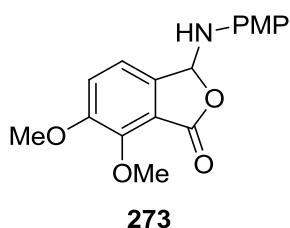
gefunden: C 69.13%, H 5.42%, N 4.42%

## Chirale HPLC

Hauptdia.:  $R_t = 21.41 \text{ min}, 43.00 \text{ min}$  (Säule: Whelk.M, *n*-Heptan/EtOH 8:2,  
Nebendia.:  $R_t = 24.05 \text{ min}, 28.21 \text{ min}$  0.5 mL/min)

**Drehwert:**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88.2$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ )

### 4.6.3 6,7-Dimethoxy-3-((4-methoxyphenyl)amino)isobenzofuran-1(3H)-on



6-Formyl-2,3-dimethoxybenzoesäure (2.10 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxyanilin (1.23 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (2 mL, 5 M) gelöst und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (2.95 g, 9.37 mmol, 93%) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:4):  $R_f = 0.18$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 7.25$  (d, 1H,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , Ar-H),  $7.22$  (d, 1H,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , Ar-H),  $6.90$  (d, 2H,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{Ar-H}_{\text{PMP}}$ ),  $6.83$  (d, 2H,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ ,  $2 \times \text{Ar-H}_{\text{PMP}}$ ),  $6.59$  (br, 1H, CH),  $4.54$  (br, 1H, NH),  $3.90$  (s, 3H, OMe),  $3.77$  (s, 3H, OMe) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 166.8$  (CO),  $154.4$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $153.8$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $148.0$  ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ),  $138.2$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $137.4$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $119.8$  ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ),  $118.7$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $118.1$  ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $117.1$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $114.8$  ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ),  $87.4$  (CH),  $62.4$  ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ),  $56.7$  ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ),  $55.7$  ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3308 (m), 2943 (w), 2842 (w), 2647 (w), 2315 (w), 2095 (w), 1881 (w), 1729 (s), 1605 (w), 1499 (s), 1350 (m), 1231 (s), 1124 (s), 1026 (s), 895 (m), 827 (s), 715 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 315 ( $[\text{M}]^+$ , 100), 287 (13), 193 (81), 123 (11).

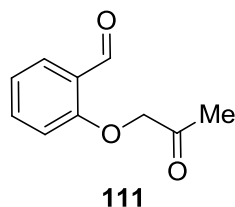
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 356 ( $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$ , 3), 344 ( $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$ , 16), 316 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 298 (9).

**Elementaranalyse:**

berechnet: C 64.75%, H 5.43%, N 4.44%

gefunden: C 64.48%, H 5.36%, N 4.41%

**4.7 Mannich-Reaktion zu Benzodihydrofuranen****4.7.1 2-(2-Oxopropoxy)benzaldehyd**

Salicylaldehyd (3.66 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.), eine Lösung von 3-Brom-2-methoxyprop-1-en in Tetrachlorkohlenstoff (0.55 M, 65.5 mL, 36.0 mmol, 1.2 Äq.), Kaliumcarbonat (4.56 g, 33.0 mmol, 1.1 Äq.), und Kaliumiodid (0.996 g, 6.00 mmol, 0.2 Äq.) wurden in DMF (84 mL, 0.36 M) suspendiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Diethylether (100 mL) und Wasser (100 mL) wurden zugegeben, die wässrige Phase mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 4×50 mL) gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in THF (30 mL) gelöst. Es wurde Salzsäure (1 M, 3.0 mL)

zugegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Wasser (50 mL) und DCM (50 mL) gegeben und die wässrige Phase mit DCM (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das DCM unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt als orangefarbener Feststoff (3.21 g, 18.0 mmol, 60% über zwei Stufen) erhalten.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.18$

**Smp.:** 42-44 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 10.58$  (s, 1H, CHO), 7.88 (dd, 1H,  $J = 1.8$  Hz, 7.7 Hz, Ar-H), 7.53-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.11 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Ar-H), 6.82 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, Ar-H), 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

$\delta = 204.2$  (CO), 189.2 (CHO), 159.8 (CO<sub>Ar</sub>), 136.0 (CH<sub>Ar</sub>), 129.1 (CH<sub>Ar</sub>), 125.1 (C<sub>Ar</sub>), 121.9 (CH<sub>Ar</sub>), 112.3 (CH<sub>Ar</sub>), 73.1 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 2868$  (w), 2327 (w), 2106 (w), 1992 (w), 1951 (w), 1719 (s), 1679 (s), 1483 (s), 1459 (m), 1425 (m), 1395 (m), 1358 (s), 1294 (s), 1248 (s), 1221 (s), 1194 (s), 1165 (s), 1104 (m), 1054 (s), 954 (w), 871 (w), 842 (m), 765 (s) cm<sup>-1</sup>.

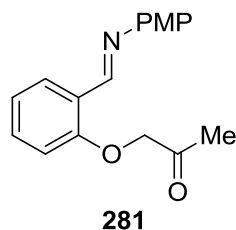
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 178 ([M]<sup>+</sup>, 2), 129 (16), 116 (21), 105 (27).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 207 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 1), 179 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 163 (3), 135 (5).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[51]</sup>

4.7.2 (*E*)-1-(2-(((4-Methoxyphenyl)imino)methyl)phenoxy)propan-2-on

2-(2-Oxopropoxy)benzaldehyd (**111**, 89.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Methoxyphenylamin (61.6 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und (*S*)-Prolin (17.3 mg, 0.15 mmol, 0.3 Äq.) wurden in DCM (1.0 mL, 0.5 M) gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Imin **281** als gelbes, festes Zwischenprodukt (72.0 mg, 0.25 mmol, 50%) isoliert.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f = 0.26$

**$^1\text{H-NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 9.02$  (s, 1H, CHN), 8.19 (dd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.6 Hz, Ar-H), 7.40 (ddd, 1H,  $J = 1.7$  Hz, 7.6 Hz, 8.3 Hz, Ar-H), 7.26 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $2 \times \text{Ar-H}_{\text{PMP}}$ ), 7.20 (t, 1H,  $J = 7.6$  Hz, Ar-H), 6.94 (d, 2H,  $J = 8.9$  Hz,  $2 \times \text{Ar-H}_{\text{PMP}}$ ), 6.78 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, Ar-H), 4.64 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta = 205.0$  (CO), 158.2 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 157.4 ( $\text{CO}_{\text{Ar}}$ ), 153.7 (CHN), 145.4 ( $\text{CN}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 125.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 122.3 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 122.1 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 114.4 ( $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 111.9 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 73.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_3\text{OMe}$ ), 26.7 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3002$  (w), 2919 (m), 2839 (w), 2535 (w), 2327 (w), 2197 (w), 2085 (w), 1917 (w), 1723 (s), 1605 (s), 1500 (s), 1361 (m), 1288 (s), 1236 (s), 1169 (s), 1107 (m), 1059 (m), 1021 (s), 970 (w), 934 (w), 884 (w), 825 (s), 748 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

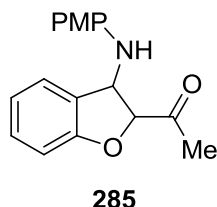
**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 283 ( $[\text{M}]^+$ , 4), 123 (100), 108 (49), 91 (33).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 312 ( $[M+C_2H_5]^+$ , 1), 284 ( $[M+H]^+$ , 100).

#### 4.7.3 1-(3-((4-Methoxyphenyl)amino)-2,3-dihydrobenzofuran-2-yl)ethanon



2-(2-Oxopropoxy)benzaldehyd (**111**, 89.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.), *p*-Methoxyphenylamin (61.6 mg, 0.5 mmol, 1.0 Äq.) und (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)1*H*-tetrazol (28.0 mg, 0.20 mmol, 0.4 Äq.) wurden in kaltem DMF (2.0 mL, 0.25 M) gelöst und 24 Stunden bei 2 °C gerührt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan/Diethylether 2:1) wurde das Produkt als roter Feststoff (38.0 mg, 0.13 mmol, 27%, *de* >95%, *ee* 94%) isoliert.

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 1:1):  $R_f$  = 0.52

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 7.29 (t, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, Ar-H), 7.23 (d, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, Ar-H), 6.98 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, Ar-H), 6.94 (t, 1H,  $J$  = 7.5 Hz, Ar-H), 6.80 (d, 2H,  $J$  = 8.9 Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 6.65 (d, 2H,  $J$  = 7.9 Hz, 2×Ar-H<sub>PMP</sub>), 5.32 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, CH), 5.14 (d, 1H,  $J$  = 7.9 Hz, CH), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.44 (br, 1H, NH), 2.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  = 205.4 (CO), 158.9 (CO<sub>Ar</sub>), 153.3 (CO<sub>Ar</sub>), 140.4 (CN<sub>Ar</sub>), 130.5 (CH<sub>Ar</sub>), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 124.9 (CH<sub>Ar</sub>), 121.8 (CH<sub>Ar</sub>), 115.8 (2×CH<sub>Ar</sub>), 114.8 (2×CH<sub>Ar</sub>), 110.7 (CH<sub>Ar</sub>), 89.3 (CH), 60.6 (CH), 55.7 (CH<sub>3OMe</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.



**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3337 (m), 3005 (m), 2925 (m), 2835 (m), 2475 (w), 2318 (w), 2073 (w), 1920 (w), 1703 (s), 1607 (m), 1509 (s), 1466 (s), 1359 (m), 1223 (s), 1174 (m), 1082 (m), 1020 (s), 904 (m), 813 (s), 749 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 283 ( $[\text{M}]^+$ , 75), 265 (18), 250 (15), 123 (100), 108 (40).

**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 284 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100), 266 (9).

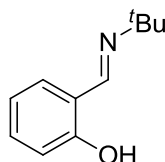
**Elementaranalyse:**

berechnet: C 72.07%, H 6.05%, N 4.94%

gefunden: C 71.64%, H 6.10%, N 4.29%

**Chirale HPLC**

Hauptdia.:  $R_t$  = 10.03 min, 13.05 min (Säule: Daicel OD.M, *n*-Heptan/EtOH 9:1, 1.0 mL/min)

**4.7.4 (*E*)-2-((*tert*-Butylimino)methyl)phenol**

**280**

Salicylaldehyd (2.44 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) und *tert*-Butylamin (1.46 g, 20.0 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Toluol (20.0 mL, 1 M) bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck lieferte das Produkt als gelbes Öl (3.54 g, 20.0 mmol, 100%).

**DC** (*n*-Pentan/Diethylether 19:1):  $R_f$  = 0.25

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 14.37 (s, 1H, OH), 8.33 (s, 1H, CHN), 7.27-7.31 (m, 1H, Ar-H), 7.24-7.26 (m, 1H, Ar-H), 6.94 (d, 1H,  $J$  = 8.3 Hz, Ar-H), 6.83-6.87 (m, 1H, Ar-H), 1.34 (s, 9H, 3×CH<sub>3</sub><sub>*t*</sub>-Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 162.1 (CO<sub>Ar</sub>), 159.6 (CHN), 132.0 (CH<sub>Ar</sub>), 131.3 (CH<sub>Ar</sub>), 118.8 (C<sub>Ar</sub>), 118.1 (CH<sub>Ar</sub>), 117.3 (CH<sub>Ar</sub>), 57.0 (C<sub>*t*</sub>-Bu), 29.6 (3×CH<sub>3</sub><sub>*t*</sub>-Bu) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 2968 (m), 1735 (w), 2627 (w), 2110 (w), 1745 (w), 1624 (s), 1497 (m), 1461 (m), 1371 (m), 1280 (s), 1195 (s), 1113 (m), 1032 (w), 975 (w), 925 (m), 852 (m), 751 (s), 670 (w) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 177 ([M]<sup>+</sup>, 100), 120 (54).

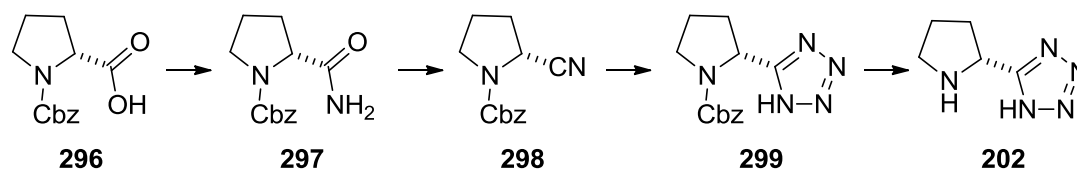
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 218 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 1), 206 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 3), 178 ([M+H]<sup>+</sup>, 42), 176 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[110]</sup>

## 4.8 Katalysatorsynthesen

### 4.8.1 (*R*)-5-(Pyrrolidin-2-yl)-1*H*-tetrazol



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[111]</sup> wurden (*R*)-1-((Benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-2-carbonsäure (**296**, 20.0 g, 80.0 mmol, 1.0 Äq.), Di-*tert*-butyldicarbonat (22.8 g, 104 mmol, 1.3 Äq.) und Ammoniumhydrogencarbonat (7.61 g, 96 mmol, 1.2 Äq.) unter Argon-Atmosphäre in trockenem Acetonitril (400 mL, 0.2 M) gelöst. Nach Zugabe von

Pyridin (3.89 mL, 3.81 g, 48.1 mmol, 0.6 Äq.) wurde die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck auf etwa 100 mL eingengt, Ethylacetat (200 mL) und Wasser (200 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (2×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger Natriumchlorid-Lösung (gesättigt, 200 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das rohe (*R*)-Benzyl-2-carbamoylpyrrolidin-1-carboxylat (**297**) über Silica filtriert (Ethylacetat) und als leicht gelbes, sehr viskoses Öl (18.27 g, 73.67 mmol, 92%) erhalten.

**DC** (Ethylacetat):  $R_f = 0.29$

**$^1\text{H-NMR}$**  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):

$\delta = 7.38\text{--}7.42$  (m, 5H), 6.71 (br), 6.25–6.08 (m, 1H,  $\text{NH}_2$ ), 6.01 (br), 5.23–5.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.39–4.20 (m, 1H, NCH), 3.64–3.47 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.23 (br), 2.08 (br), 1.97–1.85 (m, 4H) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , Rotamerengemisch):

$\delta = 175.4, 174.5$  ( $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ), 156.0, 136.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 67.3 ( $\text{ArCH}_2$ ), 60.6, 60.2 (NCH), 47.5, 47.0 ( $\text{NCH}_2$ ), 31.1, 28.2 ( $\text{NCHCH}_2$ ), 24.5, 23.6 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3337$  (s), 3198 (s), 3065 (m), 3035 (m), 2964 (s), 2883 (s), 2215 (w), 1962 (w), 1703 (s), 1418 (s), 1355 (s), 1263 (s), 1179 (s), 1120 (s), 1031 (m), 983 (m), 918 (m), 877 (w), 744 (s), 699 (s), 606 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 248 ( $[\text{M}]^+$ , 2), 204 (53), 160 (34), 91 (100), 65 (9).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[111]</sup>

Das (*R*)-Benzyl-2-carbamoylpyrrolidin-1-carboxylat (**297**, 8.57 g, 34.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde unter Argon-Atmosphäre in DMF (102 mL, 0.34 M) gelöst und 30 min auf 0 °C abgekühlt. Cyanurchlorid (6.37 g, 34.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde

zugegeben, 1 h bei 0 °C gerührt und anschließend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Nach Zugabe von Wasser (100 mL) wurde mit Ethylacetat (3×100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit wässriger Lithiumchlorid-Lösung (5%ig, 3×100 mL) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt über Silica filtriert (Dichlormethan) und das (*R*)-Benzyl-2-cyanopyrrolidin-1-carboxylat (**298**) als farbloses Öl (5.87 g, 25.5 mmol, 74%) erhalten.

**DC** (Dichlormethan):  $R_f = 0.29$

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):

$\delta = 7.43\text{--}7.30$  (m, 5H, Ar-H), 5.23–5.12 (m, 2H, ArCH<sub>2</sub>), 4.62 (d,  $J = 7.4$  Hz), 4.56 (d, 1H,  $J = 7.7$  Hz, NCHCN), 3.62–3.56 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.47–3.38 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.31–2.02 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Rotamerengemisch):

$\delta = 154.3, 153.6$  (NCO), 136.0, 135.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.1 (C<sub>Ar</sub>), 118.9, 118.7 (NCHCN), 67.8, 67.6 (ArCH<sub>2</sub>), 47.5, 47.0 (NCH), 46.3, 45.9, 31.8, 30.8 (NCHCH<sub>2</sub>), 24.6, 23.7 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu} = 3457$  (m), 2958 (m), 2894 (m), 2594 (w), 2240 (w), 1710 (s), 1414 (s), 1352 (s), 1262 (m), 1184 (m), 1111 (m), 1028 (w), 977 (m), 918 (m), 751 (m), 701 (m), 609 (w), 518 (w) cm<sup>-1</sup>.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[111]</sup>

(*R*)-Benzyl-2-cyanopyrrolidin-1-carboxylat (**298**, 3.00 g, 13.0 mmol, 1.0 Äq.), Natriumazid (1.10 g, 16.94 mmol, 1.3 Äq.) und Triethylaminhydrochlorid (2.33 g, 16.94 mmol, 1.3 Äq.) wurden unter Argon-Atmosphäre in Toluol (13 mL, 1 M) suspendiert und 24 h bei 95 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser (20 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit Wasser (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf 0 °C abgekühlt, wässrige Natriumnitrat-Lösung (21 Gew.%, 3.69 mL,

9.12 mmol, 0.7 Äq.) und tropfenweise Schwefelsäure-Lösung (20 Gew.%, 2.56 mL, 5.21 mmol, 0.4 Äq.) zugegeben, bis kein Gas mehr freigesetzt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **299** wurde nicht weiter aufgereinigt, sondern direkt in Essigsäure/Wasser (9:1, 150 mL, 0.09 M) gelöst, mit 5% Palladium auf Kohle (0.36 g) und unter Wasserstoffatmosphäre (1 atm) 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Um die Essigsäure vollständig zu entfernen wurde Toluol (5 mL) zugegeben und dieses wiederum unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde aus Toluol/Methanol umkristallisiert und das Produkt **202** als farbloser Feststoff (1.03 g, 7.41 mmol, 57% über 3 Stufen) erhalten.

**Smp.:** 178-180 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, DMSO):

$\delta$  = 9.17 (br, 1H, NH), 4.76 (dd, 1H,  $J$  = 8.1 Hz, 7.5 Hz, NHCH), 3.36 (br, 1H, NH), 3.34-3.18 (m, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.50 (dt, 1H,  $J$  = 3.6 Hz, 1.8 Hz, CH<sub>2</sub>), 2.38-2.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.21-1.90 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, DMSO):

$\delta$  = 158.2 (C), 55.5 (CHN), 45.1 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

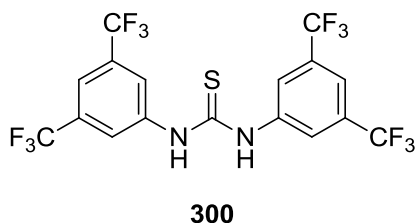
$\tilde{\nu}$  = 3868, (w), 3746 (w), 3406 (w), 2918 (s), 2852 (s), 2663 (m), 2329 (s), 2222 (m), 2175 (m), 2106 (s), 2011 (m), 1904 (s), 1738 (m), 1623 (w), 1460 (m), 1383 (m), 1260 (w), 1182 (m), 1107 (m), 962 (m), 879 (m), 716 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

$m/z$  (%) = 139 ([M]<sup>+</sup>, 8), 110 (4), 83 (28), 70 (100), 68 (40), 56 (50), 54 (44).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[111]</sup>

## 4.8.2 1,3-Bis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)thioharnstoff



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[112]</sup> wurden 1-Isothiocyanato-3,5-bis(trifluormethyl)benzol (2.71 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und 3,5-Bis(trifluormethyl)anilin (2.29 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) und Methanol (0.320 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) miteinander vermischt und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Filtration und Waschen mit *n*-Pentan lieferten das Produkt als farblosen Feststoff (1.78 g, 3.56 mmol, 36%).

**Smp.:** 161-162 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (600 MHz, DMSO):

$\delta$  = 10.66 (s, 2H, NH), 8.21 (s, 4H, 4×Ar-H), 7.87 (s, 2H, 2×Ar-H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR** (151 MHz, DMSO):

$\delta$  = 181.0 (CS), 141.6 (2×CN<sub>Ar</sub>), 130.6 (q,  $J$  = 32.9 Hz, 4×CF<sub>3</sub>), 124.6 (4×CH<sub>Ar</sub>), 122.7 (4×C<sub>Ar</sub>), 118.2 (2×CH<sub>Ar</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR** (564 MHz, DMSO):

$\delta$  = -61.6 (CF<sub>3</sub>) ppm.

**IR** (ATR):

$\tilde{\nu}$  = 3180 (w), 3044 (w), 1551 (m), 1462 (w), 1368 (m), 1275 (s), 1122 (s), 903 (m), 697 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS** (EI, 70 eV):

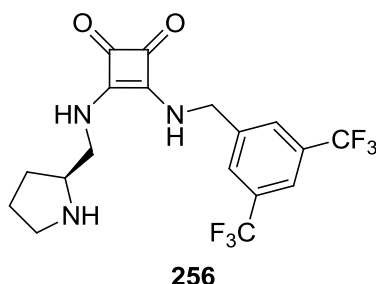
$m/z$  (%) = 500 ([M]<sup>+</sup>, 68), 481 (15), 272 (29), 229 (100).

**MS** (CI, Methan):

$m/z$  (%) = 541 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 3), 529 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 28), 501 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 481 (64).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[112]</sup>

#### 4.8.3 (S)-3-((3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl)amino)-4-((pyrrolidin-2-ylmethyl)amino)cyclobut-3-en-1,2-dion



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift<sup>[113]</sup> wurden (S)-N-Boc-2-(Aminomethyl)pyrrolidin (0.940 g, 4.69 mmol, 1.0 Äq.) und 3-((3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-en-1,2-dion (1.74 g, 4.93 mmol, 1.05 Äq.) in Methanol (47 mL, 0.1 M) gelöst und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in DCM (31 mL, 0.15 M) aufgenommen und tropfenweise TFA (13 mL) zugegeben. Anschließend wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung (5%ig, 100 mL) wurde zugegeben und die Lösung in einen Scheidetrichter abdekantiert. Der zurückgebliebene Feststoff wurde mit Wasser (3×50 mL) nachgewaschen und dieses ebenfalls in den Scheidetrichter überführt. Die wässrige Phase wurde mit DCM/Methanol (10:1, 3×50 mL) extrahiert und die Extrakte mit dem Feststoff vereint. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, wobei mehrmals Toluol zugegeben wurde um das Wasser als Azeotrop herauszuschleppen. Das Rohprodukt wurde in DCM/Methanol (1:1) gelöst, mit Kieselgel eingengt und säulenchromatographisch (Gradient DCM/Methanol 100:3 bis DCM/Methanol 4:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als farbloser Feststoff (724 mg, 1.72 mmol, 37%) isoliert.

**Smp.:** 64-66 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, DMSO):**

$\delta$  = 8.78 (br, 2H, 2×NH), 8.46 (s, 1H, NH), 8.08 (s, 2H, 2×Ar-H), 8.07 (s, 1H, Ar-H), 4.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.72-3.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.10-3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.81-1.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.59-1.71 (m, 1H, CH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, DMSO):**

$\delta$  = 183.3 (2×CO), 168.3 (CN), 167.8 (CN), 158.8 (q,  $J$  = 31.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 142.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.9 (q,  $J$  = 32.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 129.0 (2×CH<sub>Ar</sub>), 124.6 (C<sub>Ar</sub>), 122.8 (C<sub>Ar</sub>), 121.7 (C<sub>Ar</sub>), 121.0 (CH<sub>Ar</sub>), 60.1 (CH), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (564 MHz, DMSO):**

$\delta$  = -61.3 (CF<sub>3</sub>), -73.7 (CF<sub>3</sub>) ppm.

**IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = (3162 (m), 2958 (m), 2772 (w), 2508 (w), 2099 (w), 1806 (w), 1657 (s), 1568 (s), 1446 (m), 1356 (m), 1277 (m), 1124 (s), 971 (w), 891 (w), 722 (m) cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 421 ([M]<sup>+</sup>, 7), 335 (2), 242 (2), 224 (4), 69 (65).

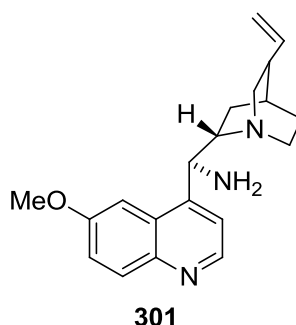
**MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 462 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 4), 450 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 9), 422 ([M+H]<sup>+</sup>, 41), 404 (21), 244 (68), 224 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[113]</sup>



#### 4.8.4 (1*S*)-(6-Methoxychinolin-4-yl)((1*S*,4*S*)-5-vinylchinuclidin-2-yl)methanamin



In Anlehnung an eine literaturbekannte Vorschrift wurden<sup>[114]</sup> Chinin (1.99 g, 6.13 mmol, 1.0 Äq.) und Triphenylphosphin (2.11 g, 7.35 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (30 mL, 0.2 M) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Nachdem Diisopropylazidocarboxylat (1.49 g, 7.35 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben wurde, wurde eine Lösung von Diphenylphosphorylazid (2.02 g, 7.35 mmol, 1.2 Äq.) in trockenem THF (13 mL) langsam zugetrichtet. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf 50 °C erhöht und weitere 2 Stunden gerührt. Triphenylphosphin (2.29 g, 7.97 mmol, 1.3 Äq.) wurde zugegeben und die Lösung weiter erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet war. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser (0.7 mL) zugefügt und die Lösung weitere 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM (30 mL) und verdünnter Salzsäure (10%ig, 30 mL) versetzt. Nach Trennen der Phasen wurde die wässrige Phase mit wässriger Ammoniak-Lösung (konz.) alkalisiert und anschließend mit DCM (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (Ethylacetat/Methanol/NH<sub>3aq</sub> 50:50:1) wurde das Produkt als gelbes Öl (1.75 g, 5.4 mmol, 88%) erhalten.

### **<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 8.74 (d, 1H,  $J$  = 4.1 Hz, Ar-H), 8.03 (d, 1H,  $J$  = 9.2 Hz, Ar-H), 7.51-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (d, 1H,  $J$  = 12.6 Hz, Ar-H), 7.38 (dd, 1H,  $J$  = 2.7 Hz, 9.2 Hz, Ar-H), 5.72-8.86 (m, 1H, CH<sub>Allyl</sub>), 4.98 (dd, 2H,  $J$  = 13.8 Hz, 19.1 Hz, CH<sub>2Allyl</sub>), 4.59 (br, 1H, Alkyl-H), 3.96 (s, 3H, OMe), 3.27 (dd, 1H,  $J$  = 10.1 Hz, 13.8 Hz, Alkyl-H), 3.17-3.24 (m, 1H, Alkyl-H), 3.02-3.13 (m, 1H, Alkyl-H), 2.74-2.86 (m, 2H, Alkyl-H), 2.25-2.31 (m, 1H, Alkyl-H), 1.98 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.60-1.64 (m, 1H, Alkyl-H), 1.50-1.60 (m, 2H, Alkyl-H), 1.39-1.47 (m, 1H, Alkyl-H), 0.72-0.79 (m, 1H, Alkyl-H) ppm.

### **<sup>13</sup>C-NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  = 157.7 (CO<sub>Ar</sub>), 147.8 (CH), 147.0 (C<sub>Ar</sub>), 144.7 (C<sub>Ar</sub>), 141.7 (2×CH<sub>Ar</sub>), 131.7 (2×CH<sub>Ar</sub>), 128.8 (C<sub>Ar</sub>), 121.3 (CH<sub>Ar</sub>), 114.4 (CH<sub>2</sub>), 61.9 (CH), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>3OMe</sub>), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CH), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH), 26.0 (CH<sub>2</sub>) ppm.

### **IR (ATR):**

$\tilde{\nu}$  = 3370 (s), 3295 (s), 3070 (s), 2926 (s), 2592 (w), 2342 (w), 2147 (w), 2057 (w), 1925 (m), 1824 (w), 1732 (m), 1618 (s), 1460 (s), 1353 (s), 1242 (s), 1132 (w), 1035 (m), 909 (m), 837 (m), 732 (m), 679 (m), 627 (m), 543 (m) cm<sup>-1</sup>.

### **MS (EI, 70 eV):**

$m/z$  (%) = 323 ([M]<sup>+</sup>, 3), 187 (15), 136 (100).

### **MS (CI, Methan):**

$m/z$  (%) = 364 ([M+C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 4), 352 ([M+C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 20), 324 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), 136 (17).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[114]</sup>

## 5 Abkürzungsverzeichnis

|           |                                    |
|-----------|------------------------------------|
| Ac        | Acetat                             |
| Ar        | Aryl                               |
| BINOL     | 1,1'-Bi-2-naphthol                 |
| CAN       | Cerammoniumnitrat                  |
| Cp        | Cyclopentadienyl                   |
| Cy        | Cyclohexyl                         |
| DBU       | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en  |
| DCE       | Dichlorethan                       |
| DCM       | Dichlormethan                      |
| <i>de</i> | Diastereomerenüberschuss           |
| DHP       | Dihydropyran                       |
| DME       | Ethylenglycoldimethylether         |
| DMF       | Dimethylformamid                   |
| DMSO      | Dimethylsulfoxid                   |
| DTBP      | Di- <i>tert</i> -butylperoxid      |
| <i>ee</i> | Enantiomerenüberschuss             |
| FPT       | Freeze/Pump/Thaw                   |
| HRMS      | Hochauflösende Massenspektrometrie |
| IR        | Infrarotspektroskopie              |
| k. R.     | keine Reaktion                     |
| Kat.      | Katalysator                        |
| konz.     | konzentriert                       |
| MOM       | Methoxymethyl                      |
| MS        | Massenspektrometrie                |
| MS        | Molsieb                            |
| n. b.     | nicht bestimmt                     |
| NBS       | <i>N</i> -Bromsuccinimid           |
| NMR       | Kernresonanzspektroskopie          |
| Ns        | Nosyl                              |

|          |                                                         |
|----------|---------------------------------------------------------|
| Nu       | Nucleophil                                              |
| <i>o</i> | <i>ortho</i>                                            |
| <i>p</i> | <i>para</i>                                             |
| PG       | Schutzgruppe                                            |
| PMP      | <i>para</i> -Methoxyphenyl                              |
| PPTS     | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat                 |
| Pro      | Prolin                                                  |
| quant.   | quantitativ                                             |
| Reflux   | Rückflussskochen                                        |
| RT       | Raumtemperatur                                          |
| TADDOL   | <i>a,a,a',a'</i> -Tetraaryl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol |
| TBAF     | Tetrabutylammoniumfluorid                               |
| TBAOAc   | Tetrabutylammoniumacetat                                |
| TBME     | <i>tert</i> -Butylmethylether                           |
| TBS      | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl                         |
| TEA      | Triethylamin                                            |
| Tf       | Triflyl                                                 |
| TFA      | Trifluoressigsäure                                      |
| TFAA     | Trifluoressigsäureanhydrid                              |
| THF      | Tetrahydrofuran                                         |
| THP      | Tetrahydropyran                                         |
| TMEDA    | Tetramethylethyldiamin                                  |
| TMS      | Trimethylsilyl                                          |
| UV       | Ultraviolett                                            |

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] a) D. Enders, R. W. Hoffmann, *Chem. unserer Zeit* **1985**, *19*, 177-190; b) T. J. Leitereg, D. G. Guadagni, J. Harris, T. R. Mon, R. Teranishi, *J. Agr. Food Chem.* **1971**, *19*, 785-787.
- [2] M. Gil-Agustí, L. Monferrer-Pons, M. a. C. García-Alvarez-Coque, J. Esteve-Romero, *Talanta* **2001**, *54*, 621-630.
- [3] W. A. Abruzzi, *J. New Drugs* **1962**, *2*, 310-313.
- [4] D. Enders, L. F. Reichenbach, *Synthesis* **2013**, *45*, 959-965.
- [5] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549-551.
- [6] A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253-2329.
- [7] B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- [8] P. I. Dalko, *CHIMIA* **2007**, *61*, 213-218.
- [9] a) H. Guzmán-Maldonado, O. Paredes-López, C. G. Biliaderis, *Crc. Rev. Food Sci.* **1995**, *35*, 373-403; b) O. Kirk, T. V. Borchert, C. C. Fuglsang, *Curr. Opin. Biotech.* **2002**, *13*, 345-351; c) Y. Sun, J. Cheng, *Bioresour. Technol.* **2002**, *83*, 1-11.
- [10] D. Enders, A. A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857-7870.
- [11] S.C. Pan, B. List, *Organocatalysis*, Vol. 2007/2, Springer-Verlag Berlin, Berlin, **2008**.
- [12] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304-308.
- [13] F. Wöhler, J. v. Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-282.
- [14] P. S. Fiske, G. Bredig, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- [15] H. Pracejus, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1960**, *634*, 9-22.
- [16] a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, in *German Patent*, Vol. DE 2102623, **1971**.
- [17] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.
- [18] a) A. I. Nyberg, A. Usano, P. M. Pihko, *Synlett* **2004**, 1891-1896; b) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100-15101.
- [19] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.

- [20] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244.
- [21] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.
- [22] S. E. Reisman, A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198-7199.
- [23] H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.
- [24] a) Z. R. Dzhafarov, Z. A. Kuliev, A. D. Vdovin, A. A. Kuliev, V. M. Malikov, N. M. Ismailov, *Chem Nat Compd* **1992**, *28*, 27-31; b) W. Vilegas, G. L. Pozetti, J. Harumi Yariwake Vilegas, *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 416-417.
- [25] *IARC Monographs* **2000**, *77*, 193.
- [26] S. Specker, Dissertation, Philips-Universität (Marburg), **2004**.
- [27] a) S. Caffieri, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 149-157; b) J. M. R. D. H. Murray, S. A. Brown, *The Natural Coumarins. Overview, Chemistry and Biochemistry*, Wiley, New York, **1982**.
- [28] M. F. Paine, W. W. Widmer, H. L. Hart, S. N. Pusek, K. L. Beavers, A. B. Criss, S. S. Brown, B. F. Thomas, P. B. Watkins, *Am. J. Clin. Nutr.* **2006**, *83*, 1097-1105.
- [29] B. Ngameni, V. Kuete, I. K. Simo, A. T. Mbaveng, P. K. Awoussong, R. Patnam, R. Roy, B. T. Ngadjui, *S. Afr. J. Bot.* **2009**, *75*, 256-261.
- [30] B. Jiménez, M. a. C. Grande, J. Anaya, P. Torres, M. Grande, *Phytochemistry* **2000**, *53*, 1025-1031.
- [31] Y. Zou, M. Lobera, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1761-1770.
- [32] a) D. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K.-H. Lee, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322-345; b) R. O'Kennedy, R. D. Thomas, *Coumarins: Biology, Applications, and Mode of Action*, Wiley, Chichester, UK, **1997**; c) J. M. R. D. H. Murray, S. A. Brown, *The Natural Coumarins*, Wiley, Chichester, UK, **1982**; d) S. M. Sethna, N. M. Shah, *Chem. Rev.* **1945**, *36*, 1-62.
- [33] a) B. Wagner, *Molecules* **2009**, *14*, 210-237; b) A. Dorlars, C.-W. Schellhammer, J. Schroeder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 665-679.
- [34] W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.* **1868**, *21*, 53-63.
- [35] H. v. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 929-936.
- [36] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2585-2595.
- [37] P. P. Mahulikar, R. B. Mane, *J. Chem. Res.* **2006**, 12-14.

- [38] N. Sharma, U. K. Sharma, R. Kumar, N. Katoch, R. Kumar, A. K. Sinha, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 871-878.
- [39] a) J. Oyamada, T. Kitamura, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6918-6925; b) M. Kotani, K. Yamamoto, J. Oyamada, Y. Fujiwara, T. Kitamura, *Synthesis* **2004**, 1466-1470.
- [40] H. A. Wegner, S. Ahles, M. Neuburger, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11310-11313.
- [41] a) F. Boeck, M. Blazejak, M. R. Anneser, L. Hintermann, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1630-1636; b) N. Cairns, L. M. Harwood, D. P. Astles, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1264-1266; c) T. Horaguchi, N. Hosokawa, K. Tanemura, T. Suzuki, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 61-67; d) N. S. Narasimhan, F. S. Mali, M. V. Barve, *Synthesis* **1979**, 906-909; e) P. H. Reichenbacher, A. K. Sparks, T. M. Forsythe in *United States Patent*, 3998851, **1976**.
- [42] A. K. Chatterjee, F. D. Toste, S. D. Goldberg, H. Grubbs Robert, *Pure & Appl. Chem., Vol. 75*, **2003**, p. 421.
- [43] a) A. K. Jana, D. Mal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4411-4413; b) W. Zhang, K. Krohn, S. Draeger, B. Schulz, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1078-1081.
- [44] M. Das, D. F. O'Shea, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6448-6460.
- [45] S. Aspin, L. López-Suárez, P. Larini, A.-S. Goutierre, R. Jazzar, O. Baudoin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5056-5059.
- [46] F. Wang, Z. Qi, J. Sun, X. Zhang, X. Li, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6290-6293.
- [47] X. Han, C. Dong, H.-B. Zhou, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1275-1280.
- [48] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213.
- [49] C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891-2894.
- [50] D. M. Mans, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3305-3308.
- [51] D. Enders, O. Niemeier, L. Straver, *Synlett* **2006**, 3399-3402.
- [52] B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600-1632.
- [53] M. T. Hechavarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958-3960.
- [54] W. J. Nodes, D. R. Nutt, A. M. Chippindale, A. J. A. Cobb, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16016-16017.
- [55] C. Bournaud, E. Marchal, A. Quintard, S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1666-1673.

- [56] a) Y. Liu, A. Lu, K. Hu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4836-4843; b) A. Lu, K. Hu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, J. Fang, C. Tang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6208-6214.
- [57] J. Christensen, Ł. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 648-652.
- [58] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.
- [59] a) B. Mondal, S. C. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9789-9792; b) H. Zheng, Q. Liu, S. Wen, H. Yang, Y. Luo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 875-882.
- [60] F. Boeck, Dissertation, RWTH Aachen University, **2011**.
- [61] T. Bisschops, Dissertation, RWTH Aachen University, **2012**.
- [62] J. Fronert, Masterarbeit, RWTH Aachen University, **2012**.
- [63] W. L. Mendelson, S. Hayden, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 603-610.
- [64] Y. J. Cho, K. Y. Rho, S. Rok Keum, S. H. Kim, C. M. Yoon, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2061-2068.
- [65] T. Tsuritani, H. Shinokubo, K. Oshima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8121-8124.
- [66] J. L. C. Kachinsky, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1393-1401.
- [67] H. M. R. Hoffmann, G. Greenwood, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 611-617.
- [68] A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497-500.
- [69] D. R. Vutukuri, P. Bharathi, Z. Yu, K. Rajasekaran, M.-H. Tran, S. Thayumanavan, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146-1149.
- [70] K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6173-6177.
- [71] J. R. Allen, K. Biswas, M. C. Bryan, R. Burli, G. Q. Cao, M. J. Frohn, J. E. Golden, S. Mercede, S. Neira, T. Peterkin, Google Patents, **2008**.
- [72] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tet. Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470.
- [73] F. Pfengle, V. Dekaris, L. Schefzig, R. Zimmer, H.-U. Reissig, *Synlett* **2008**, 2965-2968.
- [74] N. Rezai, F. A. Meybodi, P. Salehi, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1799-1805.
- [75] N. C. Ganguly, S. K. Barik, S. Dutta, *Synthesis* **2010**, 1467-1472.
- [76] a) I. P. Beletskaya, A. S. Sigeev, A. S. Peregudov, P. V. Petrovskii, *Synthesis* **2007**, 2534-2538; b) C. Colas, M. Goeldner, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357-1366; c) P. Hanson, J. R. Jones, A. B. Taylor, P. H. Walton, A. W. Timms, *J. Chem. Soc. Perk. T. 2* **2002**, 1135-1150; d) E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 81-84.
- [77] E.-T. Cassens-Sasse, Dissertation, RWTH Aachen University, **2013**.
- [78] P. Nandhikonda, M. D. Heagy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4796-4799.



- [79] a) N. Kagawa, Y. Sasaki, H. Kojima, M. Toyota, *Tet. Lett.* **2010**, *51*, 482-484; b) P. K. Mahata, O. Barun, H. Ila, H. Junjappa, *Synlett* **2000**, 1345-1347.
- [80] a) H. Chen, H. Jiang, C. Cai, J. Dong, W. Fu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 992-994; b) S. Nicolai, C. Piemontesi, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680-4683.
- [81] C. Baumert, M. Günthel, S. Krawczyk, M. Hemmer, T. Wersig, A. Langner, J. Molnár, H. Lage, A. Hilgeroth, *Bioorg. & Med. Chem.* **2013**, *21*, 166-177.
- [82] O. Reis, S. Eymur, B. Reis, A. S. Demir, *Chem. Commun.* **2009**, 1088-1090.
- [83] S. Sulzer-Mossé, A. Alexakis, J. Mareda, G. Bollot, G. Bernardinelli, Y. Filinchuk, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3204-3220.
- [84] a) H. J. Li, L. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5099-5102; b) J. Zheng, Y. Yu, Y. Shen, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3277-3282.
- [85] J. L. Adams, R. S. Garigipati, M. Sorenson, S. J. Schmidt, W. R. Brian, J. F. Newton, K. A. Tyrrell, E. Garver, L. A. Yodis, M. Chabot-Fletcher, M. Tzimas, E. F. Webb, J. J. Breton, D. E. Griswold, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5035-5046.
- [86] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, in *Purification of Laboratory Chemicals (Sixth Edition)* (Ed.: W. L. F. A. L. L. Chai), Butterworth-Heinemann, Oxford, **2009**, pp. 88-444.
- [87] C.-Y. Tang, Y. Tao, X.-Y. Wu, F. Sha, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 609-615.
- [88] T. Ooi, H. Ichikawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3610-3612.
- [89] K. Uchida, A. Takata, S. Nakamura, M. Irie, *Chemistry Letters* **2002**, *31*, 476-477.
- [90] S. M. Allin, W. R. S. Barton, W. Russell Bowman, E. Bridge, M. R. J. Elsegood, T. McNally, V. McKee, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7745-7758.
- [91] R. A. Bunce, J. D. Moore, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 293-299.
- [92] F.-W. Ulrich, E. Breitmaier, *Synthesis* **1987**, 951-953.
- [93] A. Semwal, S. K. Nayak, *Synthesis* **2005**, 71-74.
- [94] F. Cottet, L. Cottier, G. Descotes, R. M. Srivastava, *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, *25*, 1481-1486.
- [95] T. Kurahashi, H. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8307-8316.
- [96] F. Hibbert, K. J. Spiers, *J. Chem. Soc. Perk. T. 2* **1989**, 377-380.
- [97] A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2137-2141.
- [98] H. Rao, P. Wang, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6503-6507.
- [99] G. Bratulescu, *Synthesis* **2008**, 2871-2873.
- [100] A. Osuka, S. Nakajima, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7355-7359.

- [101] Y. Zhou, D. Yang, G. Luo, Y. Zhao, Y. Luo, N. Xue, J. Qu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4668-4674.
- [102] D. Y. Lee, C. S. Cho, L. H. Jiang, X. Wu, S. C. Shim, D. H. Oh, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3449-3455.
- [103] J. N. Sangshetti, S. A. M. K. Ansari, D. B. Shinde, *Chin. Chem.Lett.* **2011**, *22*, 163-166.
- [104] Goldschmiedt, *Monatshefte für Chemie* **1891**, *12*, 475.
- [105] F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4676-4681.
- [106] W. Rodionow, S. Kagan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. (A and B Series)* **1924**, *57*, 1442-1443.
- [107] P. Zheng, S. Somersan-Karakaya, S. Lu, J. Roberts, M. Pingle, T. Warriar, D. Little, X. Guo, S. J. Brickner, C. F. Nathan, B. Gold, G. Liu, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3755-3772.
- [108] L. H. P. Meijer, U. K. Pandit, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 467-472.
- [109] U. Sankar, S. Mahalakshmi, K. K. Balasubramanian, *Synlett* **2013**, *24*, 1533-1540.
- [110] B. P. Chandrasekhar, H. Heimgartner, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 2270-2287.
- [111] V. Franckevičius, K. R. Knudsen, M. Ladlow, D. A. Longbottom, S. V. Ley, *Synlett* **2006**, 889-892.
- [112] V. Štrukil, M. D. Igrc, M. Eckert-Maksić, T. Friščić, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8464-8473.
- [113] Ł. Albrecht, F. Cruz Acosta, A. Fraile, A. Albrecht, J. Christensen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9088-9092.
- [114] C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449-3458.

## 7 Danksagung

Zu Beginn möchte ich den Mitarbeitern der analytischen Abteilung des Instituts danken. Frau Annette Müller, Herrn Dr. Christoph Räuber und in Erinnerung Herrn Dr. Jan Runsink danke ich für die schnelle Aufnahme von NMR-Spektren, Desirée Gilliam und Sabine Stupning für die Durchführung von HPLC- und GC-Messungen. Bei Christel Dittmer, Silke Küpper und Gertrud Schellenberg bedanke ich mich für die Aufnahme der IR- und MS-Spektren, Claudia Schleep für die Messungen von Elementaranalysen.

Herrn Dr. Wolfgang Bettray danke ich für die stetige Unterstützung, die weit über die üblichen organisatorischen Dinge hinaus ging. Seine Ratschläge werden mir auch weiterhin von Nutzen sein.

Bei Frau Karin Risse möchte ich mich für die Unterstützung im Alltag bedanken.

Bei einigen meiner Kollegen möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre und die Unterstützung durch fachliche Diskussionen bedanken. In alphabetischer Reihenfolge:

Dr. Tom Bisschops, Marcus Blümel, Dr. Pankaj Chauhan, Dr. Nico Erdmann, Daniel Hack und Arne Philipps.

Für ihre fleißige Arbeit danke ich meinen Bachelor- und Forschungsstudenten, sowie meinen studentischen Hilfskräften Arne Philipps, Marc Calin, Lukas Rübenach, Bastian Hähnle und Nico Seling.

Dr. Tom Bisschops, Steffen Marder, Marcus Blümel und Renate Schaffrath danke ich für die gründliche Durchsicht dieser Arbeit.

Bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises von Professor Enders möchte ich mich für die gute Arbeitsatmosphäre bedanken.

Meinen Eltern danke ich für die stetige Unterstützung während des gesamten Studiums, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.