

Beiträge zur Entwicklung neuer Reaktionswege durch Calcium-Katalyse

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

Diplom-Chemikerin

HELENA DAMSEN

aus Karaganda (Kasachstan)

Berichter: Prof. Dr. rer. nat. Meike Niggemann

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dieter Enders

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2016

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Universitätsbibliothek online
verfügbar.

Ein Teil dieser Arbeit ist bereits veröffentlicht:

„Calcium-Catalyzed Synthesis of 1,2-Disubstituted 3-Benzazepines“

H. Damsen, M. Niggemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7880-7883.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Prof. Dr. Meike Niggemann, für die Aufnahme in ihren Arbeitskreis, das entgegengebrachte Vertrauen und die engagierte Betreuung.

Herrn Prof. Dr. Dieter Enders danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Bei den (ehemaligen) Kollegen des Arbeitskreises bedanke ich mich für das sehr gute Arbeitsklima und die stete Hilfsbereitschaft: Dr. Vera Meyer, Dr. Stefan Haubenreisser, Dr. Anastasie Weaver, Dr. Jeanne-Marie Begouin, Dr. Francesca Capitta, Dr. Peter Hensenne, Dr. Xian Wu, Dr. Liang Fu, Dr. Fa-Rong Guo, Tobias Haven, Dr. David Skinner, Tobias Stopka, Christoph Ascheberg, Marian Rauser und Sebastian Schröder. Mein Dank gilt ebenso an die (ehemaligen) Mitarbeiter des Arbeitskreises von Dr. Gulder für die tolle Arbeitsatmosphäre im Großraumlabor: Dr. Maciej Stodulski, Stefanie Kohlhepp, Uğur Kaya, Jens Mroszczok.

Meinen Praktikanten Markus Funk danke ich für die durchgeführten Synthesen.

Mein Dank gilt ebenfalls Mitarbeitern aller analytischen Abteilungen des Instituts für Organische Chemie für die zahlreichen Messungen. Herrn Räuber danke ich für die Hilfestellung bei speziellen NMR-Problemen.

Zuletzt bin ich meinen Eltern und Großeltern unendlich dankbar für ihre ununterbrochene Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht entstanden wäre.

Meinem Freund Timon danke ich von ganzem Herzen für seine Unterstützung und seinen Rückhalt während der Anfertigung dieser Arbeit.

Abkürzungsverzeichnis

μw	Mikrowelle
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	Dublett von Dublett
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
d.r.	Diastereomerenverhältnis (diastereomeric ratio)
dt	Dublett von Triplet
E	CO_2Et
EI	Elektronenstoßionisation
EtOAc	Essigsäureethylester
Et_2O	Diethylether
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
h	Stunde (hour)
<i>n</i> -Hex	<i>n</i> -Hexan
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
HPLC	High performance liquid chromatography
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Correlation
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
<i>i</i>	iso
IR	Infrarot
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
konz.	konzentriert
LA	Lewis-Säure (lewis acid)
LiAlH_4	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamin
M	molar
<i>m</i>	meta
<i>m/z</i>	Verhältnis Masse/Ladung
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie

Ms	Methansulfonyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
n.b.	nicht bestimmt
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
N	Normal
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
PG	Schutzgruppe (protecting group)
Ph	Phenyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
Q	Quartett
quant.	quantitativ
R	Rest
RDME	Resorcindimethylether
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TBAF	Tetra- <i>n</i> -Butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -Butylammoniumiodid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Triflyl
THF	Tetrahydrofuran
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Katalyse	1
1.2	Calcium als Lewis-Säure	2
1.3	Calcium-katalysierte Reaktionen.....	2
1.3.1	Reaktion mit Alkoholen	2
1.3.2	FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung	3
1.3.3	Calcium-katalysierte Desoxygenierung	4
1.3.4	Cycloisomerisierung von Eninen, Eninolen und Dienen	5
1.3.5	[3+2]-Cycloaddition von Cyclopropanen und Aldehyden	8
1.4	Zusammenfassung	9
1.5	Redox-neutrale C-H-Funktionalisierung	9
2	Zielsetzung	12
3	Calcium-katalysierte Synthese von NMDA-Rezeptor-Antagonisten	15
3.1	Benzazepine und ihre Bedeutung	15
3.2	Synthesekonzept	15
3.3	Synthese des Benzazepins 17 unter Verwendung der <i>p</i> -Tosylschutzgruppe	17
3.4	Modellsystem.....	20
3.5	Synthese der Benzazepinderivate unter Verwendung der <i>p</i> -Nosylschutzgruppe	22
3.5.1	Calcium-katalysierte diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.....	28
3.5.2	Derivatisierung an der Aminofunktion.....	30
3.5.3	Bestimmung der absoluten Produktkonfiguration.....	31
3.5.4	Vorgeschlagener Mechanismus.....	33
3.6	Zusammenfassung	33
4	Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen	34
4.1	Konzept.....	34
4.2	Vorarbeiten im Arbeitskreis NIGGEMANN	35
4.3	Synthese der Substrate	36
4.4	Umgesetzte Substrate	38
4.5	Cycloisomerisierung von phenolsubstituierten 1,6-Dienen.....	40
4.5.1	Synthese der Substrate	42
4.5.2	Umgesetzte Substrate	44
4.5.3	Mechanistische Betrachtungen.....	45

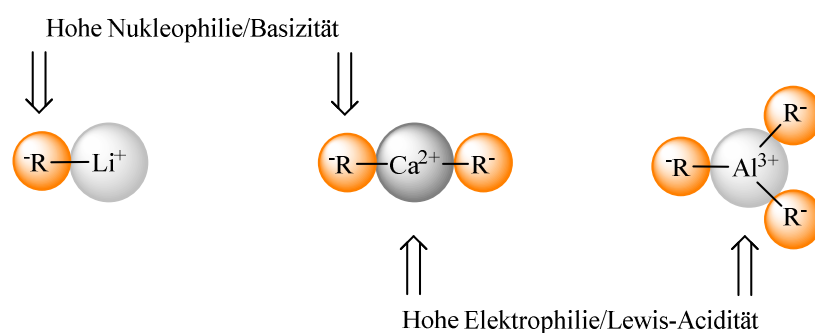
4.6	Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen über sekundäre Carbokationen	47
4.6.1	Synthese der Substrate	48
4.6.2	Umgesetzte Substrate	49
4.6.3	Mechanistische Betrachtungen.....	51
4.7	Cycloisomerisierung von Dienen ohne geminale Disubstitution	52
4.7.1	Synthese der Substrate	53
4.7.2	Umgesetzte Substrate	57
4.8	Zusammenfassung	58
5	Alkohole als Proelektrophile in der Cyclisierung von Dienolen	60
5.1	Konzept.....	60
5.2	Synthese der Substrate.....	61
5.3	Untersuchungen zur Cyclisierung von Dienolen.....	63
6	Calcium-katalysierte Reaktionen von Cyclopropanen	67
6.1	Konzept.....	67
6.2	Synthese der Substrate.....	69
6.3	Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Cyclopropylcarbinol A ..	70
6.4	Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Cyclopropylcarbinol B ..	72
6.5	Zusammenfassung	73
6.6	Cycloisomerisierung von Cyclopropylalkinolen	73
6.6.1	Synthese des Testsubstrats	74
6.6.2	Untersuchungen zur Cycloisomerisierung des Cyclopropylalkinols	76
6.6.3	Mechanistische Betrachtungen.....	78
6.7	Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Propargylacetaten	79
6.7.1	Testreaktionen mit Propargylacetat.....	80
6.8	Zusammenfassung	81
7	Calcium-katalysierte Kaskadenreaktion von Eninen	83
7.1	Konzept.....	83
7.2	Synthese der Substrate.....	84
7.3	Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Kaskadenreaktion von 1,5-Eninen	86
7.4	Zusammenfassung	88
8	Aluminium-katalysierte redoxneutrale C–C-Funktionalisierung	89
8.1	Konzept.....	89
8.2	Einfluss elektronenziehender Schutzgruppen auf die Selektivität	90

8.2.1	Synthese der Substrate	90
8.2.2	Optimierung der Reaktionsbedingungen.....	91
8.3	Substituenten an der Methylengruppe	92
8.3.1	Synthese der Substrate	92
8.3.2	Umgesetzte Substrate	93
8.4	Substituenten am aromatischen Kern	95
8.4.1	Synthese der Substrate	95
8.4.2	Umgesetzte Substrate	97
8.5	Mechanistische Betrachtungen	98
8.6	Zusammenfassung	104
9	Zusammenfassung und Ausblick	105
10	Experimenteller Teil	109
10.1	Allgemeine Bemerkungen	109
10.2	Synthesevorschriften	110
11	Literaturverzeichnis.....	258

1 Einleitung

1.1 Katalyse

In der heutigen Zeit sind der verantwortliche Umgang mit Ressourcen sowie die Minimierung von Schadstoffen unerlässlich. Um dies zu gewährleisten, ist die Entwicklung effizienter und nachhaltiger Prozesse unumgänglich, so auch auf dem Gebiet der Katalyse. Über 85% der Prozesse in der chemischen Industrie laufen katalytisch ab, von der Verarbeitung fossiler und mineralischer Rohstoffe zu Grundchemikalien bis hin zur hochselektiven Synthese von Feinchemikalien und Pharmazeutika.¹ Als Katalysatoren haben sich hier besonders Palladium und Rhodium bewährt. Zusätzlich gewannen in den letzten 15 Jahren Gold- und Platin- π -Säuren als Katalysatoren rasch an Bedeutung. Jedoch zwingen uns die Tatsachen wie die geringe Verfügbarkeit, der daraus resultierende hohe Preis, sowie die Toxizität der Übergangsmetalle, Ausschau nach günstigen und nachhaltigen Alternativen zu halten. Hierbei wurden in den letzten Jahren enorme Fortschritte in der Organo- und Biokatalyse erzielt, sowie in Verwendung nichttoxischer und günstiger Metalle.² In diesem Zusammenhang stellt Calcium als Element der Erdalkalimetallgruppe eine vielversprechende Alternative dar. Calcium gehört zu den fünf häufigsten Elementen der Erdkruste und ist zudem eines der günstigsten Metalle. Ein weiterer Vorteil ist die Biokompatibilität von Calcium, sodass die Entwicklung neuartiger, ungiftiger Wirkstoffe im Bereich der Medizin möglich ist. Die katalytische Aktivität von Calcium beruht einerseits auf dem ionischen Charakter, vergleichbar mit dem der Alkalimetalle und andererseits auf der Lewis-Acidität, vergleichbar mit der der Elemente der dritten Hauptgruppe (Schema 1).³ Der Alkalimetalldarakter führt zu einer hohen Nukleophilie und Basizität der gebundenen Anionen, gleichzeitig weist das Calcium als zweifach geladenes Kation beträchtliche Lewis-Säure-Eigenschaften auf.



Schema 1 Elektronische Eigenschaften von Calciumverbindungen.

Calcium-katalysierte Transformationen sind weitestgehend unerforscht. Erst in den letzten zehn Jahren wurde die katalytische Aktivität von Calcium untersucht. Der Fokus lag dabei auf Verwendung von basischen Calciumverbindungen.⁴ Die Anwendung von Calcium als Katalysator in der Lewis-Säure-Katalyse wurde erstmals von der Arbeitsgruppe NIGGEMANN erforscht.

1.2 Calcium als Lewis-Säure

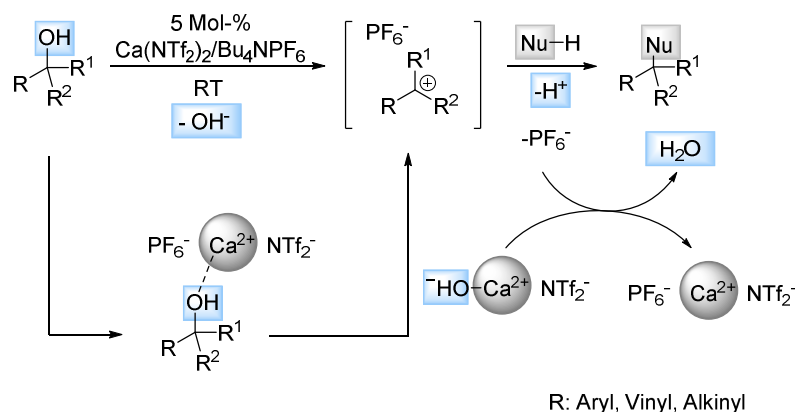
Erste Untersuchungen der Arbeitsgruppe NIGGEMANN haben ergeben, dass die Aktivität von Ca^{2+} -Ionen in seinen Verbindungen als Lewis-Säure stark von den jeweiligen Gegenionen abhängt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Lewis-Säure-Aktivität besonders mit schwach koordinierenden und wenig basischen Anionen am höchsten ist. Insbesondere hat sich hier eine 1:1 Mischung von Triflimid- und Hexafluorophosphat-Anionen bewährt. Die katalytische Spezies wird dabei *in situ* aus $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (Calcium(II)bis(trifluormethansulfonimid) und $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ (Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat) durch Anion-Substitution generiert. Das Calcium-Katalysatorsystem ist gegenüber Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit unempfindlich, sodass die Durchführung Calcium-katalysierter Reaktionen ohne besondere Vorkehrungen im Hinblick auf Luft- und Feuchtigkeitsausschluss erfolgt. Der Einfluss von Wasser auf die Aktivität des Calcium-Katalysators konnte bis jetzt nicht vollständig geklärt werden. Es wird angenommen, dass die Wassermoleküle an das Calciumion koordinieren, ähnlich einer Kationensäure, was zu einer Erhöhung der Acidität der Wassermoleküle führt. Dadurch könnte ein Lewis/Brønsted-Katalysatorsystem entstehen, welches eine andere Reaktivität aufweist, als die Lewis-Säure allein. Weiterhin kann durch das hohe Reduktionspotenzial von Ca^{2+} -Ionen eine Beteiligung an Redoxprozessen ausgeschlossen werden, sodass Nebenreaktionen, wie oxidative Addition oder reduktive Eliminierung, gänzlich ausbleiben sollten.

1.3 Calcium-katalysierte Reaktionen

1.3.1 Reaktion mit Alkoholen

Das Konzept der Calcium-Katalyse beruht auf einer gezielten Erzeugung von Carbokationen, die durch unterschiedliche Nukleophile abgefangen werden können. Alkohole sind hierfür privilegierte Proelektrophile, die als Nebenprodukt nur Wasser bilden. Eine Umwandlung der Alkoholgruppe in eine bessere Abgangsgruppe ist hier nicht mehr notwendig.

Mit dem Calcium-Katalysatorsystem aus $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und Bu_4NPF_6 als Additiv konnten zahlreiche Alkohole in einer Dehydroxylierungsreaktion durch unterschiedliche Nukleophile abgefangen werden und dies schon bei sehr milden Reaktionsbedingungen.⁵

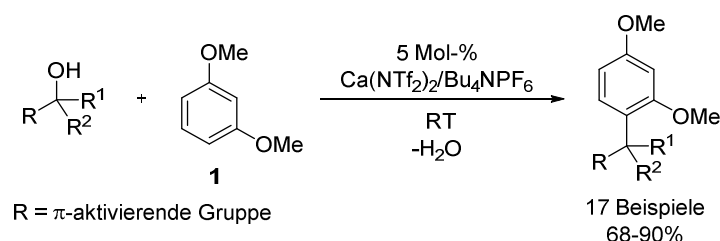


Schema 2 Calcium-katalysierte nukleophile Substitution von Alkoholen.

Ermöglicht wird dies durch die hohe Sauerstoffaffinität des Calciums. Durch die Koordination an die Hydroxygruppe wird deren Abspaltung erleichtert, wobei die Hydroxidionen in Form von einer Calciumhydroxid-Spezies abgeführt werden (Schema 2). Als Proelektrophile können π -aktivierte Alkohole (benzyllische, allyllische, propargylische) verwendet werden, die eine Stabilisierung des intermediär gebildeten Kations ermöglichen. Hervorzuheben ist hierbei die Umsetzung der π -aktivierten Propargylalkohole, die nur ein Regioisomer liefern. Ein weiteres Regioisomer, welches durch die Umlagerung der Dreifachbindung zum Allenylkation entstehen kann, wurde bei intermolekularen Calcium-katalysierten Substitutionsreaktionen im Gegensatz zu Übergangsmetall-katalysierten Umsetzungen nicht beobachtet.

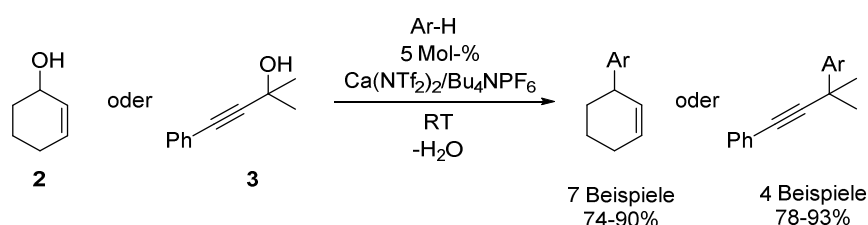
1.3.2 FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung

Allyllische, benzyllische und propargylische Alkohole konnten in einer intermolekularen FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit dem elektronenreichen Aren **1** umgesetzt werden (Schema 3). Die Reaktionen mit sekundären sowie tertiären Alkoholen verliefen unter sehr milden Reaktionsbedingungen mit guten bis sehr guten Ausbeuten und sehr guten Selektivitäten.



Schema 3 Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.

Des Weiteren konnten unterschiedliche Arene und Heteroarene an dem sekundären Allylalkohol **2** und dem Propargylalkohol **3** in hohen Ausbeuten alkyliert werden. Die Reaktionen verliefen auch hier unter milden Bedingungen und mit einer hohen Funktionsgruppentoleranz.⁶

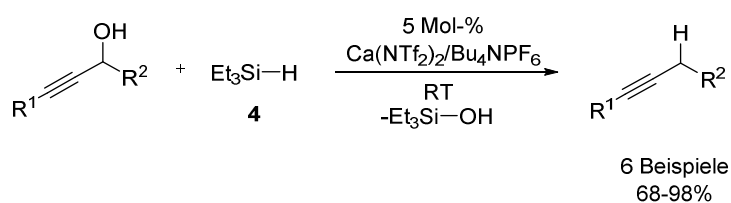


Schema 4 FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit Cyclohexenol **2** und Propargylalkohol **3**.

Anzumerken ist hierbei, dass keiner der beiden Alkohole **2** und **3** zuvor mit einem Lewis-Säure-Katalysator in einer FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion umgesetzt wurde.

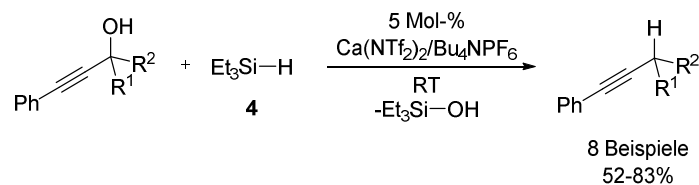
1.3.3 Calcium-katalysierte Desoxygenierung

Weiterhin konnte eine effiziente Methode zur Desoxygenierung von sekundären und tertiären propargylischen Alkoholen entwickelt werden.⁷ Unter Verwendung des günstigen Triethylsilans **4** als Reduktionsmittel wurden sekundäre Propargylalkohole bei Raumtemperatur in die entsprechenden Kohlenwasserstoffe in guten bis sehr guten Ausbeuten überführt.



Schema 5 Calcium-katalysierte Desoxygenierung von sekundären Propargylalkoholen.

Die Reduktion tertiärer benzylicher und nicht-benzylicher Propargylalkohole gelang ebenfalls in guten bis sehr guten Ausbeuten. Die Reaktionsbedingungen wurden hier leicht modifiziert, um die Bildung von Eliminierungsprodukten als Nebenprodukte zu unterdrücken.



Schema 6 Calcium-katalysierte Desoxygenierung von tertiären Propargylalkoholen.

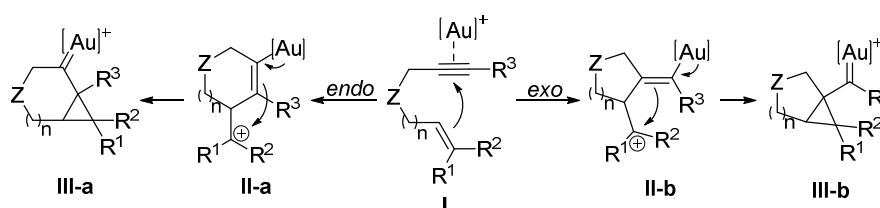
Die Reduktion konnte auch auf die entsprechenden Ether angewendet werden. Des Weiteren verlief die Reduktion chemoselektiv. Funktionelle Gruppen wie Ester, Ketone oder zusätzliche nicht π -aktivierte Hydroxyfunktionen wurden toleriert.⁸

1.3.4 Cycloisomerisierung von Eninen, Eninolen und Dienen

Die Übergangsmetall-katalysierte Cycloisomerisierung hat sich aufgrund der hohen Atomökonomie und Effizienz als ein sehr attraktives Werkzeug für die Synthese einer Vielzahl hochsubstituierter cyclischer Verbindungen erwiesen. Seit der Pionierarbeit von TROST auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse in den 1980ern, wurden weitere Übergangsmetalle erfolgreich in zahlreichen Cycloisomerisierungs-Transformationen angewendet.⁹ Erst in den letzten Jahren wurde der Einsatz späterer Übergangsmetalle wie Gold oder Platin in diesen Reaktionen untersucht. Ihre π -aciden Eigenschaften und die geringe Neigung zu Redoxprozessen, wie oxidative Addition und reduktive Eliminierung, ermöglichen einen Zugang zu neuen Reaktionswegen. Das Prinzip einer Gold-katalysierten Cyclisierung beruht auf der Aktivierung einer C-C-Mehrfachbindung (Alkin, Alken, Allen), gefolgt von einem Angriff eines Nukleophils und einer abschließenden Protodesaurierung. Das Reaktionsprinzip ist am Beispiel der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung des Enins **I** in Schema 7 veranschaulicht. Die Aktivierung erfolgt selektiv an der Dreifachbindung, gefolgt von einem nukleophilen Angriff des Alkens. Eine *exo*-dig bzw. eine *endo*-dig-Cyclisierung führt zu einer carbokationischen Zwischenstufe,¹ welche in der darauffolgenden Cyclopropanierung unter Bildung eines Goldcarbens stabilisiert wird. Ausgehend von **III-a** oder **III-b** sind in Abhängigkeit des Substitutionsmusters und der Reaktionsbedingungen zahlreiche Folgereaktionen möglich. Die am besten untersuchten Substrate sind die 1,6-Enine

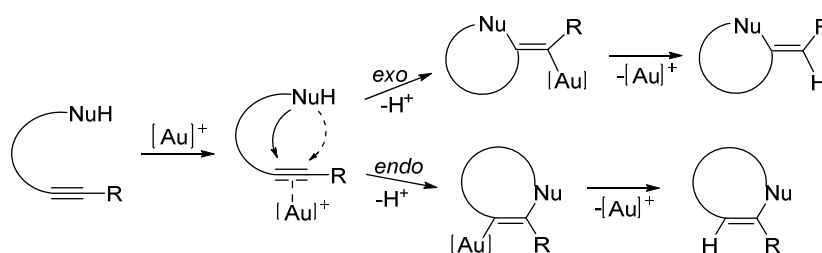
¹ Das Auftreten von kationischen Zwischenstufen in der Goldkatalyse ist nicht eindeutig belegt. Um die ambivalente Natur der Goldspezies zum Ausdruck zu bringen wird in der Literatur der Begriff „Carbenoid“ verwendet.

und 1,5-Enine. Während die meisten Cyclisierungen von 1,6-Eninen *exo*-selektiv verlaufen, werden aus 1,5-Eninen bevorzugt *endo*-Produkte gebildet.



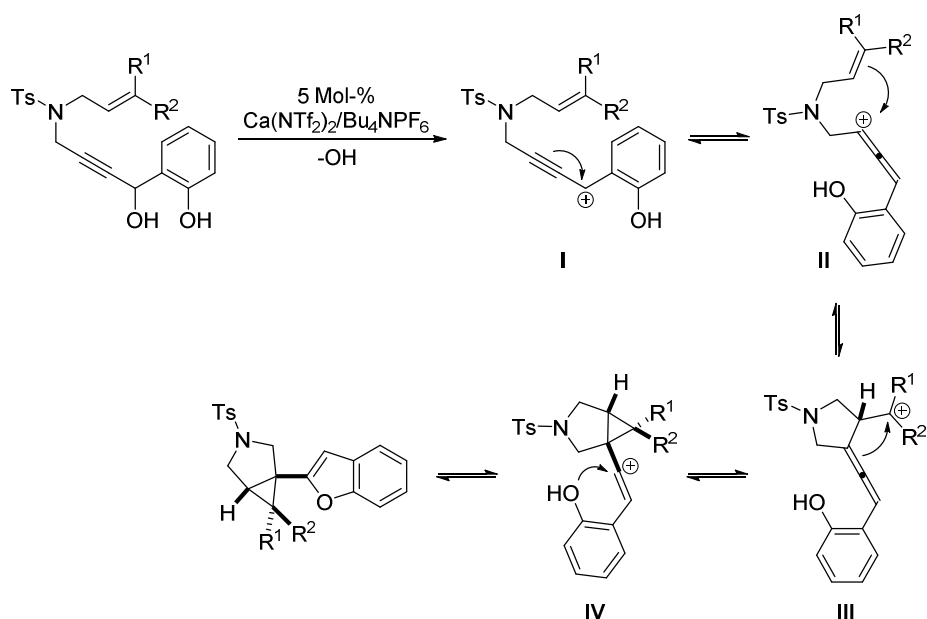
Schema 7 Gold-katalysierte Aktivierung von Eninen.

Neben einer Doppelbindung können auch O-, N- und C-Nukleophile die aktivierte Dreifachbindung angreifen (Schema 8). Bei den Cyclisierungen zu Fünf- und Sechsringen konnte dabei in vielen Fällen ein *exo*-Angriff des Nukleophils auf das Alkin beobachtet werden.



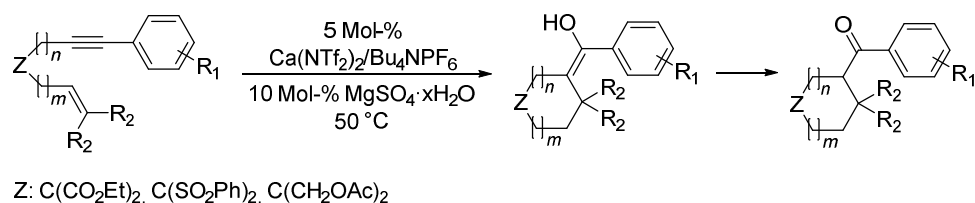
Schema 8 Gold-katalysierte Cyclisierung.

Im Arbeitskreis NIGGEMANN konnte gezeigt werden, dass die Calcium-katalysierte Cyclopropanierung von Eninolen über ähnliche kationische Zwischenstufen wie bei der Goldkatalyse verläuft (Schema 9). Hierbei wurde zunächst ein Carbokation in Propargylposition erzeugt, welches, anders als in der in Kapitel 1.3.1 beschriebenen intermolekularen Reaktion, zu einem Allenylkation **II** isomerisiert. Durch den nukleophilen Angriff der Doppelbindung auf das Kation **II** wird das Homoallenylkation **III** erzeugt, welches im Gleichgewicht mit dem Cyclopropylkation **IV** liegt. Der abschließende nukleophile Angriff der phenolischen OH-Gruppe liefert die entsprechenden Cyclopropanerivate.



Schema 9 Calcium-katalysierte diastereoselektive Cyclopropanierung von Eninolen.

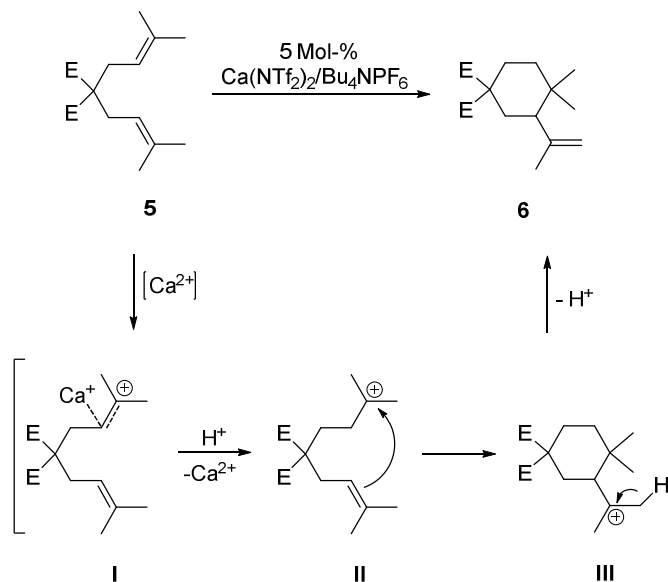
Zudem wurden Cycloisomerisierungen von 1,5-, 1,6- und 1,7-Eninen realisiert. Hierbei wurde selektiv die Doppelbindung aktiviert.¹⁰ Eine direkte Aktivierung der Dreifachbindung, wie bei Gold-katalysierten Reaktionen,¹¹ fand nicht statt. Das dabei erzeugte Carbokation wurde anschließend von der Dreifachbindung nukleophil angegriffen, was zu einem Vinylkation führte, welches dann in Gegenwart von Wasser zu einem Enol abreagierte. Nach anschließender Keto-Enol-Tautomerie wurden die entsprechenden *exo*-cyclischen Ketone erhalten.



Schema 10 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninen.

Weiterhin konnten auch Cycloisomerisierungen von 1,6-Dienen realisiert werden, was einen Zugang zu substituierten Cyclohexanen verschaffte.¹² In der Literatur sind nur wenige Beispiele für den Aufbau von Sechsringen bekannt. Der vorgeschlagene Mechanismus hierfür ist am Beispiel des 1,6-Diens **5** in Schema 11 dargestellt. Die Aktivierung erfolgt durch die Koordination des Calciums an eine der Doppelbindungen, wodurch das Lewis-Säure-gebundene Carbokation **I** generiert wird, welches durch die Protodemetallierung der schwachen Calcium-Kohlenstoffbindung durch Spuren von Wasser in das Carbokation **II**

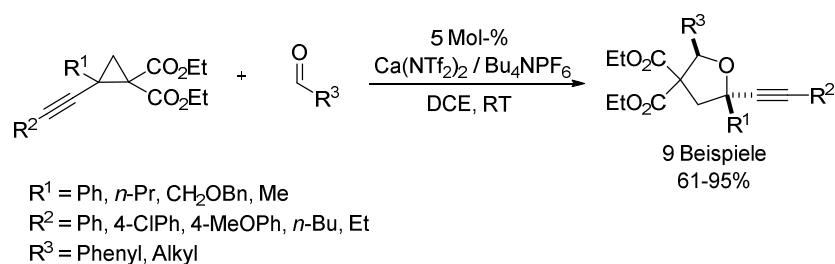
überführt wird. Nukleophiler Angriff der Doppelbindung an das tertiäre Carbokation führt zum Carbokation **III**, welches dann, in Abwesenheit von Nukleophilen, in einer Eliminierungsreaktion in das Produkt **6** überführt wird.



Schema 11 Olefine als Proelektrophile in einer Calcium-katalysierten Cycloisomerisierungsreaktion.

1.3.5 [3+2]-Cycloaddition von Cyclopropanen und Aldehyden

Erstmals konnte eine [3+2]-Cycloaddition von Aldehyden mit 2,2-disubstituierten Donor-Akzeptor-Cyclopropanen, die einen Alkynyl-Substituenten aufweisen, realisiert werden.¹³ Die Reaktion führte selektiv zu den *trans*-substituierten Tetrahydrofuranen.



Schema 12 Calcium-katalysierte [3+2]-Cycloaddition von Aldehyden mit Cyclopropanen.

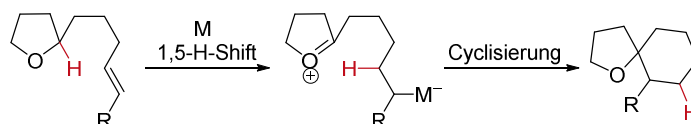
Die hohe Diastereoselektivität lässt sich durch den geringen sterischen Anspruch der Dreifachbindung erklären, die gleichzeitig am quaternären Zentrum weitere Transformationsmöglichkeiten bietet.

1.4 Zusammenfassung

Es konnte gezeigt werden, dass mit den Lewis-sauren Eigenschaften des Calcium-Katalysators eine Fülle von Reaktionen effektiv katalysiert werden kann. Alkohole ließen sich als Proelektrophile in Substitutionsreaktionen mit einer Reihe von Nukleophilen umsetzen. Ebenso konnten übergangsmetallfreie Cycloisomerisierungen von Dienen und Eninen ermöglicht werden. Aktivierte Cyclopropane wurden erfolgreich mit Aldehyden zu alkynylsubstituierten Tetrahydrofuranen umgesetzt. Die Reaktionen verlaufen unter milden Reaktionsbedingungen und mit hohen Selektivitäten. Ein Luft- oder Feuchtigkeitsausschluss ist nicht notwendig. Somit stellt das Calciumsalz als Lewis-Säure eine effektive, günstige und ungiftige Alternative zu Übergangsmetallkatalysatoren dar.

1.5 Redox-neutrale C-H-Funktionalisierung

Die direkte Funktionalisierung reaktionsträger C-H-Bindungen hat sich aufgrund der Effizienz und Atomökonomie zu einem bedeutenden Forschungsgebiet entwickelt. Die gängigsten Vorgehensweisen für die Funktionalisierung einer C-H-Einfachbindung beinhalten oxidative Prozesse, z.B. die oxidative Addition an Metalle oder Einschub eines Metallcarbenoids. Ein gänzlich neuer Ansatz zur C-H Funktionalisierung wurde 2005 von SAMES *et al.* wiederbelebt (Schema 13).¹⁴ Die Strategie ist durch einen redox-neutralen Prozess gekennzeichnet, der einen intramolekularen Hydrid-Shift als Schlüsselschritt beinhaltet. Die Aktivierung eines elektronenarmen Alkens als Hydridakzeptor durch eine Lewis-Säure induziert eine 1,5-Hydridverschiebung. Dabei wird das Sauerstoffatom formell oxidiert und der Hydridakzeptor reduziert. Dieser Prozess führt zu einer zwitterionischen Zwischenstufe, welche eine Ringschlussreaktion eingeht. Mit dieser Strategie konnten spirocyclische und bicyclische Verbindungen mit α,β -ungesättigten Aldehyden, Aldehyden und Ketonen als Hydridakzeptoren erhalten werden.



Schema 13 Redox-neutrale C-H-Funktionalisierung nach SAMES.

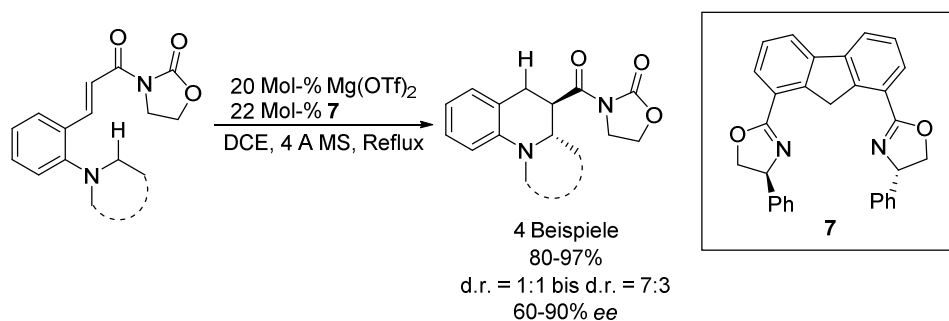
In weiteren Untersuchungen von SAMES,¹⁵ GAGOSZ¹⁶ und SEIDEL¹⁷ wurde das Spektrum der Hydridakzeptoren auf unaktivierte Alkine, Allene und *in situ* generierte Imine erweitert. Die redox-neutralen Reaktionen wurden dabei entweder durch Platin, Gold oder Lewis-Säuren wie $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ oder $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ katalysiert. Als effektive Hydrid-Donoren etablierten sich C-H-

Bindungen, die benachbart zu einem Heteroatom, wie Sauerstoff oder Stickstoff, liegen. In 2011 konnte AKIYAMA demonstrieren, dass sich auch aliphatische, nichtbenzyliche C-H-Bindungen als Hydrid-Donoren eignen.¹⁸



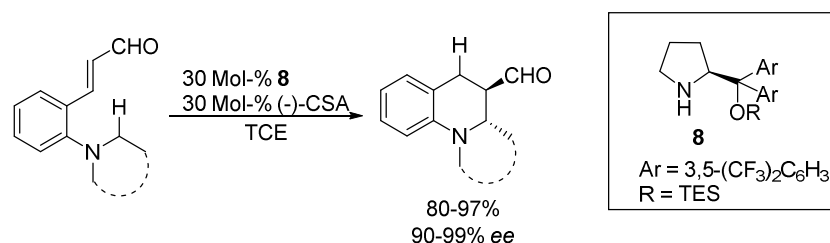
Schema 14 Cyclisierung mit tertiären nicht aktivierten C-H-Bindungen nach AKIYAMA.

Das erste Beispiel einer asymmetrischen redox-neutralen Reaktion wurde von SEIDEL *et al.* 2009 vorgestellt (Schema 15).¹⁹ Hierbei wurden Benzylidenoxazolidinone unter Verwendung des chiralen BOX-Liganden **7** in Kombination mit Magnesiumtriflat in guten Ausbeuten und vielversprechenden Enantioselektivitäten zu Tetrahydrochinolinen cyclisiert.



Schema 15 Enantioselektive Synthese von Tetrahydrochinolinen nach SEIDEL.

Von KIM wurde 2010 die erste organokatalytische enantioselektive C-H-Funktionalisierung beschrieben.²⁰ Dabei erwies sich der von MACMILLAN entwickelte Prolinolether **8** als Katalysator für die in Schema 16 aufgeführte Reaktion am effektivsten.²¹

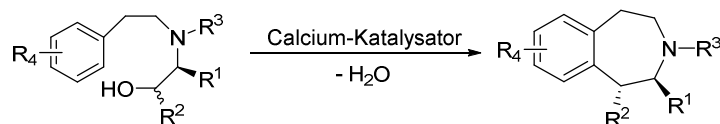


Schema 16 Organokatalysierte C-H-Funktionalisierung zur Synthese von Tetrahydrochinolinen nach KIM.

In den letzten fünf Jahren folgten weitere umfangreiche Untersuchungen zu enantioselektiven redox-neutralen Reaktionen. Im Gegensatz zur C-H-Funktionalisierung wurde bis heute keine C-C-Aktivierung durch redox-neutrale Prozesse beschrieben.

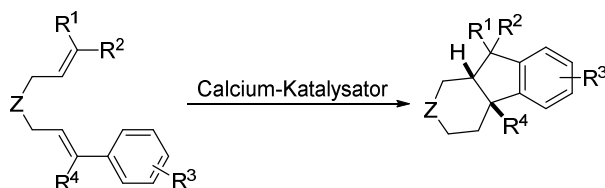
2 Zielsetzung

Benzazepine sind wichtige Struktur motive in biologisch aktiven Molekülen, welche als Wirkstoffe in der Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson eingesetzt werden.²² In vorherigen Arbeiten der Arbeitsgruppe NIGGEMANN konnte gezeigt werden, dass eine intermolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung von Arenen mit π -aktivierten Alkoholen möglich ist (s. Kapitel 1.3.2). Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollen im Rahmen dieser Doktorarbeit Benzazepinderivate durch eine *intramolekulare* Calcium-katalysierte, diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion als Schlüsselschritt zugänglich gemacht werden. Durch den Einsatz modularer Bausteine ausgehend von günstigen Ausgangsmaterialien könnten 1,2-disubstituierte 3-Benzazepinderivate schnell und gezielt aufgebaut werden.



Schema 17 Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zur Darstellung von Benzazepinen.

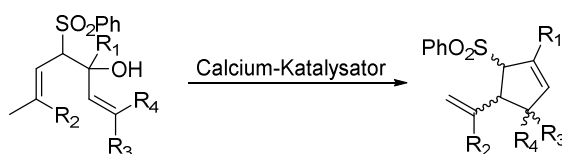
In einem weiteren Projekt soll die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion als eine mögliche Terminierungsreaktion in der Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen untersucht werden. Wie in Kapitel 1.3.4 bereits beschrieben wurde, konnte durch die gezielte Aktivierung einer Doppelbindung eine carbokationische Zwischenstufe erzeugt werden, welche durch einen nukleophilen Angriff einer Mehrfachbindung in eine zweite kationische Zwischenstufe überführt wurde. Mit dem Angriff eines Arens im terminierenden Schritt würde der Zugang zu tricyclischen Systemen ermöglicht werden. Dass eine solche Reaktion Calcium-katalysiert ablaufen kann, wurde in Untersuchungen von BEGOUIN bewiesen.²³ Dabei wurden selektiv *cis*-anellierte tricyclische Systeme erhalten (Schema 18).



Schema 18 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen.

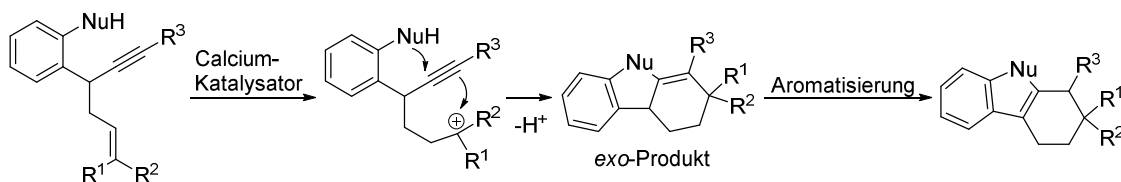
Weitere 1,6-Diene sollten nun auf die Eignung für eine diastereoselektive Cycloisomerisierung untersucht werden. Darüber hinaus soll überprüft werden, ob eine diastereoselektive Cyclisierung auch mit 1,6- und 1,5-Dienen induziert werden kann, die keine Substituenten am Substratrückgrat aufweisen.

Des Weiteren soll die Eignung von Alkoholen als Proelektrophile für den nukleophilen Angriff einer Doppelbindung untersucht werden (Schema 19). Gleichzeitig soll neben der Untersuchung der Möglichkeit zur selektiven Darstellung von fünfgliedrigen Ringen auch die Diastereoselektivität bei der Entwicklung dieser Cyclisierungsreaktion im Vordergrund stehen.



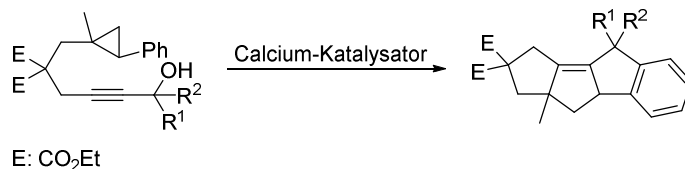
Schema 19 Cyclisierung von Dienolen.

Eine weitere Möglichkeit hochfunktionalisierte, tricyclische Systeme aufzubauen, ist eine Kaskadenreaktion, in der die carbokationische Zwischenstufe im terminierenden Schritt von Nukleophilen, wie zum Beispiel Alkohole oder Amine, abgefangen werden kann. Bei der Gold-Katalyse kann bei den meisten Cyclisierungen ein *exo*-dig-Ringschluss beobachtet werden. Es soll nun untersucht werden, ob die Dreifachbindung, ähnlich wie in der Goldkatalyse, selektiv für einen *exo*-Angriff des Nukleophils aktiviert werden kann (Schema 20).



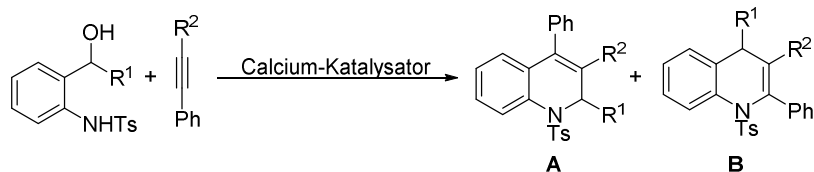
Schema 20 Calcium-katalysierte Kaskadenreaktion.

Ein weiteres Ziel besteht in der Untersuchung der Reaktivität von Cyclopropanen unter den Bedingungen der Calcium-Katalyse. Zum einen soll untersucht werden, ob sich Cyclopropylcarbinole zu Carbocyclen umsetzen lassen, zum anderen sollen Cyclopropane, die aufgrund ihres π -Charakters eine ähnliche Reaktivität wie Doppelbindungen aufweisen, als mögliche Nukleophile in einer Cycloisomerisierungsreaktion eingesetzt werden können (Schema 21). In der Literatur sind bis heute keine Cycloisomerisierungen dieser Art bekannt.



Schema 21 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von Cyclopropanen.

Neben Calcium-katalysierten Cycloisomerisierungsreaktionen konnte im Arbeitskreis NIGGEMANN ein Ansatz zu neuartigen redoxneutralen C–C-Funktionalisierung, ausgehend von Benzylalkoholen und Alkinen, ausgearbeitet werden (Schema 22). Die ersten Resultate unter Calcium-katalysierten Bedingungen führten neben der Bildung des gewünschten Produkts **A** zu Produkt **B**, welches aus einer FRIEDEL-CRAFTS ähnlichen Reaktion entstanden ist. Im Rahmen dieser Arbeit sollen auf der Grundlage der ersten Ergebnisse von FU weitere Optimierungen zur Steigerung der Selektivität von Produkt **A** vorgenommen, sowie das Substratspektrum erweitert werden. Weiterhin sollen mechanistische Untersuchungen den Ursprung der Selektivität sowie den genauen Mechanismus aufklären.



Schema 22 Calcium-katalysierte redoxneutrale C–C-Funktionalisierung.

3 Calcium-katalysierte Synthese von NMDA-Rezeptor-Antagonisten

3.1 Benzazepine und ihre Bedeutung

Benzazepine sind aufgrund ihrer Ringstruktur pharmakologisch hochinteressante Verbindungen (Abbildung 1). Der Dopamin D1-Agonist Fenoldopam wird z.B. als blutdrucksenkendes Mittel eingesetzt, während SCH 39166 Erfolge in der Behandlung des Tourette-Syndroms zeigte.²⁴ Seit den 1980er Jahren wurde eine Vielzahl an Benzazepinderivaten synthetisiert und in klinischen Untersuchungen auf ihre Wirksamkeit in der Behandlung von neurodegenerativen und psychischen Erkrankungen wie Parkinson, Alzheimer oder Schizophrenie getestet.¹³ Die Symptome dieser Erkrankungen werden durch Fehlfunktionen verschiedener Rezeptoren ausgelöst. Eine übermäßige Aktivität von Glutamat-Rezeptoren wie zum Beispiel *N*-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA) führt zu einem Anstieg der intrazellulären Calciumionen-Konzentration, was zu neurotoxischen Effekten führen kann. Aus diesem Grund ist es wichtig Wirkstoffe zu entwickeln, die hohe Affinitäten zu den entsprechenden Rezeptoren zeigen.

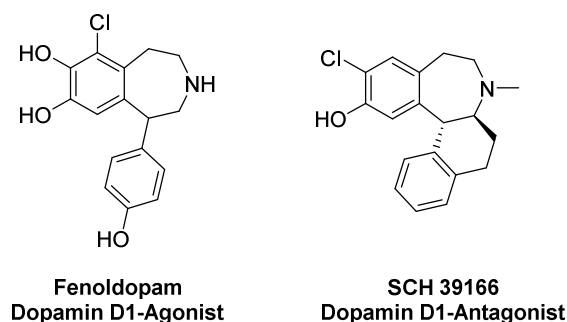


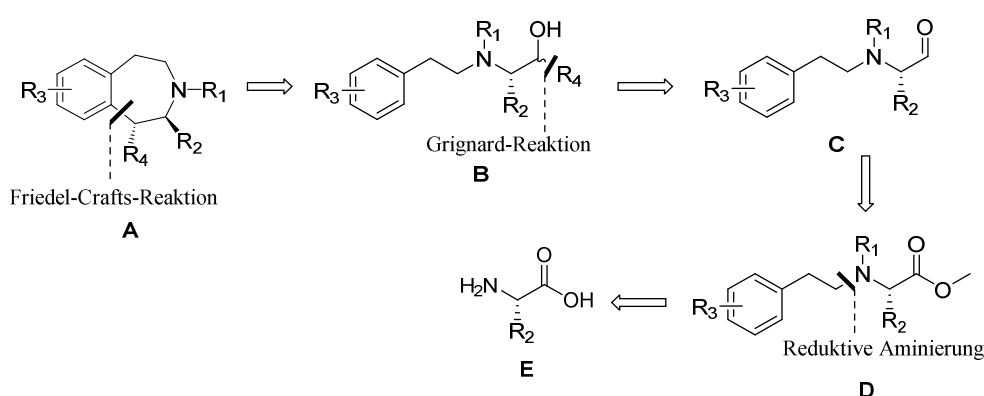
Abbildung 1 Dopamin D1-Agonist und Antagonist mit einer Benzazepin-Struktur.

3.2 Synthesekonzept

Im Verlauf der letzten Jahrzehnte wurden mehrere Strategien für die Synthese der Tetrahydro-3-benzazepine entwickelt, unter anderem Synthesen *via* FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung,²⁵ radikalischer Cyclisierung²⁶ oder intramolekularer, reduktiver Aminierung,²⁷ sowie der Übergangsmetall-katalysierten HECK-Reaktion.²⁸ Die Problematik solcher Synthesemethoden liegt oft im Einsatz von toxischen Übergangsmetall-Katalysatoren, stöchiometrischen Mengen an Säure, oder harschen Reaktionsbedingungen. Aufbauend auf unsere unveröffentlichten Vorarbeiten zur intermolekularen, diastereoselektiven Calcium-katalysierten FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion von α -chiralen Benzylalkoholen auf Grundlage der Ergebnisse von BACH,²⁹ wurde ein Konzept zur Synthese von 1,2-disubstituierten Tetrahydro-3-benzazepinen

entwickelt, das eine intramolekulare, diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung als Schlüsselschritt beinhaltet. Der modulare Syntheseweg soll einen Zugang zu einer Vielzahl von unterschiedlich substituierten Tetrahydro-3-benzazepinen liefern, die in wenigen synthetischen Operationen, ausgehend von preisgünstigen und gut verfügbaren Ausgangsmaterialien, dargestellt werden können. Die Methode ermöglicht eine Variation jedes einzelnen Substituenten im Zielmolekül durch eine einfache Anpassung der Reagenzien wie z.B. die Verwendung verschiedener α -Aminosäuren oder unterschiedlicher GRIGNARD-Reagenzien, ohne Änderung der Syntheseroute. Die zwei Stereozentren im Zielmolekül werden dabei durch die Stereoinformation der Aminosäure bestimmt.

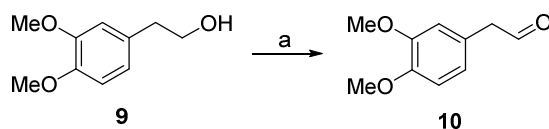
In der retrosynthetischen Analyse lässt sich das Zielmolekül **A** auf den *N*-geschützten Cyclisierungsvorläufer **B** zurückführen (Schema 23). Dieser könnte durch Addition eines organometallischen Reagenzes an den Aldehyd **C** aufgebaut werden. Der Aldehyd **C** wiederum kann durch Reduktion des *N*-geschützten Esters **D** erhalten werden. Der Ester seinerseits sollte durch reduktive Aminierung von einem Aldehyd mit einem (*S*)-Aminosäureesterhydrochlorid zugänglich sein, gefolgt von einer Schützung der Aminogruppe durch eine geeignete Schutzgruppe. Dies ist erforderlich, da das freie Elektronenpaar am Stickstoff durch Koordination an das Calcium die Katalyse blockieren kann. Als mögliche Schutzgruppen bieten sich Tosyl- oder Nosylschutzgruppen an. Die synthetisierte Substanzbibliothek an Benzazepinderivaten soll anschließend hinsichtlich ihrer pharmakologischen Aktivität evaluiert werden.



Schema 23 Retrosynthese von 1,2-disubstituierten Tetrahydro-3-benzazepinen.

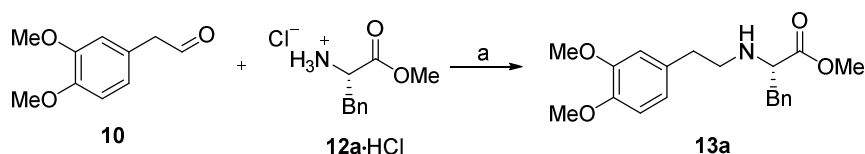
3.3 Synthese des Benzazepins 17 unter Verwendung der *p*-Tosylschutzgruppe

Die Synthese ging von kommerziell erhältlichem 3,4-Dimethoxyphenethylalkohol (**9**) aus, welcher mit DESS-MARTIN-Periodinan zum entsprechenden Aldehyd **10** in sehr guter Ausbeute von 95% oxidiert wurde.



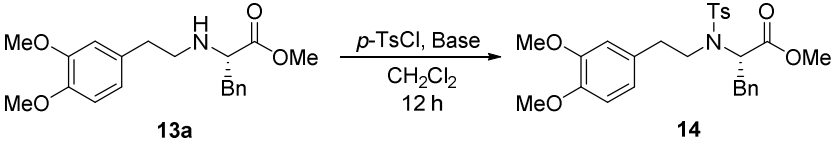
Schema 24 Synthese von Aldehyd **10**. a) 1.50 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 15 min, 95%.

Als Aminosäure wurde zunächst L-Phenylalanin **11a** gewählt, welche mit Hilfe von Thionylchlorid in Methanol verestert wurde. Das so erhaltene Hydrochlorid des Esters **12a**•HCl wurde mit Aldehyd **10** in einer reduktiven Aminierung unter Verwendung von Natriumcyanoborhydrid als Reduktionsmittel zum sekundären Amin **13a** in 58% Ausbeute umgesetzt (Schema 25).



Schema 25 Reduktive Aminierung von Aldehyd **10** mit **12a**•HCl. a) 1.0 Äquiv. NaBH₃CN, MeOH, RT, 12 h, 58%.

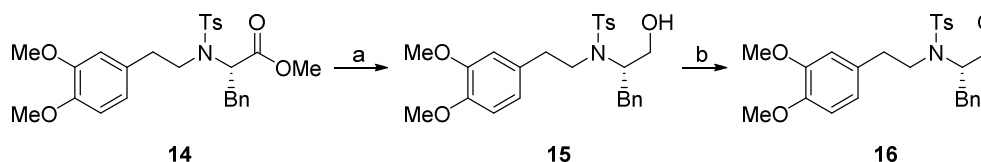
Die Einführung der *p*-Toluolsulfonschutzgruppe erwies sich als problematisch. Die Umsetzung von **13a** mit 5.0 Äquiv. Triethylamin als Base und 2.0 Äquiv. an Tosylchlorid in Dichlormethan lieferte das geschützte Amin **14** nur in geringer Ausbeute (Tabelle 1, Eintrag 1). Daraufhin wurden Testansätze mit verschiedenen Basen durchgeführt. Mit 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en oder *N,N*-Di-*iso*-propylethylamin als Base war kein Umsatz zu erkennen (Einträge 2 und 3). Das Amin **13a** konnte vollständig reisoliert werden. Die Umsetzung mit zwei Äquivalenten Pyridin und einer katalytischen Menge an 4-(Dimethylamino)pyridin führte zu einer Ausbeute von 39%. Eine deutliche Umsatzsteigerung konnte durch Einsatz von Pyridin als Lösungsmittel erzielt werden (Eintrag 5). Die geschützte Verbindung **14** konnte dabei in 58% Ausbeute isoliert werden.

Tabelle 1 Schützen des Amins **13a** mit *p*-Toluolsulfonschutzgruppe.


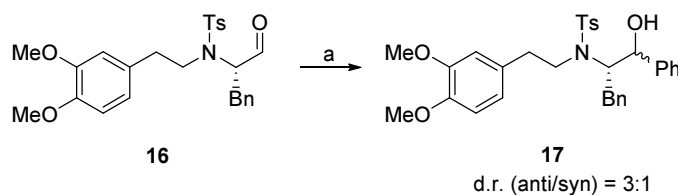
Eintrag	Base (Äquiv.)	Temperatur [°C]	Ausbeute ^a [%]
1	NEt ₃ (5.0)	RT	32
2	DBU (2.0)	RT→60	-
3	DIPEA (2.0)	RT→60	-
4 ^b	Pyridin (2.0)	RT	39
5 ^c	Pyridin	RT	58

^a Ausbeute an isoliertem Produkt; ^b mit 5 Mol-% DMAP; ^c Pyridin als Lösungsmittel und 5 Mol-% DMAP.

Das tosylgeschützte Amin **14** sollte nun durch Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid direkt in den α -chiralen Aldehyd **16** überführt werden. Die Reaktion lieferte jedoch bereits bei einer Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ den primären Alkohol **15**, welcher anschließend mit DESS-MARTIN-Reagenz zum Aldehyd **16** in sehr guter Aubeute von 87% oxidiert wurde.

**Schema 26** Reduktions-Oxidations-Sequenz zur Darstellung von Aldehyd **16**. a) 1.50 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 82% ; b) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 87%.

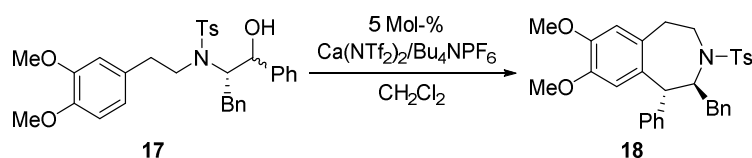
Der letzte Schritt für die Herstellung des Cyclisierungsvorläufers **17** erfolgte durch Umsetzung von Aldehyd **16** mit Phenylmagnesiumbromid (Schema 27). Der Alkohol **17** konnte in einem Diastereomerenverhältnis von d.r. = 3:1 (*anti/syn*) und guter Ausbeute von 78% isoliert werden. Eine Trennung der Diastereomere war nicht notwendig, da die Chiralität des benzylichen C-Atoms im Reaktionsverlauf aufgehoben wird und daher nur das chirale α -C-Atom die Konfiguration weiterer Stereozentren bestimmt (für eine detaillierte Betrachtung des Mechanismus siehe Kapitel 3.5.4).



Schema 27 Synthese des Cyclisierungsvorläufers **17**. a) 1.20 Äquiv. PhMgBr, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h, 78%.

Die anschließende FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung wurde zunächst mit 5 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und 5 Mol-% Bu_4NPF_6 als Additiv bei Raumtemperatur in Dichlormethan durchgeführt (Tabelle 2, Eintrag 1). Der Umsatz unter diesen Bedingungen war sehr gering, woraufhin die Reaktion mikrowellenunterstützt durchgeführt wurde, da diese Methode gegenüber konventionellen Heizmethoden kurze Reaktionszeiten erlaubt. Ein vollständiger Umsatz konnte mit 5 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ nach 45 Minuten und einer Temperatur von $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ erzielt werden. Das Benzazepin **18** wurde diastereomerenrein in einer sehr guten Ausbeute von 94% erhalten. Eine mögliche Eliminierung als Nebenreaktion wurde nicht beobachtet. Die Cyclisierung konnte auch konventionell durch Erhitzen im Ölbad induziert werden, jedoch war ein vollständiger Umsatz erst nach 12 h zu erkennen (Eintrag 3).

Tabelle 2 Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.



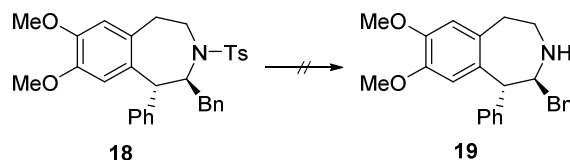
Eintrag ^a	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^b [%]
1	RT, 16 h	25
2	$100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min, μw	94
3	$45\text{ }^{\circ}\text{C}$, 12 h	89

^a Alkohol **17** (0.1 mmol), CH_2Cl_2 (0.5 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

Um eine weitere Derivatisierung am Stickstoff zu ermöglichen, sollte die Tosylschutzgruppe entfernt werden. Zunächst wurde die Abspaltung mit Natrium-Naphthalin in einer Lösungsmittelkombination aus DME/THF (1:1, v/v) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ versucht (Tabelle 3, Eintrag 1). Unter diesen Bedingungen wurde jedoch kein Umsatz festgestellt. Eine höhere Temperatur bewirkte eine Zersetzung des Ausgangsmaterials **18** (Eintrag 2). Eine mildere Methode zur S-N-Spaltung ist die Verwendung von Magnesium in Methanol unter Ultraschallbedingungen.³⁰ Aber auch hier konnte die Tosylgruppe nicht abgespalten werden. Das geschützte

Cyclisierungsprodukt **18** wurde vollständig reisoliert (Eintrag 3). Eine Erhöhung der Temperatur führte ebenfalls zu keinem erkennbaren Umsatz (Eintrag 4).

Tabelle 3 Versuche zur Abspaltung der Tosylschutzgruppe.



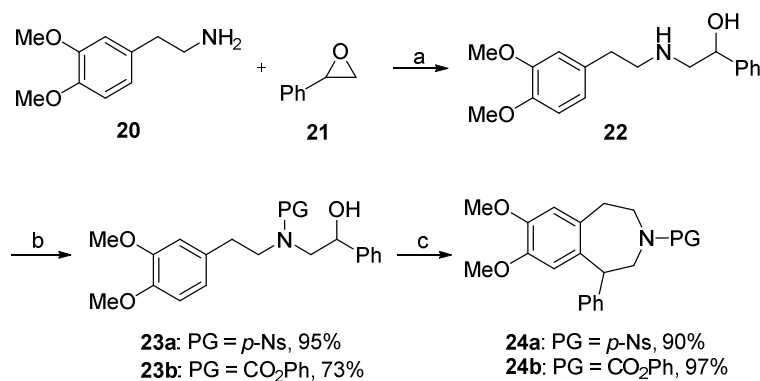
Eintrag	Reagenz	Temperatur [°C]	Lösungsmittel	Zeit [h]	Ergebnis
1	Na-Naphthalin	-78	DME/THF	2	Kein Umsatz
2	Na-Naphthalin	RT	DME/THF	4	Zersetzung
3 ^a	Mg	RT	MeOH	3	Kein Umsatz
4	Mg	60	MeOH	12	Kein Umsatz
5	2 M KOH	60	MeOH	12	Kein Umsatz

^a unter Ultraschallbedingungen.

Des Weiteren wurde versucht unter basischen Bedingungen mit 2 M wässriger Kaliumhydroxid-Lösung in Methanol die Tosylschutzgruppe zu entfernen. Auch hier wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 5). Aufgrund der erfolglosen Versuche zur Abspaltung der Tosylschutzgruppe, wurde die Schutzgruppenstrategie geändert.

3.4 Modellsystem

Bedingt durch die Schwierigkeiten beim Entfernen der Tosylschutzgruppe wurden für die Synthese die *p*-Nosylschutzgruppe und die Phenylcarbamatschutzgruppe in Erwägung gezogen. Zunächst wurde ein Modellsystem entwickelt, um die Eignung dieser Schutzgruppen zu testen: Ausgehend von Homoveratrylamin (**20**) und Styroloxid (**21**) wurde in einer Ringöffnungsreaktion der Aminoalkohol **22** erhalten, welcher selektiv am Amin mit *p*-Nosylchlorid bzw. Phenylchlorformiat umgesetzt wurde (Schema 28). Die intramolekulare FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung wurde in Anwesenheit von 5 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 5 Mol-% Bu₄NPF₆ als Katalysatorsystem in Dichlormethan bei einer Temperatur von 50 °C unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt. Dabei konnten die Benzazepine **24a** und **24b** in sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur führte zu keinem Umsatz.



Schema 28 Synthese der 1,3-Benzazepine **24a** und **24b**. a) 2.00 Äquiv. K₂CO₃, MeCN, 85 °C, 20 h, 80%; b) 1.20 Äquiv. *p*-NsCl bzw. ClCOOPh, 2.0 Äquiv. NaHCO₃, CH₂Cl₂, RT, 12 h; c) 5 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆, CH₂Cl₂, 50 °C, 30 min, Mikrowelle.

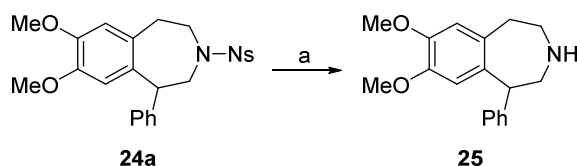
Die Carbamatschutzgruppe am Benzazepin **24b** konnte unter den in Tabelle 4 aufgeführten Reaktionsbedingungen nicht entfernt werden. Die Verwendung von NaOH in Methanol/Wasser führte zu keinem erkennbaren Umsatz (Eintrag 1). Andere Basen sowie der Einsatz von Tetrabutylammoniumfluorid führten ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt **25** (Einträge 2-4). Das Edukt **24b** konnte reisoliert werden. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Carbamatschutzgruppe in der Synthese von Benzazepinderivaten nicht eingesetzt.

Tabelle 4 Versuche zur Entfernung der Carbamatschutzgruppe.

Eintrag ^a	Reaktionsbedingungen	Umsatz
1	NaOH, MeOH/H ₂ O, 80 °C	-
2	KOH, Toluol, 120 °C	-
3	LiOH, THF/H ₂ O, 80 °C	-
4	TBAF, THF, 80 °C	-

^a Reaktion 12 h gerührt.

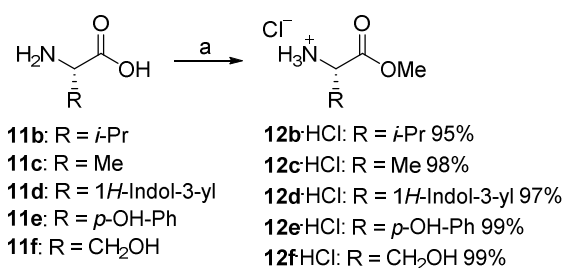
Die Nosylschutzgruppe im Benzazepin **24a** konnte unter Standardbedingungen mit Thiophenol und Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid erfolgreich abgespalten werden und lieferte das gewünschte Benzazepin **25** in 81% Ausbeute (Schema 29). Daher wurde die *p*-Nosylschutzgruppe für die geplante Synthesestrategie verwendet.



Schema 29 Entfernen der *p*-Nosylschutzgruppe. a) 3.0 Äquiv. PhSH, 4.0 Äquiv. K₂CO₃, DMF, RT, 12 h, 81%.

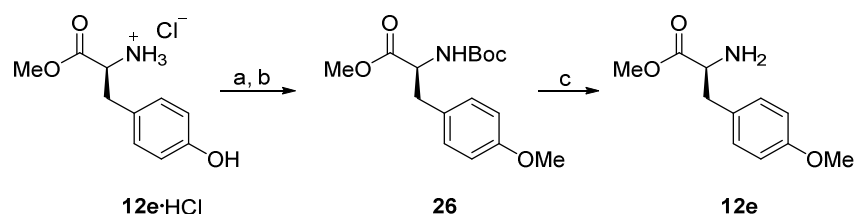
3.5 Synthese der Benzazepinderivate unter Verwendung der *p*-Nosylschutzgruppe

Mit der angepassten Schutzgruppenstrategie wurde die Synthese ausgehend von den natürlichen α -Aminosäuren L-Valin (**11b**), L-Alanin (**11c**), L-Tryptophan (**11d**), L-Tyrosin (**11e**) und L-Serin (**11f**), die zunächst mit Thionylchlorid in Methanol verestert wurden, begonnen.



Schema 30 Veresterung der Aminosäuren **11b-f** mit Methanol und Thionylchlorid. a) 2.00 Äquiv. SOCl₂, MeOH, 65 °C, 2 h.

Im Falle von L-Tyrosin (**11e**) wurde die phenolische Hydroxygruppe geschützt, um mögliche Nebenreaktionen zu vermeiden (Schema 31). Dafür wurde im ersten Schritt die Aminofunktion mit der *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe mittels Di-*tert*-butyldicarbonat als Reagenz unter wässrigen, basischen Bedingungen versehen. Die phenolische Hydroxygruppe wurde methyliert und die Boc-Schutzgruppe in Verbindung **26** im sauren Milieu wieder entfernt.



Schema 31 Synthese von Verbindung **12e**. a) 1.10 Äquiv. Boc₂O, NaHCO₃, EtOH, RT, 12 h; b) 1.10 Äquiv. MeI, 3.00 Äquiv. K₂CO₃, DMF, RT, 12 h; c) TFA, CH₂Cl₂, RT, 2 h, 68% (Ausbeute über drei Stufen).

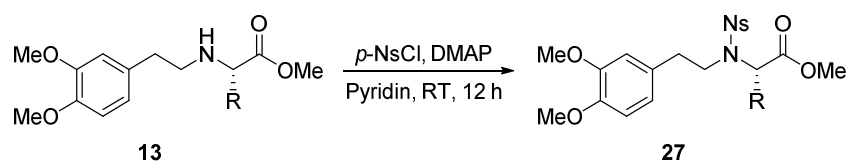
Anschließend werden die Aminosäureester **12b-f** einer reduktiven Aminierung mit (3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd (**10**) unterworfen. Die Umsetzung mit **12b-e** lieferte die sekundären Amine **13b-e** in guten Ausbeuten (Tabelle 5).

Tabelle 5 Reduktive Aminierung zur Synthese von sekundären Aminen **13**.

Eintrag ^a	R	Edukt	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1	<i>i</i> -Pr	12b ·HCl	13b	71
2	Me	12c ·HCl	13c	82
3	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	12d ·HCl	13d	88
4	PMB	12e	13e	72
5	CH ₂ OH	12f ·HCl	13f	10
6 ^c	CH ₂ OH	12f ·HCl	13f	21
7	CH ₂ OTBS	12g	13g	58

^a Aldehyd **10** (1.0 Äquiv.), Hydrochlorid **12**·HCl (1.0 Äquiv.), NaBH₃CN (1.0 Äquiv.); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt; ^c Reaktion mit NEt₃ (2.0 Äquiv.) als Base durchgeführt.

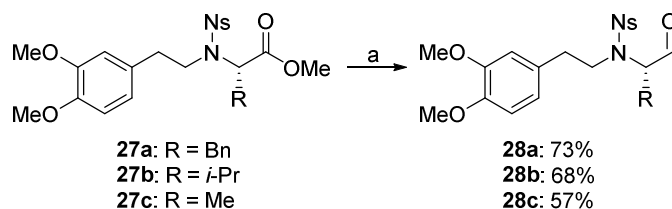
Der Versuch **12f**·HCl ohne die Schützung der Hydroxygruppe in der reduktiven Aminierung zum sekundären Amin **13f** umzusetzen, führte nur zu einer sehr geringen Ausbeute von 10% (Eintrag 5). Auch der Zusatz von Base, die das Amin vom Salz befreien soll und so die Nukleophilie erhöhen kann, konnte den Umsatz nicht signifikant steigern (Eintrag 6). Daher wurde die Hydroxygruppe selektiv mit *tert*-Butyldimethylsilylether geschützt. Der TBS-geschützte L-Serinester **12g** wurde mit Aldehyd **10** und Natriumcyanoborhydrid in das sekundäre Amin **13g** mit einer Ausbeute von 58% überführt (Eintrag 7). Im nächsten Schritt wurden die sekundären Amine **13a-e** sowie **13g** mit der *p*-Nosylschutzgruppe versehen. Die Nosylierung mit 5.0 Äquivalenten *p*-Nosylchlorid und einer katalytischen Menge an 4-(Dimethylamino)-pyridin in Pyridin als Lösungsmittel lieferte die nosylgeschützten Amine **27a-f** in moderaten bis guten Ausbeuten (Tabelle 6).

Tabelle 6 Schützung der sekundären Amine **13** mit *p*-Nosylchlorid.

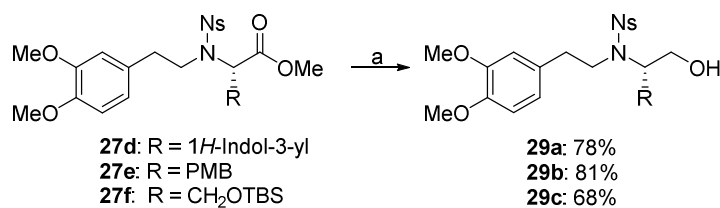
Eintrag ^a	R	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1	Bn	27a	78
2	<i>i</i> -Pr	27b	56
3	Me	27c	88
4	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	27d	58
5	PMB	27e	51
6	CH ₂ OTBS	27f	63

^a Amin **13** (1.0 Äquiv.), *p*-NsCl (5.0 Äquiv.), DMAP (20 Mol-%);^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

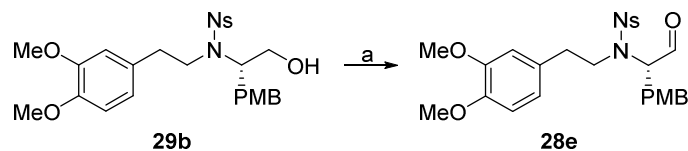
Im Folgenden sollten die Ester **27a-f** in die entsprechenden α -chiralen Aldehyde überführt werden. Die Reduktion von **27a-c** zu den entsprechenden Aldehyden **28a**, **28b** und **28c** erfolgte mit Diisobutylaluminiumhydrid in guten Ausbeuten (Schema 32).

**Schema 32** Synthese der Aldehyde **28a-c**. a) 1.50 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h.

Die Reduktion der Ester **27d-f** lieferte unter den gleichen Bedingungen die primären Alkohole **29a-c**.

**Schema 33** Überreduktion von **27d-f**. a) 1.50 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 2 h.

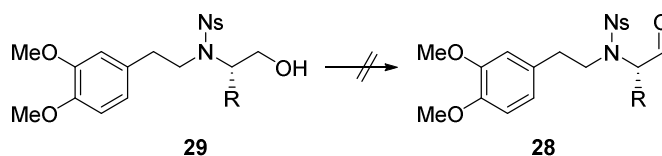
Für die darauffolgende Oxidation der Alkoholfunktion wurde DESS-MARTIN-Periodinan verwendet. Die Oxidation von **29b** lieferte den gewünschten Aldehyd **28e** in 53% Ausbeute (Schema 34).



Schema 34 Oxidation von **29b**. a) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 53%.

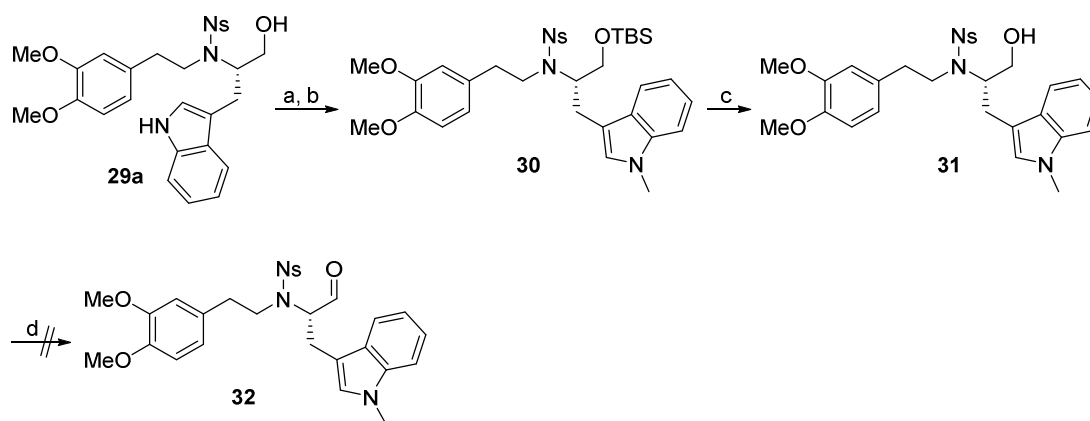
Die Oxidation der Alkohole **29a** und **29c** unter Verwendung von DESS-MARTIN-Periodinan schlug fehl. Die Reaktionen verliefen sehr unsauber, und die gewünschten Aldehyde **28d** und **28f** konnten nicht isoliert werden (Tabelle 7, Einträge 1 und 4). Andere Oxidationsmethoden wie die SWERN-Oxidation oder die PARIKH-DOERING-Oxidation führten ebenfalls zu komplexen Produktgemischen.

Tabelle 7 Versuche der Oxidation von **29a** und **29c**.



Eintrag	R	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	CH ₂ OTBS	1.20 Äquiv. DMP, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 10 min	-
2	CH ₂ OTBS	(COCl) ₂ , DMSO, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → 0 °C, 90 Min	-
3	CH ₂ OTBS	DMSO, Py•SO ₃ , Et ₃ N, 0 °C → RT, 1 h	-
4	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	1.20 Äquiv. DMP, 0 °C, 10 min	-
5	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	(COCl) ₂ , DMSO, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → 0 °C, 90 Min	-
6	1 <i>H</i> -Indol-3-yl	DMSO, Py•SO ₃ , Et ₃ N, 0 °C → RT, 1 h	-

Da im Falle des Alkohols **29a** die selektive Oxidation vermutlich aufgrund der ungeschützten Aminofunktion am Indolylrest nicht möglich war, wurde diese methyliert. Dafür wurde zunächst der primäre Alkohol in einen Silylether überführt und anschließend die Aminofunktion am Indolrest mit einer Methylgruppe versehen (Schema 35).



Schema 35 Synthese der Verbindung **31** und der Versuch der Oxidation zu Aldehyd **32**. a) 1.50 Äquiv. TBSCl, 2.0 Äquiv. Imidazol, DMF, RT, 12 h, 99%; b) 1.20 Äquiv. MeI, 1.50 Äquiv. NaH, DMF, RT, 12 h, 89%; c) 2.0 Äquiv. TBAF, THF, RT, 3 h, 42%; d) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, 0 °C, 10 min.

Nach der Abspaltung der TBS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid wurde erneut versucht den primären Alkohol **31** mit DESS-MARTIN-Periodinan zu oxidieren. Allerdings wurde hier wieder eine Zersetzung des Edukts beobachtet. Um mögliche Nebenreaktionen aufgrund der im Verlauf der Reaktion gebildeten Säure auszuschließen, wurde Pyridin als Additiv verwendet. Jedoch zeigte der Zusatz an Base keine Verbesserung im Reaktionsverlauf. Weitere Versuche zur Oxidation der beiden Substrate **29c** und **31** wurden nicht unternommen.

Die Darstellung der Cyclisierungsvorläufer **33a-d** sollte durch die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid erfolgen. Da das GRIGNARD-Reagenz Nebenreaktionen mit der anwesenden Nitrogruppe in den nosylgeschützten Aminen eingehen kann und eine Enolisierung des Aldehyds ebenfalls vermieden werden sollte, muss die Basizität des GRIGNARD-Reagenzes herabgesetzt werden. Dies kann durch Zusatz von verschiedenen anorganischen Salzen erfolgen. Um die optimalen Reaktionsbedingungen für die GRIGNARD-Reaktion zu finden, wurde der Aldehyd **28a** als Testsubstrat verwendet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die Reaktion mit Phenylmagnesiumbromid in Anwesenheit von einem Äquivalent Lithiumchlorid führte zu einem komplexen Produktgemisch. Auch der Versuch die Reaktion mit einem Äquivalent festem Zinkchlorid durchzuführen, schlug fehl (Eintrag 2). Eine erhöhte Menge an Lithiumchlorid oder Zinkchlorid führte ebenfalls zu keiner Verbesserung (Einträge 3 und 4). Mit einer Kombination aus 3.0 Äquivalenten Zinkchlorid und 3.0 Äquivalenten Lithiumchlorid konnte erstmalig das gewünschte Produkt **33a** in 38% Ausbeute isoliert werden.

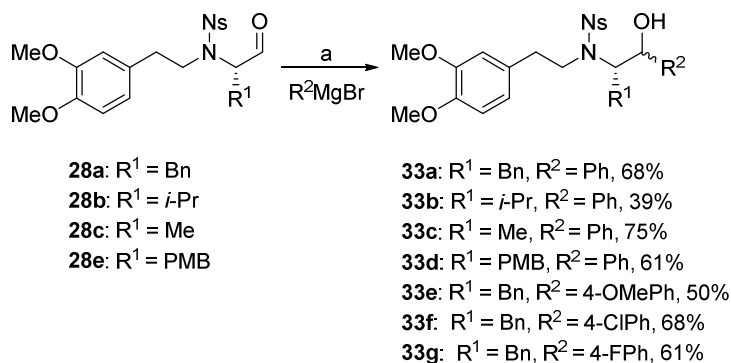
Tabelle 8 Optimierung der Reaktionsbedingungen von Aldehyd **28a** mit PhMgBr.

Eintrag ^a	LiCl (Äquiv.)	ZnCl ₂ (Äquiv.)	Ausbeute ^b [%]
1	1.0	-	-
2	-	1.0	-
3	3.0	-	-
4	-	3.0	-
5	3.0	3.0	38
6	0.1	0.1	32
7	1.0	1.0	68
8 ^c	1.0	1.0	67
9 ^d	1.0	1.0	65

^a 1) LiCl, ZnCl₂, PhMgBr (3.0 Äquiv.), -78 °C, 45 min; 2) **28a** (1.0 Äquiv.), 0 °C, 3 h; ^b Ausbeute an isoliertem Produkt; ^c Reaktionstemperatur: 0 °C bis RT; ^d Et₂O als Lösungsmittel.

Die geringe Ausbeute ist auf die nicht vollständige Umsetzung des Aldehyds zurückzuführen, sowie auf im Hintergrund ablaufende Oligomerisierungsreaktionen. Da die Verwendung von 3.0 Äquivalenten an Salz offensichtlich die Reaktivität des GRIGNARD-Reagenzes zu sehr herabsetzt, wurde die Menge auf eine katalytische herabgesetzt (Eintrag 6). Allerdings verringerte sich die Ausbeute aufgrund der störenden Hintergrundreaktionen. Schließlich konnte die Kombination von einem Äquivalent Zinkchlorid mit einem Äquivalent Lithiumchlorid die Ausbeute auf 68% steigern. Eine höhere Reaktionstemperatur oder die Verwendung eines anderen Lösungsmittels führten zu keiner signifikanten Verbesserung der Ausbeute (Einträge 8 und 9).

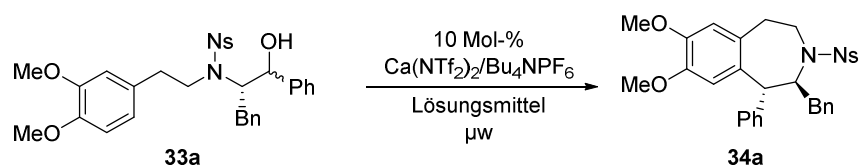
Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden die Aldehyde **28a-c** sowie **28e** in die entsprechenden Alkohole in guten Ausbeuten überführt (Schema 36). Die Reaktion mit Aldehyd **28b** lieferte den entsprechenden Alkohol in deutlich geringerer Ausbeute, da unter den gegebenen Bedingungen kein vollständiger Umsatz erzielt wurde. Zusätzlich wurde der Aldehyd **28a** mit 4-Chlor-, 4-Fluor- und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid umgesetzt.



Schema 36 Synthese der Cyclisierungsvorläufer **33a-g**. a) 3.0 Äquiv. R²MgBr, 1.0 Äquiv. LiCl, 1.0 Äquiv. ZnCl₂, THF, 0 °C → RT, 3 h.

3.5.1 Calcium-katalysierte diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion

Für die Cyclisierung wurde der Aminoalkohol **33a** verschiedenen Reaktionsbedingungen im Mikrowellenreaktor unterzogen (Tabelle 9). In Anwesenheit von 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 10 Mol-% Bu₄NPF₆ in Dichlormethan wurde nach 1 h bei 100 °C das Produkt **34a** in 92% Ausbeute mit einem Diastereomerenverhältnis von d.r. (*trans/cis*) = > 99:1 isoliert (Eintrag 1). Die Bestimmung der Konfiguration wird in Kapitel 3.5.3 erläutert. Mit 1,2-Dichlorethan als Lösungsmittel konnte die Reaktionszeit wesentlich verkürzt werden (Eintrag 2). Eine Herabsetzung der Katalysatormenge auf 5 Mol-% oder eine niedrigere Temperatur führte zu einem unvollständigen Umsatz (Einträge 3 und 4). Toluol als nicht-koordinierendes, aprotisches Lösungsmittel verlangsamte die Reaktion deutlich, sodass erst bei 120 °C und einer Reaktionszeit von 30 min ein vollständiger Umsatz erzielt wurde (Eintrag 5). Dies kann auf die geringe Löslichkeit des Katalysatorsystems in Toluol zurückgeführt werden. Die Verwendung von Nitromethan als Lösungsmittel führte zu einer längeren Reaktionszeit bei gleichbleibendem Umsatz (Eintrag 6).

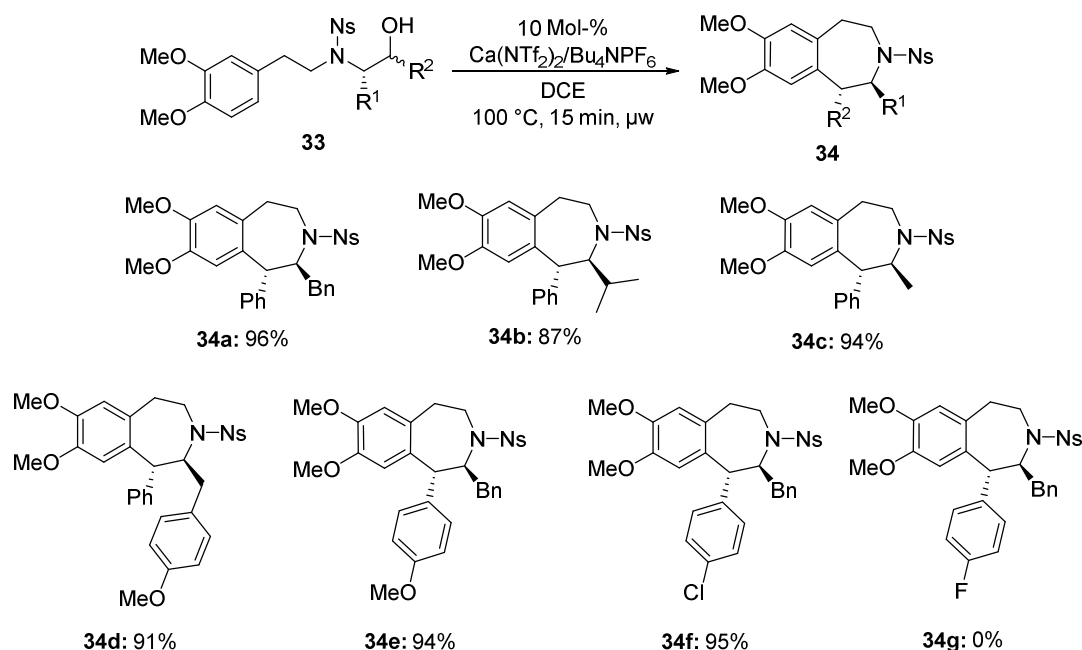
Tabelle 9 Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.

Eintrag ^a	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Zeit [min]	Ausbeute ^b [%]
1	CH ₂ Cl ₂	100	60	92
2	DCE	100	15	96
3 ^c	DCE	100	30	89
4	DCE	70	60	63
5	Toluol	120	30	86
6	MeNO ₂	100	45	90

^a Alkohol **33a** (0.1 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

^c Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆. (5 Mol-%).

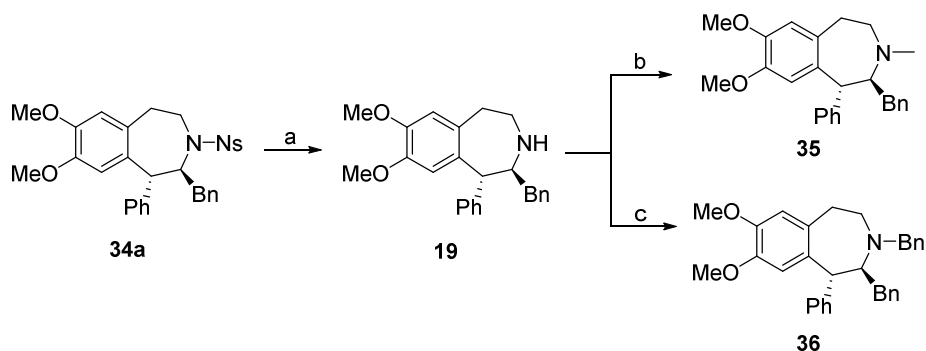
Unter den optimierten Bedingungen wurde die FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit den Aminoalkoholen **33b-g** durchgeführt (Schema 37). Dabei konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Reste R¹, die ursprünglich aus der jeweiligen verwendeten Aminosäure stammen, in der Reaktion toleriert werden und sehr guten Ausbeuten von 87-96% erhalten werden. Ferner wurde der Einfluss der Elektronendichte am aromatischen Substituenten R², der aus der GRIGNARD-Reaktion stammt, untersucht. Mit dem stark elektronenarmen *p*-Fluorphenylsubstituenten konnte keine Reaktion beobachtet werden. Dahingegen lieferte das *p*-chlorphenylsubstituierte Substrat **33f** das entsprechende Benzazepin **34f** in sehr guter Ausbeute. Eine Erhöhung der Elektronendichte am Aromaten durch eine Methoxygruppe in *para*-Stellung beeinflusste die Reaktion kaum und lieferte das gewünschte Benzazepin in vergleichbarer Ausbeute wie mit einem elektronenneutralen Phenylsubstituenten. Darüber hinaus wurden alle synthetisierten Benzazepine ausschließlich als *trans*-Diastereomere isoliert.



Schema 37 Calcium-katalysierte, diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.

3.5.2 Derivatisierung an der Aminofunktion

Für die spätere Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen sollte die Substanzbibliothek durch eine Derivatisierung am Stickstoff erweitert werden. Dafür wurde das Benzazepin **34a** als Modellsubstrat gewählt. Das Entschützen der *p*-Nosylgruppe erfolgte mit Thiophenol und Kaliumcarbonat in *N,N*-Dimethylformamid und lieferte das ungeschützte Benzazepin-Derivat **19** in 72% Ausbeute.



Schema 38 Derivatisierung am Stickstoff. a) 3.00 Äquiv. PhSH, 4.00 Äquiv. K₂CO₃, DMF, RT, 12 h, 72%; b) 5.00 Äquiv. CH₂O, 2.00 Äquiv. NaBH₃CN, MeOH, RT, 12 h, 90%; c) 1.20 Äquiv. NaH, 1.50 Äquiv. BnBr, DMF, RT, 12 h, 89%.

Eine Methylierung bzw. Benzilylierung der Aminofunktion führte zu den Benzazepin-Derivaten **35** bzw. **36** in sehr guten Ausbeuten. Die Zielmoleküle sollten im weiteren Verlauf

des Projektes hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität untersucht werden. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Untersuchungen allerdings nicht abgeschlossen.

3.5.3 Bestimmung der absoluten Produktkonfiguration

Die Aufklärung der absoluten Konfiguration der Benzazepinderivate erfolgte mittels NMR-Messungen (^1H , ^{13}C , COSY, HMBC, HSQC, NOE/NOESY). Dabei konnte nach der Cyclisierung jeweils nur ein Diastereomer beobachtet werden, welches eine *trans*-Konfiguration aufwies. Die Kopplungskonstante zwischen den beiden Protonen H-1 und H-2 beträgt am Beispiel von Benzazepinderivat **34a** $J = 5.2$ Hz, was auf die erwartete *trans*-Anordnung der beiden Protonen hindeutet und mit Literaturwerten³¹ für 1,2-disubstituierte 3-Benzazepine übereinstimmt (Abbildung 2). Zusätzlich wurden DFT-Berechnungen zu ausgewählten *cis*- und *trans*-Konformeren des Benzazepins **34a** durchgeführt. Die berechneten Energien sind in Abbildung 2 aufgeführt. Aus den Energien der Konformere wird ersichtlich, dass zwei Konformere in Betracht kommen. Von den drei möglichen *trans*-Konformeren weist das *trans*-Konformer-1 mit einer Sesselkonformation die niedrigste Energie auf. Für eine *cis*-Konfiguration sind die Konformere *cis*-1 und *cis*-2 möglich. Dabei ist das *cis*-Konformer-1 mit pseudoäquatorialer Position des Phenylrings und pseudoaxialer Position der Benzylgruppe deutlich bevorzugt. Mit einer Energie von -0.457443 kcal/mol scheint das *cis*-Konformer-1 gegenüber dem *trans*-Konformer-1 bevorzugt zu sein. Bei der Analyse der NOE-Spektren sind jedoch starke NOE-Signale zwischen H-4 und den benzyllischen Protonen zu sehen, was die Annahme einer *trans*-Konfiguration nochmals bestärkt. Signale zwischen C-1 und C-5 wurden nicht beobachtet, was eine *cis*-Konfiguration ausschließen kann. Die Konformere *trans*-2 und *trans*-3 liegen in einer Sessel- bzw. Bootskonformation vor, mit beiden Substituenten in pseudoäquatorialer Position, was sterisch ungünstig ist und sich in den berechneten Energien widerspiegelt, wobei die Sesselkonformation gegenüber der Bootskonformation um mehr als 6 kcal/mol günstiger ist. Eine Bootskonformation im Konformer *cis*-2 scheint ebenfalls energetisch ungünstig zu sein.

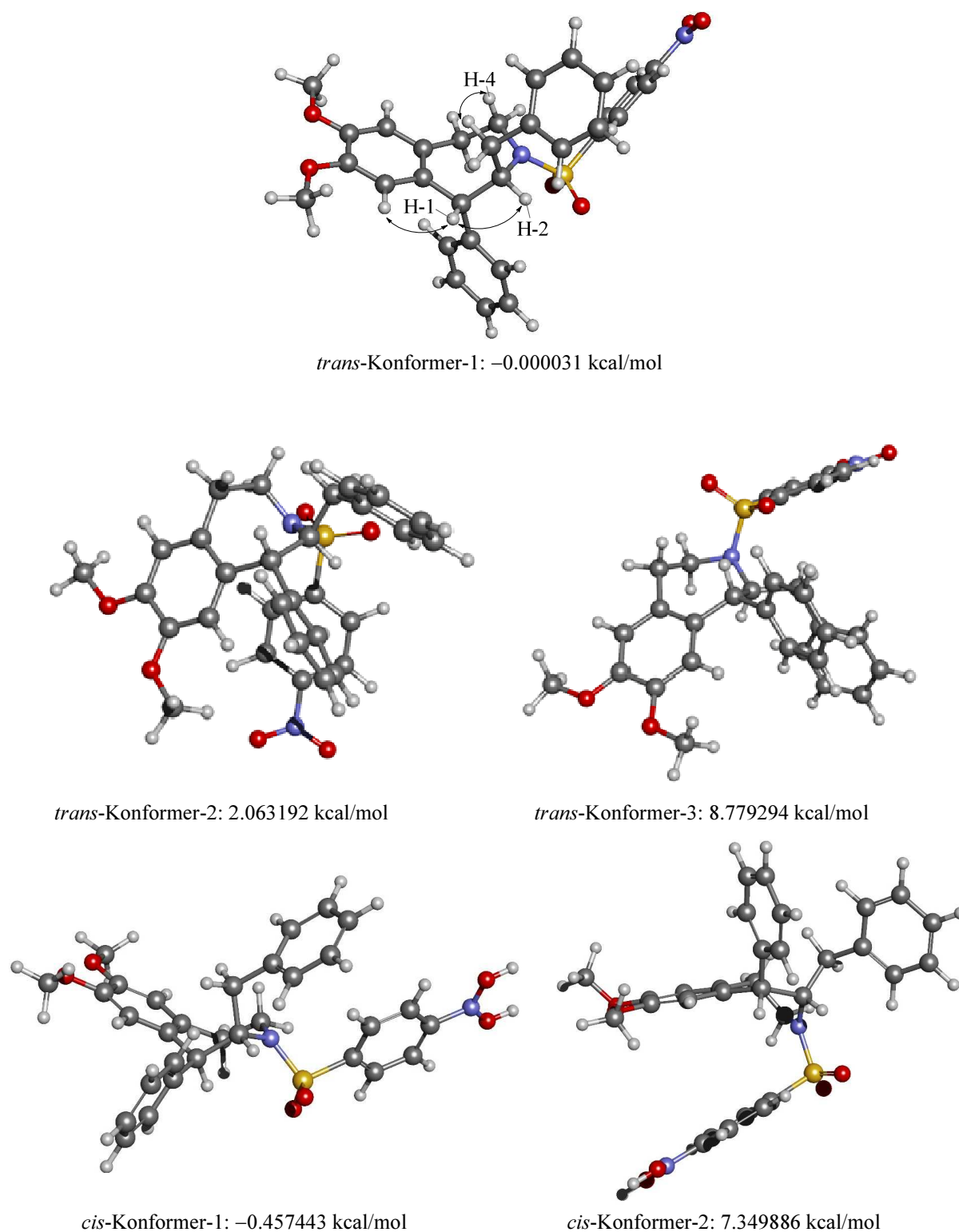
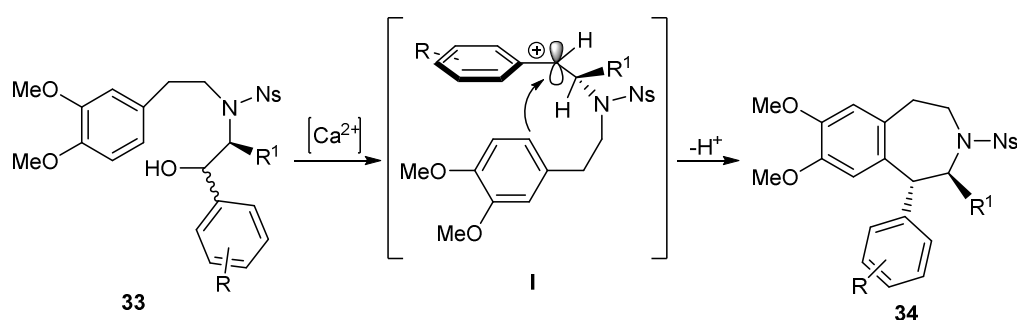


Abbildung 2 DFT-kalkulierte Konformationen des Benzazepins **34a** mit den entsprechenden Energien.

3.5.4 Vorgeschlagener Mechanismus

Der vorgeschlagene Mechanismus der stereoselektiven FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung ist in Schema 39 dargestellt und lässt sich wie folgt erklären: Eine Calcium-katalysierte Dehydroxylierung führt zu einem stabilisierten α -chiralen Carbokation **I**. Durch die chirale Information des Moleküls wird der intramolekulare nukleophile Angriff des Arens über einen der beiden diastereotopen Halbräume dirigiert. Dabei sollte das Konformer begünstigt sein, welches zum benzyllischen Carbokation den kleinsten Substituenten, in diesem Fall, das Wasserstoffatom aufweist. Die 1,3-allylische Spannung³² ist in dieser Konformation am geringsten.



Schema 39 Vorzugskonformation der diastereoselektiven FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion.

3.6 Zusammenfassung

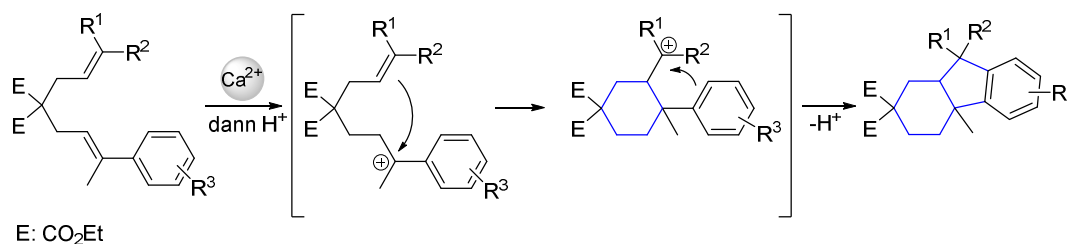
In diesem Kapitel wurde eine kurze und effiziente Strategie zur Synthese von 1,2-disubstituierten 3-Benzazepinen mit einer diastereoselektiven Calcium-katalysierten FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion als Schlüsselschritt ausgearbeitet. Ausgehend von einfachen Aminosäuren ist es gelungen in sechs Syntheseschritten einen Zugang zu unterschiedlichen Benzazepinderivaten in sehr guten Ausbeuten und mit einer sehr hohen Diastereoselektivität zu erhalten. Die mikrowellengestützten Bedingungen erlaubten dabei sehr kurze Reaktionszeiten. Die *p*-Nosylschutzgruppe erwies sich aufgrund der Kompatibilität mit dem Calciumkatalysatorsystem sowie der leichten Abspaltung am effektivsten. Im Fall von Tryptophan und Serin zeigte sich ferner, dass eine Synthese der α -chiralen Aldehyde problematisch war. An dieser Stelle sollten weitere Reduktions- bzw. Oxidationsmittel getestet werden.

4 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen

4.1 Konzept

In der Natur ist eine Fülle von hoch funktionalisierten Carbo- und Heterocyclen zu finden, die als Leitstrukturen für viele Wirkstoffe mit interessanten pharmakologischen Eigenschaften dienen. Eine der größten Herausforderungen zur Herstellung solcher Moleküle ist die Entwicklung von effizienten und atomökonomischen Synthesemethoden. In den letzten Jahrzehnten hat sich die Cycloisomerisierung von polycyclischen Verbindungen als eine elegante Methode zum Aufbau komplexer carbo- und heterocyclischer Gerüste etabliert. Hierbei standen Übergangsmetall-Katalysatoren wie Gold, Platin oder Palladium aufgrund ihrer π -aciden Eigenschaften besonders im Fokus.³³ Trotz des enormen Fortschritts auf diesem Gebiet, wurden metallfreie Transformationen nur wenig untersucht.³⁴ Dabei spielen gerade in der Natur übergangsmetallfreie, kationische Umlagerungsprozesse eine wichtige Rolle. Für einen biomimetischen Ansatz zur Polydiencyclisierung wurden Untersuchungen vor allem von Gruppen wie JOHNSON,³⁵ NISHIZAWA³⁶ oder VAN TAMELEN³⁷ durchgeführt. Die Strategie beruhte hierbei auf Einführung einer funktionellen Gruppe wie z.B. einer Acetalgruppe oder Epoxidgruppe, mit der sich ein kationischer Cyclisierungsprozess initiieren lässt. Die meisten Untersuchungen wurden mit 1,5-Dienen durchgeführt, und nur wenige Beispiele sind für Cyclisierungen von 1,6-Dienen bekannt.

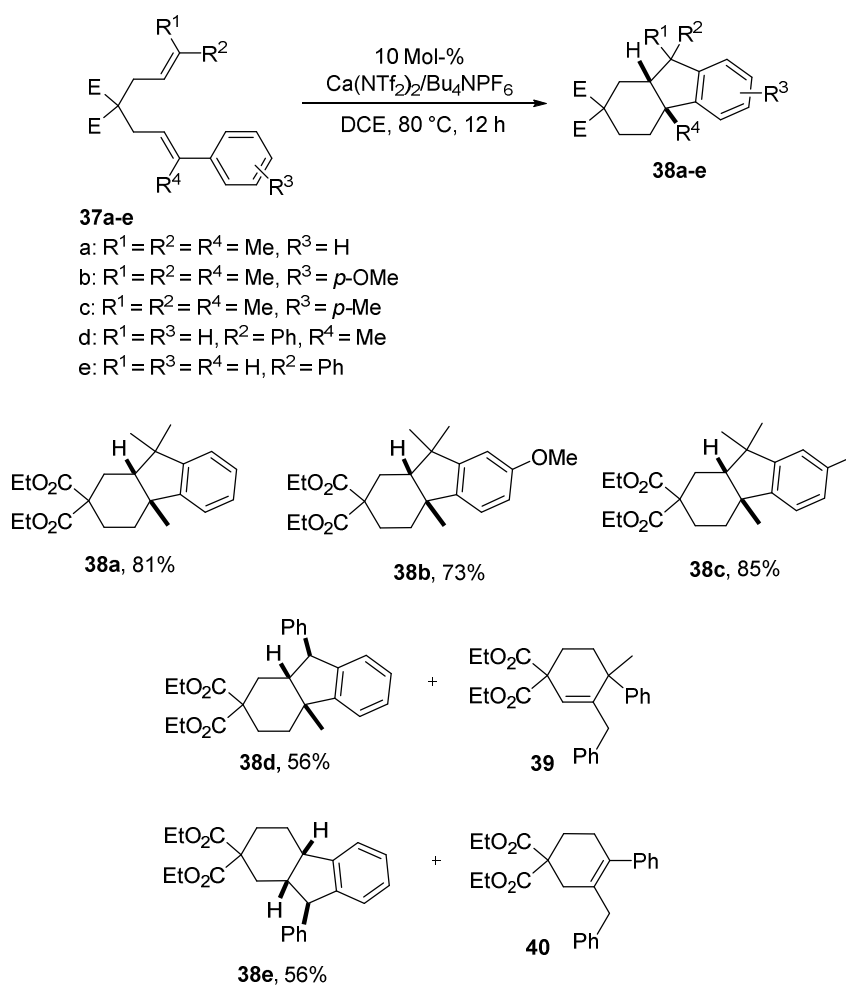
Mit dem Calcium-Katalysatorsystem konnten bereits entsprechende 1,6-Diene erfolgreich in Cyclohexane mit einer hohen Selektivität überführen werden (siehe Kapitel 1.3.4).³⁸ Aufbauend auf diesen Ergebnissen sollten tricyclische Systeme durch eine terminierende FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion realisiert werden. Hierbei sollte die Untersuchung der Diastereoselektivität der Cyclisierung im Vordergrund stehen, da in der Literatur nur wenige Beispiele für diastereoselektive FRIEDEL-CRAFTS-Reaktionen zu finden sind, insbesondere in Hinblick auf die Synthese fünfgliedriger Ringe.³⁹



Schema 40 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung mit einer anschließenden FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung.

4.2 Vorarbeiten im Arbeitskreis NIGGEMANN

Die ersten Untersuchungen im Arbeitskreis NIGGEMANN zur Cycloisomerisierung von arylsubstituierten 1,6-Dienen wurden von BEGOUIN durchgeführt. Dabei wurden 1,6-Diene erfolgreich und mit einer hohen Diastereoselektivität in tricyclische Systeme überführt (Schema 41).²⁵ Die Optimierung der Reaktionsbedingungen ergab, dass mit 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und 10 Mol-% Bu_4NPF_6 als Additiv in 1,2-Dichlorethan die besten Ergebnisse erzielt werden konnten. Cycloisomerisierungen von 1,6-Dienen mit einer elektronenschiebenden Methoxy- bzw. Methylgruppe am Arylrest lieferten ausschließlich die gewünschten Fluorenderivate **38b** und **38c** in guten Ausbeuten. Bei den 1,6-Dienen **37d** und **37e** wurden neben den gewünschten tricyclischen Verbindungen **38d** und **38e** substituierte Cyclohexane **39** und **40** isoliert, was auf einen irreversiblen 1,2-Hydridshift und anschließender Eliminierung zurückgeführt werden kann.

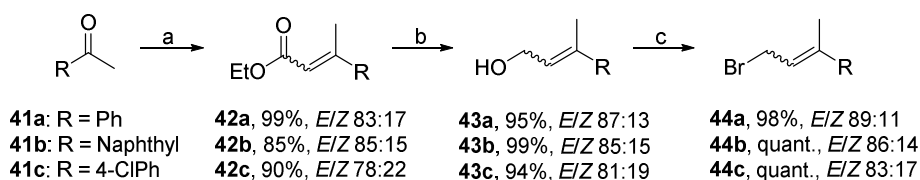


Schema 41 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von arylsubstituierten 1,6-Dienen.

Ausgehend von diesen vielversprechenden Ergebnissen sollte der Einfluss des Substitutionsmusters an den Doppelbindungen weiterer 1,6-Diene unter den von BEGOUIN optimierten Reaktionsbedingungen auf die Cycloisomerisierung untersucht werden. Zum einen sollten phenylsubstituierte 1,6-Diene mit einer endständigen Doppelbindung bzw. mit einer Cyclohexenylgruppe getestet werden und zum anderen sollte der Einfluss elektronenziehender Substituenten am Aromaten auf die Cycloisomerisierung untersucht werden.

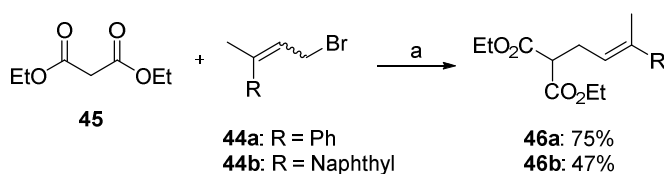
4.3 Synthese der Substrate

Die Synthese der 1,6-Diene erfolgte durch eine zweifache Funktionalisierung des Diethylmalonats durch nukleophile Substitution an den entsprechenden Allylbromiden. Dazu wurden zunächst die Bromide **44a-c** in drei Stufen ausgehend von den entsprechenden aromatischen Ketonen **41a**, **41b** und **41c** hergestellt. Die Ketone wurden in einer HWE-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat zu den Estern **42a-c** umgesetzt, welche durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in die Alkohole **43a-c** überführt wurden. Die anschließende Bromierung mit Phosphortribromid in Diethylether lieferte die Bromide **44a-c**. Auf eine säulenchromatographische Reinigung wurde hier verzichtet, da sich die Bromide an Silicagel zersetzen.



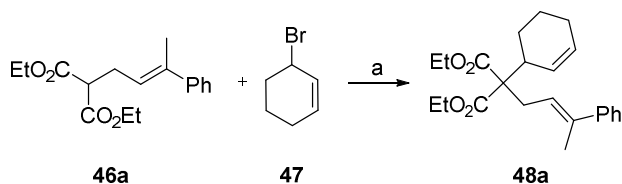
Schema 42 Herstellung der Bromide **44a-c**. a) 1.30 Äquiv. (OEt)₂POCH₂CO₂Et, 1.30 Äquiv. NaH, THF, 0 °C→RT, 12 h; b) 1.50 Äquiv. LiAlH₄, Et₂O, 0 °C→RT, 20 min; c) 2.80 Äquiv. PBr₃, Et₂O, 0 °C, 20 min.

Zur Herstellung der einfach alkylierten Malonate **46a** und **46b** wurde zunächst Diethylmalonat (**45**) mit Natriumhydrid deprotoniert und mit dem entsprechenden Bromid in einer Alkylierungsreaktion umgesetzt (Schema 43).



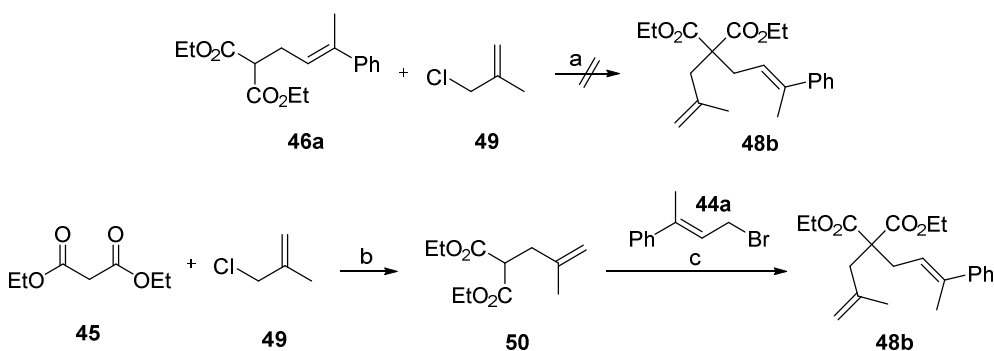
Schema 43 Synthese von **46a** und **46b**. a) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **44a** bzw. **44b**, 0 °C→RT, 12 h.

Das monoalkylierte Malonat **46a** wurde in einer zweiten Alkylierungsreaktion mit dem kommerziell erhältlichen Allylbromid **47** umgesetzt und lieferte das arylsubstituierte 1,6-Dien **48a** in 80% Ausbeute (Scheme 44).



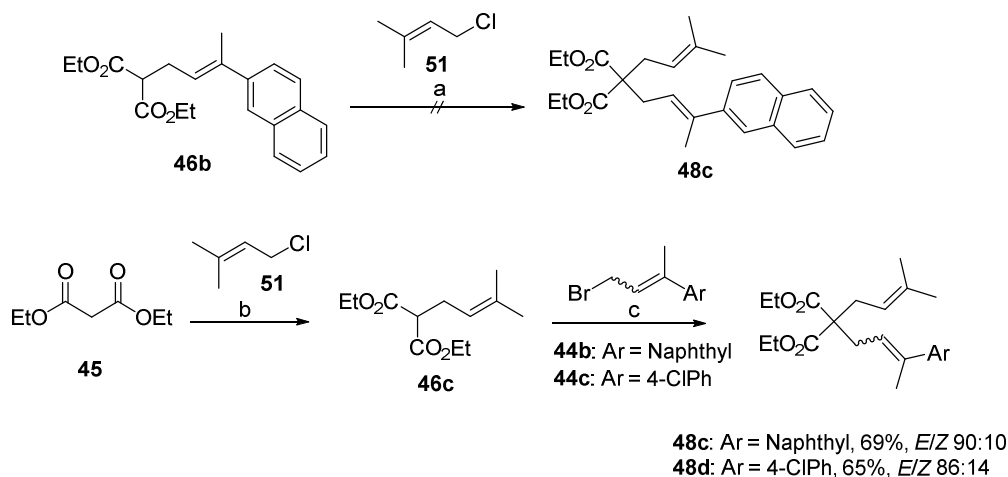
Schema 44 Synthese des 1,6-Diens **48a**. a) **46a**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **47**, 0 °C→RT, 12 h, 80%.

Analog dazu wurde versucht, das monoalkylierte Malonat **46a** durch Alkylierung mit dem kommerziell erhältlichen Methallylchlorid **49** mit einer terminalen Alkenfunktion zu versehen. Jedoch verlief die Reaktion unter den in Schema 45 gezeigten Reaktionsbedingungen ohne Umsatz. Eine höhere Temperatur führte ebenfalls nicht zu dem gewünschten Produkt. Daraufhin wurde die Reihenfolge der Alkylierungsschritte geändert. Zunächst wurde Diethylmalonat (**45**) mit Methallylchlorid **49** zum monoalkylierten Malonat **50** umgesetzt. Der zweite Alkylierungsschritt mit Bromid **44a** lieferte das 1,6-Dien **48b** in 75% Ausbeute.



Schema 45 Synthese des 1,6-Diens **48b**. a) **46a**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **49**, 0 °C→RT, 12 h oder 85 °C, 12 h; b) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **49**, 0 °C→RT, 12 h, 84%; c) **50**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **44a**, 0 °C→RT, 12 h, 75%.

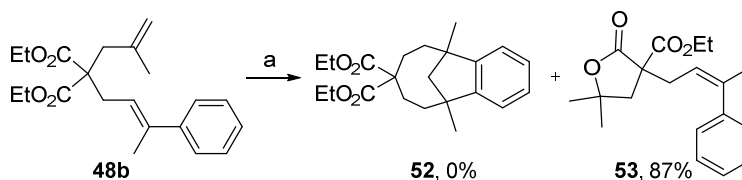
Das Dien **48c** sollte durch Umsetzung von Malonat **46b** mit dem von MEYER hergestellten Prenylchlorid **51** zugänglich sein (Schema 46). Der Alkylierungsschritt zeigte jedoch wieder keinen Umsatz, sodass zuerst der Prenylrest eingeführt wurde und das Malonat **46c** anschließend mit Bromid **44b** in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel unter Rückfluss in das Dien **48c** in einer Ausbeute von 69% überführt wurde. In analoger Weise wurde Dien **48d** mit einer elektronenziehenden Gruppe am Aromaten in einer Ausbeute von 65% hergestellt.



Schema 46 Synthese der 1,6-Diene **48c** und **48d**. a) **46b**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C → RT, 30 min, dann **51**, RT → 85 °C, 12 h; b) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **51**, 0 °C → RT, 12 h, 74%; c) **46c**, 1.10 Äquiv. NaH, DMF, 0 °C, 30 min, dann **44b** bzw. **44c**, 100 °C, 12 h.

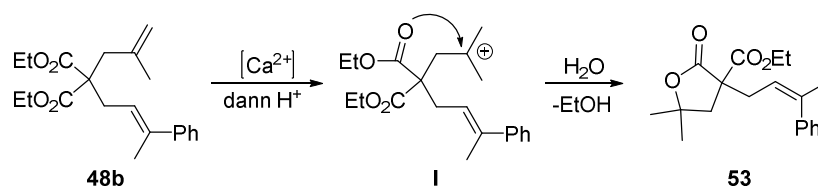
4.4 Umgesetzte Substrate

Für die geplante Umsetzung der 1,6-Diene **48a-d** wurden die optimierten Reaktionsbedingungen von BEGOUIN übernommen. Allerdings wurden die Reaktionen auch stets bei Raumtemperatur durchgeführt. Zuerst wurde das 1,6-Dien **48b** getestet. In Anwesenheit von 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und 10 Mol-% Bu_4NPF_6 in 1,2-Dichlorethan wurde nach 2 h ausschließlich das unerwünschte Lacton **53** erhalten (Schema 47).



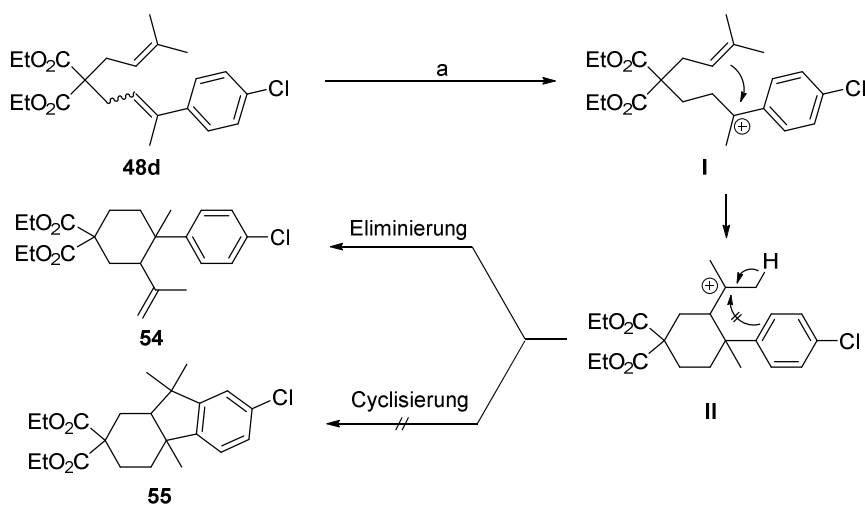
Schema 47 Versuch zur Cyclisierung von 1,6-Dien **48b**. a) 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, DCE, RT, 2 h.

Die Bildung des Lactons kann auf eine intramolekulare Cyclisierung zurückgeführt werden, in der ein Carbonylsauerstoff einer Estergruppe mit dem aus der terminalen Doppelbindung gebildeten tertiären Carbokation reagiert (Schema 48). Im Anschluss wird die Ethylgruppe des Esters mit Wasser zu Ethanol abgespalten. Eine Beteiligung von Estergruppen in der Cycloisomerisierung ist in der Literatur bekannt.⁴⁰



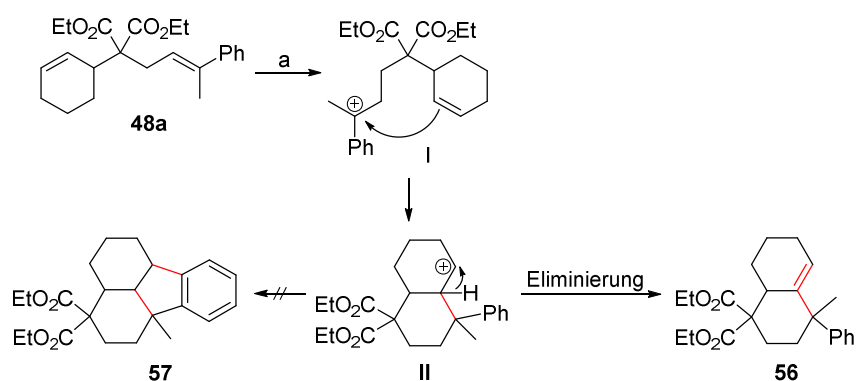
Schema 48 Möglicher Mechanismus der Lactonisierung.

Um den elektronischen Einfluss des Arens in der Cycloisomerisierung zu untersuchen, wurde das 1,6-Dien **48d**, welches über einen elektronenarmen Aromaten verfügt, getestet. Dabei konnte bei Raumtemperatur kein vollständiger Umsatz erzielt werden. Als Produkt wurde ausschließlich das Cyclohexan **54** isoliert. Daraus lässt sich schließen, dass durch den Elektronenzug des *p*-substituierten Chlorsubstituenten die Reaktivität des Aromaten soweit herabgesetzt wird, dass im letzten Schritt die Eliminierung gegenüber der terminierenden FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung bevorzugt wird. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 80 °C führte zu keinem vollständigen Umsatz. Es konnte ausschließlich das Cyclohexan **54** beobachtet werden (Schema 49).



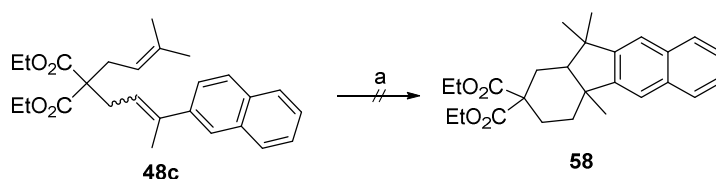
Schema 49 Möglicher Mechanismus der Eliminierung. a) 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, DCE, RT, 12 h oder 80 °C, 12 h.

Für das cyclohexenylsubstituierte 1,6-Dien **48a** wurde nach 12 h bei Raumtemperatur ebenfalls nur das Eliminierungsprodukt **56** erhalten. Dabei wurde von zwei möglichen Eliminierungsprodukten das thermodynamisch stabilere, höher substituierte Alken bevorzugt gebildet.



Schema 50 Möglicher Reaktionspfad zur Bildung von Produkt **56**.

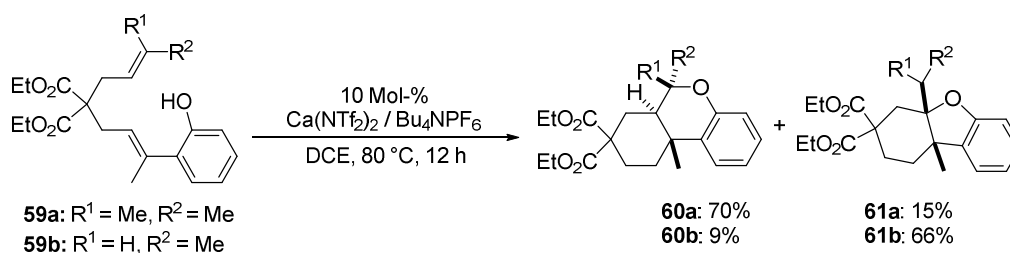
Die Reaktion von naphthylsubstituiertem 1,6-Dien **48c** verlief sehr unsauber und mit unvollständigem Umsatz. Es konnte kein Produkt isoliert werden (Schema 51). Der Grund für den nicht vollständigen Umsatz der Reaktion und die nicht identifizierbaren Produkte liegt vermutlich in der elektronischen Natur des naphthylsubstituierten Aromaten. Auf eine Optimierung der Reaktion wurde hier verzichtet.



Schema 51 Cyclisierungsversuch von 1,6-Dien **48c**. a) 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$, DCE, RT, 12 h oder 80 °C, 12 h.

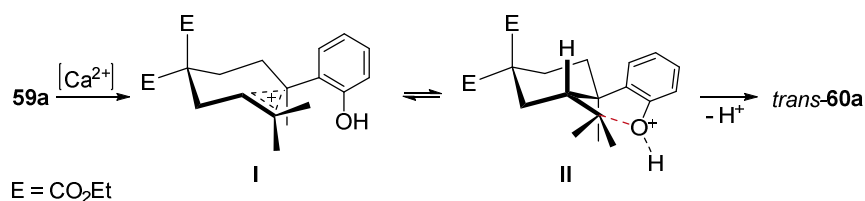
4.5 Cycloisomerisierung von phenolsubstituierten 1,6-Dienen

Neben den arylsubstituierten 1,6-Dienen wurden auch phenolsubstituierte 1,6-Diene untersucht. In den Vorarbeiten von BEGOUIN wurde gezeigt, dass sich phenolsubstituierte 1,6-Diene in tricyclische Verbindungen mit bis zu drei Stereozentren überführen lassen (Schema 52). Als terminierender Schritt findet hierbei eine nukleophile Addition der Hydroxygruppe statt. Ein interessanter Aspekt an dieser Stelle ist, inwiefern die in Kapitel 4.2 beobachtete Diastereoselektivität von den Eigenschaften des Nukleophils abhängt. In Abhängigkeit vom Substitutionsmuster der zweiten Doppelbindung wurden als Hauptprodukte entweder *trans*-anellierte Dihydrobenzopyrane oder *cis*-anellierte Dihydrobenzofurane als einzelne Diastereomere isoliert (Schema 52).



Schema 52 Cycloisomerisierung von phenolsubstituierten 1,6-Dienen **59a** und **59b**.

Im Gegensatz zu arylsubstituierten 1,6-Dienen, bei denen *cis*-anellierte Systeme erhalten wurden, wurde für das phenolsubstituierte 1,6-Dien **59a** als Hauptprodukt das *trans*-anellierte tricyclische System **60a** erhalten. Der Ursprung der umgekehrten Stereoselektivität ist bislang nicht vollständig geklärt. Dieser Umstand deutet aber darauf hin, dass es starke Wechselwirkungen zwischen der Hydroxygruppe und dem Carbokation im Übergangszustand **II** in Schema 53 gibt, sodass vermutet werden kann, dass die Cyclisierung konzertiert abläuft.



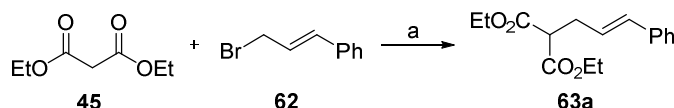
Schema 53 Möglicher Mechanismus der Cyclisierung von 1,6-Dien **59a**.

Die Bildung der Benzofuranderivate **61a** und **61b** kann auf einen Hydridshift zurückgeführt werden und wird in Kapitel 4.5.3 erläutert. Das dritte Stereozentrum im Tricyclus **60b** könnte vermutlich von der Olefingeometrie der eingesetzten Substrate abhängig sein. Da in den vorhergehenden Arbeiten von BEGOUIN für die Cyclisierung ein (*E*)-konfiguriertes 1,6-Dien verwendet wurde, wurde angenommen, dass die Übertragung der (*E*)-Konfiguration gemäß der ESCHENMOSER-Hypothese das *anti*-Produkt liefert. Um diese Annahme zu überprüfen, sollte jeweils ein (*E*)- und (*Z*)-konfiguriertes 1,6-Dien synthetisiert und Calcium-katalysiert umgesetzt werden. Darüber hinaus sollte ein weiteres phenolsubstituiertes 1,6-Dien mit einer monosubstituierten Doppelbindung ($R^1 = \text{H}$) synthetisiert und der Einfluss auf die Selektivität untersucht werden.

4.5.1 Synthese der Substrate

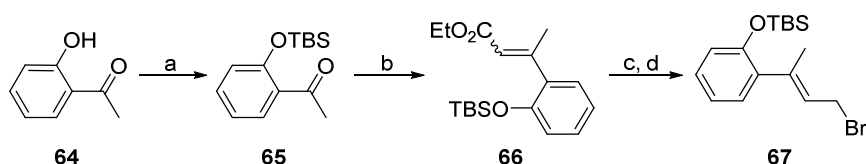
Synthese des (*E,E*)-konfigurierten 1,6-Diens **59c**

Die Herstellung des 1,6-Diens (*E,E*)-**59c** erfolgte ausgehend von Malonsäurediethylester (**45**), welcher zunächst nach Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließender Zugabe von kommerziell erhältlichen Cinnamylbromid (*E*)-**62** in das monoalkylierte Malonat **63a** überführt wurde (Schema 54).



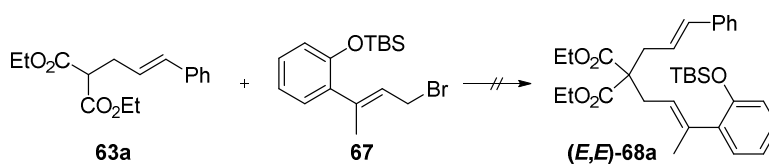
Schema 54 Synthese von **63a**. a) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 30 min, dann **62**, 80 °C, 12 h, 64%.

Das Bromid zur Einführung der zweiten, phenolsubstituierten Doppelbindung wurde aus dem kommerziell erhältlichen *o*-Hydroxyacetophenon **64** synthetisiert. Durch Schützen der Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid wurde die Verbindung **64** in den *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **65** in 80% Ausbeute überführt und dieser anschließend in einer HWE-Olefinierung mit Triethylphosphonoacetat zum α,β -ungesättigten Ester **66** mit einer Selektivität von *E/Z* 53:47 umgesetzt (Schema 55). Der Ester **66** wurde zum Alkohol reduziert, durch säulenchromatografische Trennung das (*E*)-Isomer isoliert und dieses mit Phosphortribromid in Allylbromid **67** überführt.



Schema 55 Synthese des (*E*)-Bromids **67**. a) 1.10 Äquiv. TBSCl, 1.20 Äquiv. Imidazol, 10 Mol-% DMAP, DMF, RT, 72 h, 88%; b) 1.30 Äquiv. (OEt)₂POCO₂Et, 1.30 Äquiv. NaH, THF, 0 °C → RT, 12 h, 91%, *E/Z* 53:47; c) 2.00 Äquiv. LiAlH₄, Et₂O, RT, 1 h, 38%; d) 2.80 Äquiv. PBr₃, Et₂O, 0 °C, 15 min, 93%.

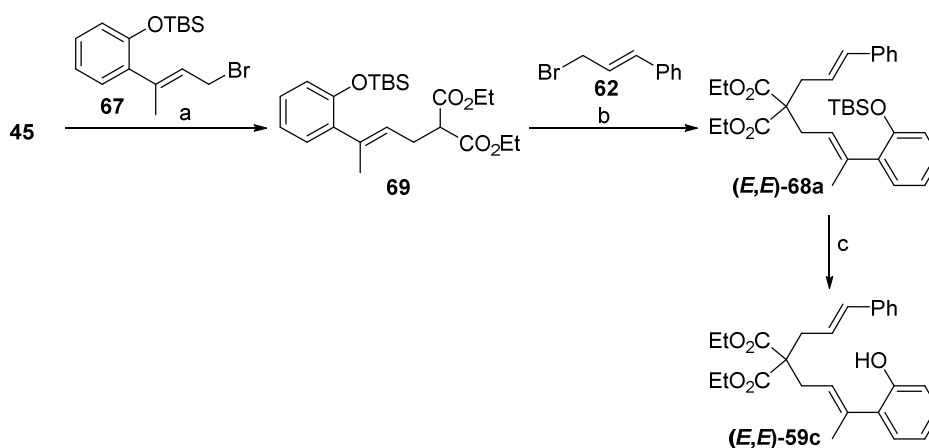
Die zum Abschluss geplante Alkylierung des Malonats **63a** mit **67** führte jedoch unter keiner der gewählten Reaktionsbedingungen zur Bildung des gewünschten Produkts (*E,E*)-**68a** (Tabelle 10). Die Verwendung von Natriumhydrid oder Kaliumhexamethyldisilazid als Base führte zu keinem nennenswerten Umsatz (Einträge 1 und 2). Auch der Wechsel zu *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel und eine höhere Reaktionstemperatur führte nicht zu dem gewünschten Produkt (Eintrag 3). Vermutlich ist hier die TBS-Schutzgruppe sterisch zu anspruchsvoll, sodass eine Addition an den Monoalkylester **63a** verhindert wird.

Tabelle 10 Versuche zur Zweitalkylierung.

Eintrag ^a	Base	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	NaH	THF	80	-
2	KHMDS	THF	80	-
3	NaH	DMF	100	-

^a 1) Malonat **63a** (1.0 Äquiv.), Base (2.0 Äquiv.), 0 °C, 30 min; 2) Bromid **67** (1.3 Äquiv.), angegebene Temperatur, 12 h.

Daraufhin wurde die Reihenfolge der Alkylierungsschritte geändert. Dazu wurde Diethylmalonat (**45**) mit dem TBS-geschütztem Allylbromid **67** zum monosubstituierten Malonat **69** umgesetzt (Schema 56). Die abschließende Alkylierung des Malonats **69** mit Bromid (*E*)-**62** und die darauffolgende Abspaltung der TBS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte das 1,6-Dien (*E,E*)-**59c** in einer Gesamtausbeute von 27% über 3 Stufen.

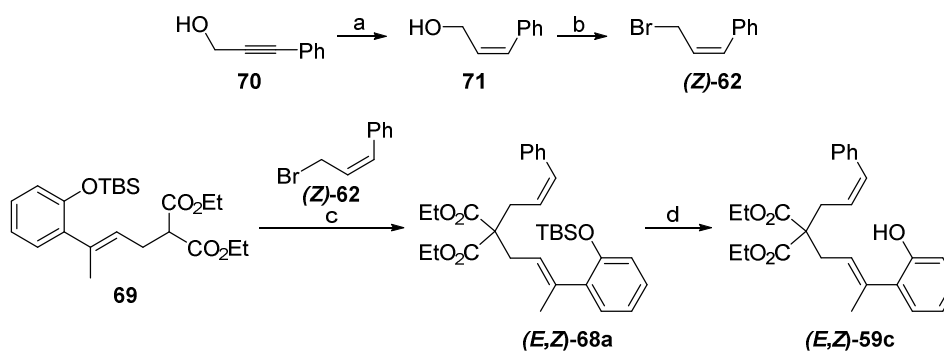


Schema 56 Synthese des 1,6-Diens (*E,E*)-**59c**. a) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **67**, 80 °C, 12 h, 80%; b) **69**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **62**, 80 °C, 12 h, 39%; c) 2.0 Äquiv. TBAF, THF, RT, 1 h, 27% (über 3 Stufen).

Synthese des (*E/Z*)-konfigurierten 1,6-Diens **59c**

Für die Herstellung des (*E,Z*)-konfigurierten 1,6-Diens **59c** wurde von dem kommerziell erhältlichen Propargylalkohol **70** ausgegangen, welcher mit Hilfe des LINDLAR-Katalysators zum (*Z*)-Olefin **71** reduziert wurde (Schema 57). Die anschließende Bromierung erfolgte nach

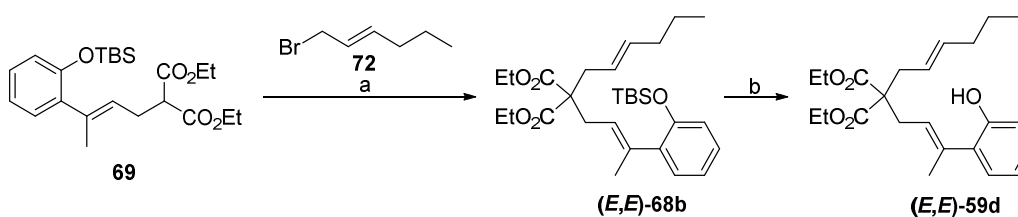
einer Literaturvorschrift mit Phosphortribromid und lieferte das (*Z*)-konfigurierte Allylbromid **62** in 87% Ausbeute.⁴¹ Der nachfolgende Alkylierungsschritt sowie die Abspaltung der TBS-Gruppe erfolgten analog zur Synthese von 1,6-Dien (*E,E*)-**59c** und lieferten das (*E,Z*)-konfigurierte 1,6-Dien **59c** in 22% Ausbeute.



Schema 57 Synthese des 1,6-Diens (*E,Z*)-**59c**. a) H₂, Lindlar-Kat., Chinolin, EtOAc, 80 %; b) 2.00 Äquiv. PBr₃, Et₂O, 0 °C, 30 min, 87%; c) **69**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **62**, 40 °C, 18 h, 41%; d) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 1 h, 22%.

Synthese des 1,6-Diens (*E,E*)-**59d**

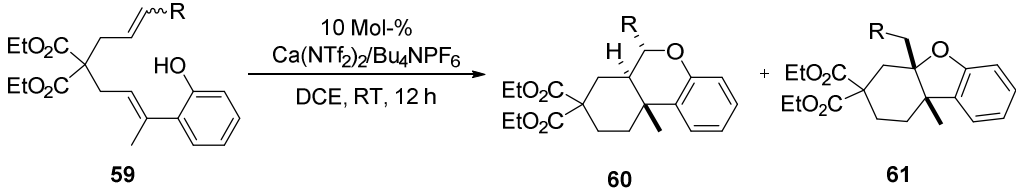
Die Synthese der Verbindung (*E,E*)-**59d** erfolgte ausgehend vom monoalkylierten Malonat **69**, welches mit 1-Brom-2-hexen (**72**) alkyliert wurde. Die abschließende Abspaltung der TBS-Gruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid lieferte das 1,6-Dien **59d** in 54% Ausbeute (Schema 58).



Schema 58 Synthese des 1,6-Diens **59d**. a) **69**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, 30 min, dann **72**, 80 °C, 16 h, 78%; b) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 1 h, 54%.

4.5.2 Umgesetzte Substrate

Die hergestellten 1,6-Diene (*E,E*)-**59c**, (*E,Z*)-**59c** und (*E,E*)-**59d** wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen von BEGUIN umgesetzt (Tabelle 11). Für das (*E,E*)-konfigurierte 1,6-Dien **59c** wurde das *trans*-anellierte Produkt **60c** als einziges Diastereomer isoliert (Eintrag 1). Das Nebenprodukt **61c** wurde nicht beobachtet, da vermutlich ein Hydridshift aufgrund des gut stabilisierten Benzylkations nicht stattfindet.

Tabelle 11 Cycloisomerisierungen von 1,6-Dienen (*E,E*)-**59c**, (*E,Z*)-**59c** und (*E,E*)-**59d**.


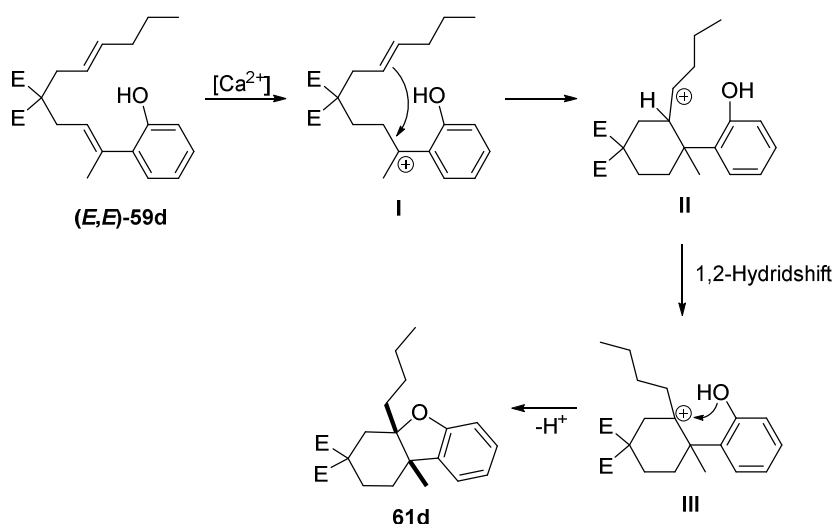
Eintrag ^a	Dien	R	Produkt	60:61	Ausbeute ^b [%]
1	(<i>E,E</i>)- 59c	Ph	<i>trans-cis</i> - 60c	100:0	85
2	(<i>E,Z</i>)- 59c	Ph	<i>trans-cis</i> - 60c	100:0	82
3	(<i>E,E</i>)- 59d	Et	<i>trans-cis</i> - 60d + 61d	42:58	68

^a 1,6-Dien (0.1 mmol), DCE (1.0 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

Für das (*E,Z*)-konfigurierte 1,6-Dien **59c** wurde das *trans*-anellierte Produkt **60c** mit einer identischen Konfiguration erhalten (Eintrag 2). Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass das dritte Stereozentrum unabhängig von der Olefingeometrie gebildet wird, und kein konzertierter Mechanismus vorliegen kann, sodass ein anderer Mechanismus in Erwägung gezogen werden muss. Die Cyclisierung des 1,6-Diens (*E,E*)-**59d** führte unter den gegebenen Bedingungen erwartungsgemäß zu einem Produktgemisch aus *cis*-anelliertem Dihydrobenzofuran **61d** als Hauptprodukt und dem *trans*-anellierten Dihydrobenzopyran **60d** als Nebenprodukt (Eintrag 3). Die beiden Produkte wurden mittels präparativer HPLC isoliert. Die Bildung des *cis*-anellierten Produkts kann auf einen Hydridshift zurückgeführt werden. Ein möglicher Mechanismus wird in Kapitel 4.5.3 erläutert.

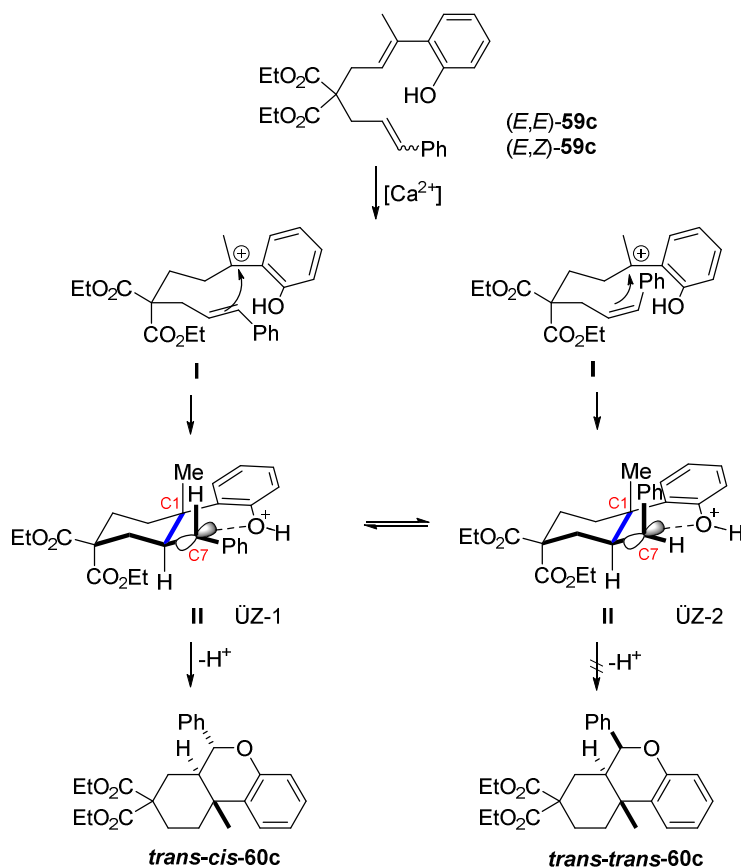
4.5.3 Mechanistische Betrachtungen

Bei der Cyclisierung des phenolsubstituierten 1,6-Diens (*E,E*)-**59d** wurde neben dem *trans*-anellierten Dihydrobenzopyranderivat **60d** das *cis*-anellierte Dihydrobenzofuranderivat **61d** isoliert. Die Bildung von **61d** kann wie folgt mechanistisch gedeutet werden (Schema 59): Nach dem ersten Cyclisierungsschritt wird ein sekundäres Carbokation **II** erhalten, welches sich durch einen 1,2-Hydridshift zu einem stabileren tertiären Carbokation **III** umlagern kann. Das Cyclohexylkation **III** wird anschließend von der phenolischen Hydroxygruppe angegriffen und so das *cis*-anellierte Dihydrobenzofuranderivat **61d** gebildet.



Schema 59 Möglicher Mechanismus der Cycloisomerisierung zur Bildung von **61d** ausgehend von Dien **59d**.

Die beiden Isomere $(E,E)\text{-}59c$ bzw. $(E,Z)\text{-}59c$ cyclisierten zu dem gleichen Produkt, dem durch NOE-Messungen sowie Röntgenstrukturanalyse eindeutig eine *trans*-Konfiguration zugeordnet werden konnte. Das dritte Stereozentrum war für beide Produkte identisch, sodass eine Übertragung der Olefingeometrie nach der STORK-ESCHENMOSER-Hypothese⁴² ausgeschlossen werden kann. Eine denkbare Erklärung für den Befund ist in Schema 60 dargestellt. Der Mechanismus beginnt mit der Generierung des tertiären Carbokations **I**, welches von der (*E*)- bzw. (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung nukleophil angegriffen wird. Es wird davon ausgegangen, dass die erste kationische Cyclisierung für beide Diene in einem sesselförmigen Übergangszustand stattfindet, wodurch eine relative *trans*-Konfiguration zwischen der Methylgruppe und H6 begünstigt wird. Nach der Cyclisierung bildet sich ein stabiles Benzylkation **II**, welches von der phenolischen OH-Gruppe angegriffen wird. Bei dem nukleophilen Angriff müsste für eine optimale Überlappung das leere p-Orbital des Kations orthogonal zu der betreffenden σ -CH-Bindung stehen. Im Fall von $(E,E)\text{-}59c$ befindet sich die Phenylgruppe im ÜZ-1 in einer sterisch günstigen *pseudo*-äquatorialen Position. Im ÜZ-2 befindet sich die Phenylgruppe in einer *pseudo*-axialen Position, was zu einer sterischen Wechselwirkung mit der Methylgruppe an C1 führen könnte. Vor dem letzten Cyclisierungsschritt kommt es zu einer Anordnung der Substituenten in einer Weise, dass die 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen Methylgruppe und Phenylgruppe möglichst gering sind.

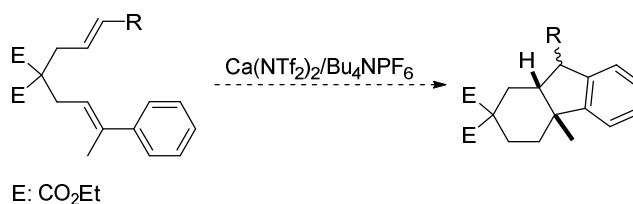


Schema 60 Möglicher Mechanismus der Bildung des *trans-cis*-Produkts **60c**.

4.6 Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen über sekundäre Carbokationen

Die bisherigen Untersuchungen zur Cycloisomerisierung von arylsubstituierten 1,6-Dienen beschränkten sich auf die Reaktivität der intermediär gebildeten tertiären Kationen, deren Folgereaktionen und die dabei zu beobachtenden Selektivitäten. Im Gegensatz zu tertiären Carbokationen sind in der Literatur nur sehr wenige Intermediate entsprechender sekundärer Carbokationen beschrieben.⁴³ Dabei ist die prinzipielle Bildung sekundärer Kationen denkbar, allerdings können dabei Umlagerungen zu stabileren tertiären oder allylischen Kationen stattfinden. Denkbar wären auch Umlagerungen zu stabileren sekundären Kationen, wie beispielsweise in einer Cyclisierungsreaktion, in der eine π -Bindung zugunsten einer σ -Bindung gebrochen wird. Theoretische Untersuchungen haben darüber hinaus gezeigt, dass sekundäre Kationen als Intermediate in vielen Mechanismen selten als energetisches Minimum auftreten.⁴⁴

Es sollte daher im Folgenden untersucht werden, ob sich die relativ instabilen und thermodynamisch ungünstigen sekundären Carbokationen in der Calcium-Katalyse generieren und umsetzen lassen, und ob im Falle einer erfolgreichen Umsetzung ähnliche Selektivitäten wie unter der Reaktion tertiärer Kationen beobachtet werden können.

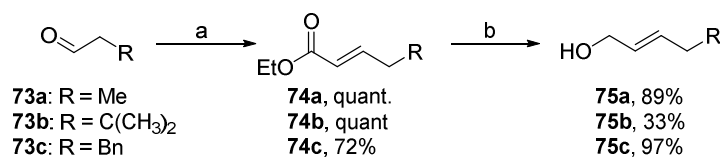


Schema 61 Cycloisomerisierung eines 1,6-Diens über ein sekundäres Carbokation.

4.6.1 Synthese der Substrate

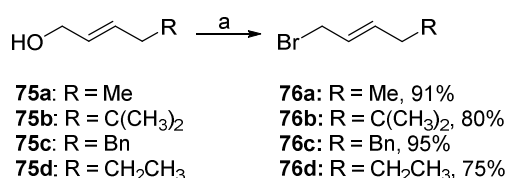
Synthese der Alkylierungsvorläufer

Zur Realisierung des Vorhabens wurden phenylsubstituierte 1,6-Diene mit unterschiedlichem Substituenten R durch Doppelalkylierung des Malonsäurediethylesters hergestellt. Die Synthese der Alkylierungsvorläufer **76a-c** verlief in einer dreistufigen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichen Aldehyden **73a-c**. Diese wurden in einer HWE-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat und Kalium-*tert*-butanolat als Base zu den Estern **74a-c** umgesetzt (Schema 62). Die nachfolgende Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid führte zu den Alkoholen **75a-c** in guten Ausbeuten.



Schema 62 Synthese der Alkohole **75a-c**. a) 1.30 Äquiv. (EtO)₂POCO₂Et, 1.20 Äquiv. *t*-BuOK, THF, 80 °C, 20 min; b) 1.20 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C, 1 h.

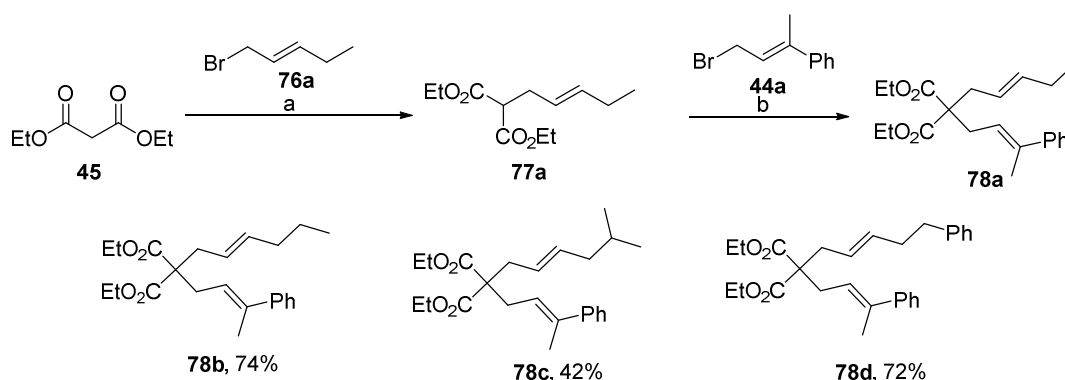
Die Alkohole **75a-c** und der kommerziell erhältliche Alkohol **75d** wurden mit Phosphortribromid in die entsprechenden Bromide **76a-d** überführt. Die Bromide waren nicht lagerstabil und zersetzten sich bei säulenchromatographischer Reinigung, sodass sie ohne Aufreinigung direkt in der Folgereaktion eingesetzt wurden.



Schema 63 Bromierung der Alkohole **75a-d**. a) 2.80 Äquiv. PBr₃, Et₂O, 0 °C, 30 min.

Synthese der 1,6-Diene **78a-d**

Für die Synthese des 1,6-Diens **78a** wurde zunächst das Diethylmalonat (**45**) mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Bromid **76a** in das monoalkylierte Malonat **77a** in 73% Ausbeute überführt. Die abschließende Umsetzung mit Allylbromid **44a** in *N,N*-Dimethylformamid lieferte das 1,6-Dien **78a** in einer guten Ausbeute von 74%. Die weiteren 1,6-Diene **78b-d** wurden analog zur in Schema 64 dargestellten Synthesesequenz durch Variation der Allylbromide in moderaten bis guten Ausbeuten von 42-74% erhalten.

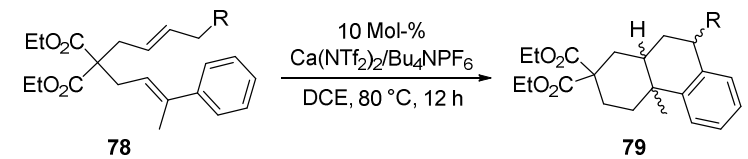
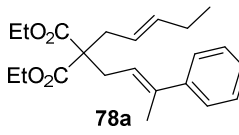
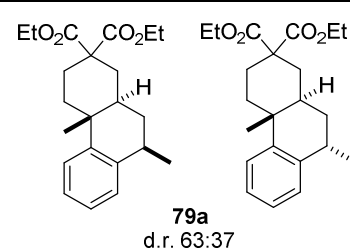
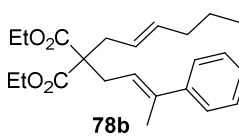
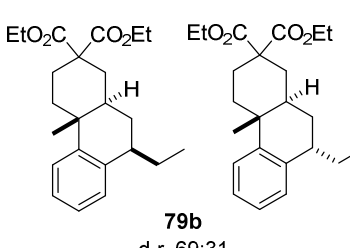
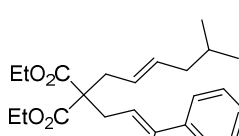
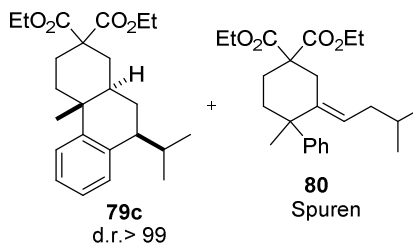
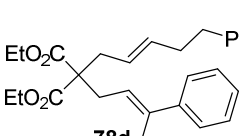
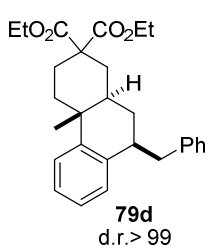


Schema 64 Synthese der 1,6-Diene **78a-d**. a) **45**, 1.10 Äquiv. NaH, THF, dann **76a**, RT, 12 h, 73%; b) **77a**, 1.10 Äquiv. NaH, DMF, dann **44a**, 100 °C, 12 h, 74%.

4.6.2 Umgesetzte Substrate

Für die Cycloisomerisierung der 1,6-Diene **78a-d** wurden die in Kapitel 4.2 optimierten Reaktionsbedingungen angewendet (Tabelle 12). Alle vier 1,6-Diene ließen sich in tricyclische Systeme **79a-d** überführen. Allerdings wurde im letzten Cyclisierungsschritt nicht wie erwartet ein Fünfring gebildet, sondern ein Sechsring. Das 1,6-Dien **78a** mit einer Ethylgruppe am Olefin cyclisierte zu der Verbindung **79a** und konnte in 68% Ausbeute mit einer *trans*-Diastereoselektivität von d.r. 63:37 isoliert werden. Das kettenverlängerte Analogon **78b** lieferte das Cyclisierungsprodukt **79b** mit einer leicht erhöhten Diastereoselektivität von d.r. 69:31 (Eintrag 2). Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich. Mit einer Isopropylgruppe konnte selektiv ausschließlich das *trans*-anellierte Produkt **79c** isoliert werden. Als Nebenprodukt wurde in Spuren vermutlich das Eliminierungsprodukt **80** gebildet, welches von dem Hauptprodukt nicht getrennt werden konnte. Auch das 1,6-Dien **78d** mit einem Phenylsubstituenten konnte in das tricyclische Produkt **79d** in einer guten Ausbeute mit einer sehr hohen Diastereoselektivität (Eintrag 4) überführt werden.

Tabelle 12 Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung der 1,6-Diene **78a-d**.

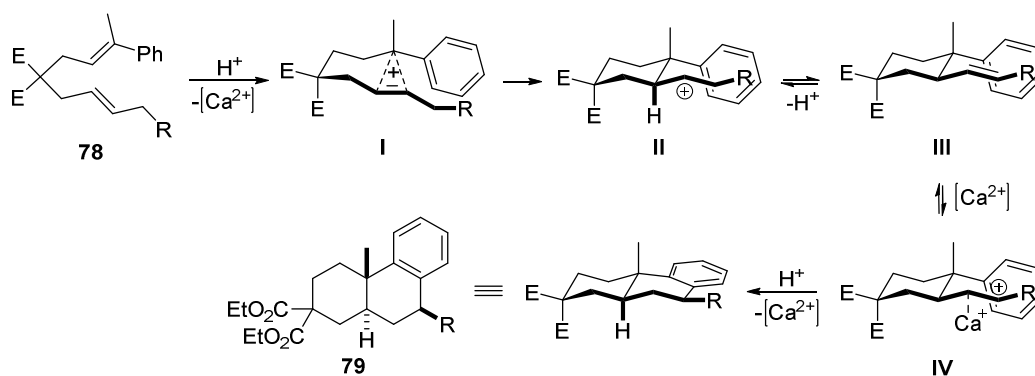
			
Eintrag ^a	Dien	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1	 78a	 79a d.r. 63:37	68
2	 78b	 79b d.r. 69:31	72
3	 78c	 79c d.r. > 99 + 80 Spuren	70
4	 78d	 79d d.r. > 99	60

^a 1,6-Dien (0.1 mmol), DCE (1.0 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die sekundäre Carbokationzwischenstufe für einen nukleophilen Angriff des Phenylrings nicht stabil genug ist. Der Aufbau eines Sechsrings lässt sich vermutlich auf eine hiscotropische Umlagerung zurückführen (möglicher Mechanismus siehe Kapitel 4.6.3). Zudem steigt die Selektivität mit zunehmendem sterischen Anspruch des Substituenten R zu Gunsten des *trans*-anellierten Produkts. Die relative Konfiguration der Produkte wurde mit Hilfe von NOESY/NOE-Messungen bestimmt.

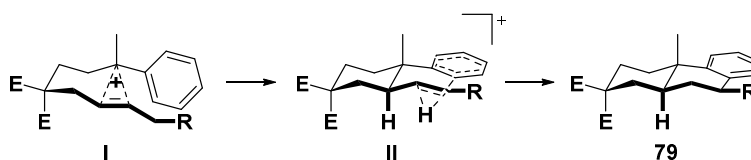
4.6.3 Mechanistische Betrachtungen

Die Bildung der Octahydrophenantren-Derivate sowie die beobachtete Selektivität könnte wie folgt mechanistisch erklärt werden (Schemas 65 und 66): Im ersten Schritt wird die phenylsubstituierte Doppelbindung kationisch aktiviert. Dabei wird angenommen, dass die kationische Struktur **I** durch Wechselwirkungen im Raum stabilisiert wird. Des Weiteren wird von einer sesselartigen Konformation ausgegangen. Nach dem ersten Ringschluss wird ein sekundäres Carbokation generiert, welches von der Phenylgruppe nukleophil angegriffen werden kann. Da die Bildung eines Fünfrings nicht beobachtet wurde, wird davon ausgegangen, dass der Mechanismus zur Ausbildung des Sechsrings entweder stufenweise über eine Eliminierung oder konzertiert über einen 1,2-Hydridshift verläuft. Im Falle der Eliminierung zum Intermediat **III** könnte durch eine erneute Aktivierung der Doppelbindung und dem abschließenden nukleophilen Angriff des Phenylrings auf das Carbokation **IV** der Sechsring gebildet werden (Schema 65). Diese Reaktionssequenz scheint gegenüber der Ausbildung eines Fünfrings energetisch bevorzugt zu sein.



Schema 65 Möglicher Mechanismus zur Cyclisierung der 1,6-Diene **78** über Eliminierung.

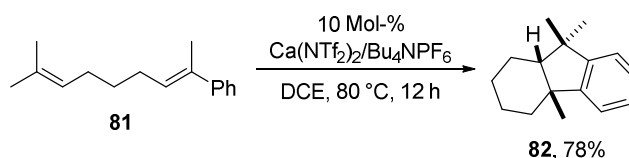
Viel wahrscheinlicher ist es jedoch, dass der Mechanismus über eine hiscotropische Umlagerung verläuft, bei der der 1,2-Hydridshift und der Ringschluss zwar asynchron verlaufen, jedoch in einem konzertierten Prozess zusammengefasst sind (Schema 66). Um diese Annahme zu stützen, müssen DFT-Berechnungen durchgeführt werden. Hiscotropische Umlagerungen wurden erstmals von TANTILLO vorgeschlagen und durch DFT-Berechnungen belegt.⁴⁵



Schema 66 Möglicher Mechanismus zur Cyclisierung der 1,6-Diene **78** über eine hystotrope Umlagerung.

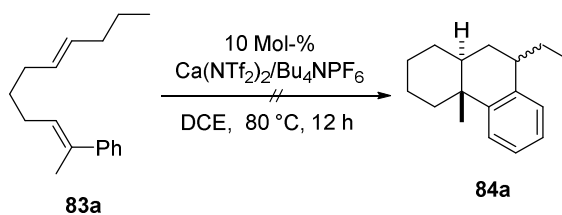
4.7 Cycloisomerisierung von Dienen ohne geminale Disubstitution

Cycloisomerisierungsreaktionen mit arylsubstituierten Dienen wie in Kapitel 4.2 beschrieben, zeichneten sich durch eine hohe Diastereoselektivität aus, in denen ausschließlich ein *cis*-Diastereomer gebildet wurde. Alle 1,6-Diene enthielten eine Malonatgruppe, die aufgrund des THORPE-INGOLD-Effekts⁴⁶ die Kinetik und auch die Stereoselektivität der Reaktion beeinflussen kann. Eine Testreaktion mit dem 1,6-Dien **81** unter den Standardbedingungen der Calcium-Katalyse konnte zeigen, dass auch Diene ohne geminale Estergruppen in tricyclische Verbindungen überführt werden können. Die Verbindung wurde als ein einzelnes Diastereomer mit einer *cis*-Konfiguration erhalten. Somit konnte ein Einfluss des THORPE-INGOLD-Effekts auf die Stereochemie der Cyclisierungsverbindung **82** ausgeschlossen werden.



Schema 67 Cycloisomerisierung des 1,6-Diens **81**.

Die Cycloisomerisierung phenylsubstituierter 1,6-Diene mit einfach substituierten Doppelbindungen lieferte ausschließlich tricyclische Systeme unter Ausbildung eines Sechsrings in der terminierenden FRIEDEL-CRAFTS Reaktion (s. Kapitel 4.6.2). Dabei nahm die beobachtete *trans*-Selektivität mit steigendem sterischen Anspruch der Substituenten zu. Im Folgenden wurde untersucht, ob auch für diese Systeme ein Einfluss auf die Stereoselektivität durch den THORPE-INGOLD-Effekt ausgeschlossen werden kann. Eine Testreaktion mit 1,6-Dien **83a** führte unter den gleichen Reaktionsbedingungen zu keiner Cyclisierung, stattdessen wurde ausschließlich Oligomerisierung beobachtet. Es scheint, dass ohne geminale Substituenten am Alkylrückgrat die benötigte räumliche Nähe der beiden Reaktionszentren zueinander nicht mehr gewährleistet ist, sodass die Reaktionsgeschwindigkeit der Cyclisierung stark abnimmt und daher eine Oligomerisierungsreaktion begünstigt wird.



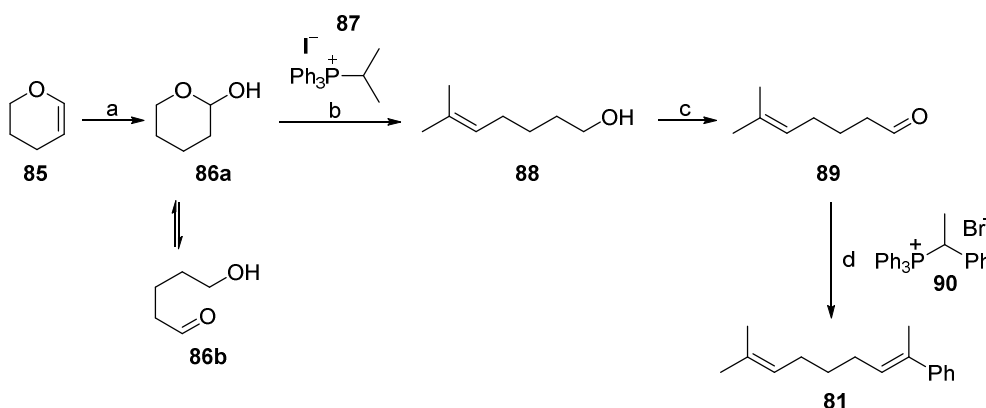
Schema 68 Versuch einer Cycloisomerisierung des 1,6-Diens **83a**.

Daher wurden in unterschiedlicher Position am Alkylrückgrat Substituenten eingeführt, da auch dadurch Kinetik und Selektivität beeinflusst werden könnten. Im Folgenden wird die Synthese der Substrate beschrieben.

4.7.1 Synthese der Substrate

Synthese des 1,6-Diens **81**

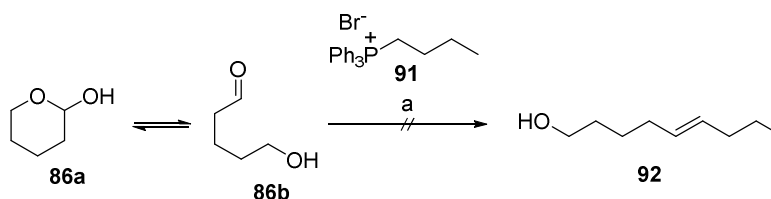
Die Synthese von 1,6-Dien **81** wurde ausgehend vom kommerziell erhältlichen 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (**85**) durchgeführt, welches durch saure Hydrolyse zu 2-Tetrahydropyranol **86a** umgesetzt wurde. Das Lactol **86a** steht dabei im Gleichgewicht mit δ -Hydroxyaldehyd **86b**. Durch WITTIG-Reaktion des offenkettigen δ -Hydroxyaldehyds **86b** mit Isopropyltriphenylphosphoniumiodid (**87**) wurde der ungesättigte Alkohol **88** erhalten und ohne weitere Aufreinigung direkt unter Verwendung von DESS-MARTIN-Periodinan zum Aldehyd **89** oxidiert. Im Anschluss wurde durch eine zweite WITTIG-Reaktion das anvisierte Dien **81** in 37% Ausbeute erhalten.



Schema 69 Synthese des 1,6-Diens **81**. a) 1 M HCl, RT, 4 h, quant.; b) **87**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, 0 °C→RT, 12 h, 52%; c) 1.20 Äquiv. DMP, CH_2Cl_2 , RT, 10 min, 81%; d) **90**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, 0 °C, 30 min, dann **89**, 0 °C→RT, 12 h, 37%.

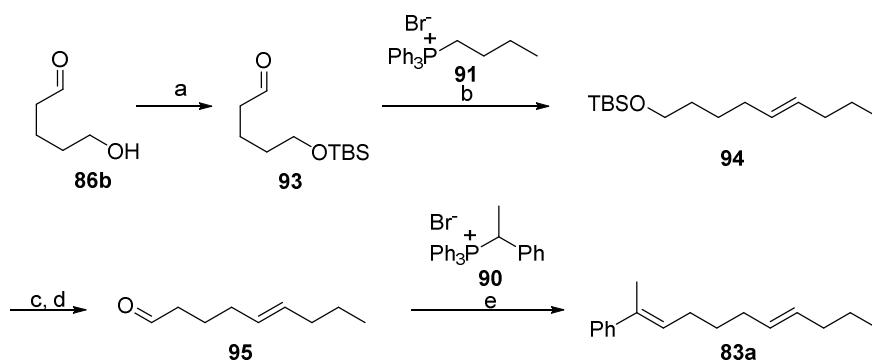
Synthese des 1,6-Diens **83a**

Die Synthese des 1,6-Diens **83a** sollte analog zu **81** ausgehend vom Lactol **86a** erfolgen, welches im Gleichgewicht mit Hydroxyaldehyd **86b** vorliegt. Die anfängliche WITTIG-Reaktion von **86b** mit dem kommerziell erhältlichen *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (**91**) und Kaliumhexamethyldisilazid als Base führte jedoch zu keinem erkennbaren Umsatz und die Edukte wurden reisoliert.



Schema 70 Versuch der Synthese von **92** ausgehend von **86b**. a) 2.00 Äquiv. KHMDS, THF, 80 °C, 12 h.

Um die Bildung des Lactols aus dem Hydroxyaldehyd zu unterbinden, wurde der Aldehyd **86b** durch Schützen der Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid stabilisiert und die WITTIG-Reaktion damit wiederholt (Schema 71). Dabei konnte das TBS-geschützte Olefin **94** in 54% Ausbeute isoliert werden. Im nächsten Schritt wurde die TBS-Gruppe abgespalten und nach einer DESS-MARTIN-Oxidation die Verbindung **95** erhalten. Im Anschluss wurde der Aldehyd **95** in einer zweiten WITTIG-Olefinierung mit Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid (**90**) zu 1,6-Dien **83a** in einer Ausbeute von 59% überführt.

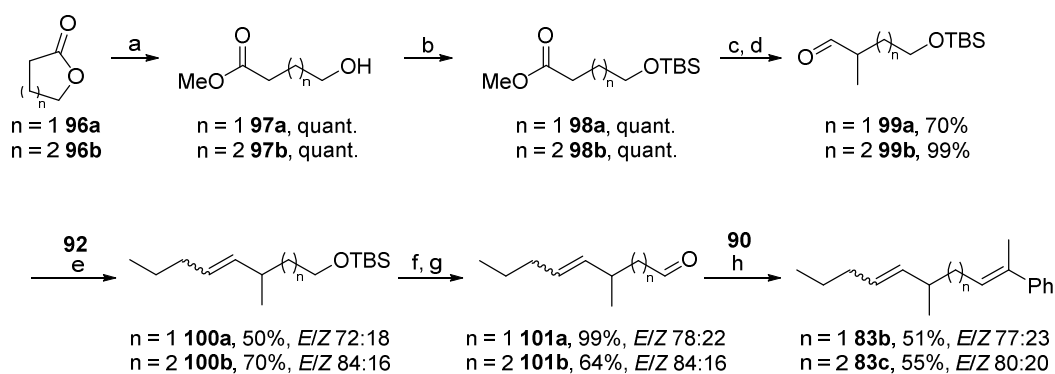


Schema 71 Synthese des 1,6-Diens **83a**. a) 2.00 Äquiv. TBSCl, 2.00 Äquiv. Imidazol, 5 Mol-% DMAP, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 60%; b) **91**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, RT, 12 h, 54%; c) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 2 h, 51%; d) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 95%; e) **90**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, RT, 12 h, 59%.

Synthese der Diene **83b** und **83c**

Die Herstellung des Diens **83b** erfolgte in einer sechsstufigen Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem γ -Butyrolacton **96a**. Zunächst wurde nach einer

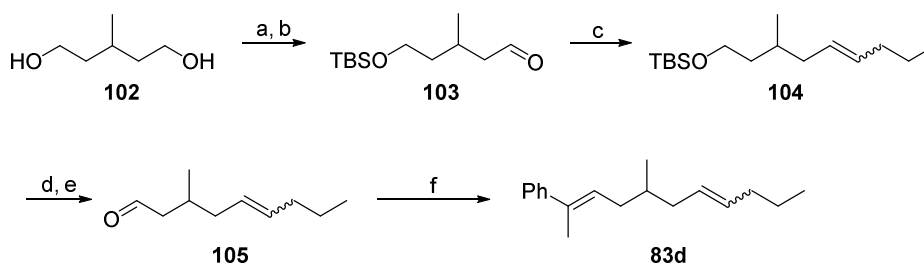
Literaturvorschrift⁴⁷ das Lacton durch saure Hydrolyse in den Ester der γ -Hydroxybuttersäure **97a** überführt, welcher direkt mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol und 4-(Dimethylamino)-pyridin zu TBS-geschütztem Alkohol **98a** in 95% Ausbeute umgesetzt wurde. Nach Methylierung in α -Position des Esters **98a** wurde dieser einer Reduktions-Oxidations-Sequenz unterzogen, nach welcher der Aldehyd **99a** in guter Ausbeute von 70% erhalten wurde. Die nachfolgende WITTIG-Olefinierung mit *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (**91**) lieferte die Verbindung **100a**. Nach Entfernen der TBS-Gruppe und der Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan wurde der so erhaltene Aldehyd **101a** in einer WITTIG-Olefinierung zum 1,5-Dien **83b** in 51% Ausbeute umgesetzt. Analog dazu wurde das 1,6-Dien **83c** ausgehend von δ -Valerolacton **96b** synthetisiert.



Schema 72 Synthese des 1,5-Diens **83b** und 1,6-Diens **83c**. a) H_2SO_4 , MeOH, 60 °C, 12 h; b) 1.50 Äquiv. TBSCl, 1.50 Äquiv. Imidazol, 5 Mol-% DMAP, DMF, RT, 12 h; c) LDA, 10.0 Äquiv. MeI, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h; d) 1.10 Äquiv. DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C , 1 h, dann 1.20 Äquiv. DMP, CH_2Cl_2 , RT, 20 min; e) **91**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h; f) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 2 h; g) 1.20 Äquiv. DMP, CH_2Cl_2 , RT, 20 min; h) **90**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h.

Synthese des 1,6-Diens **83d**

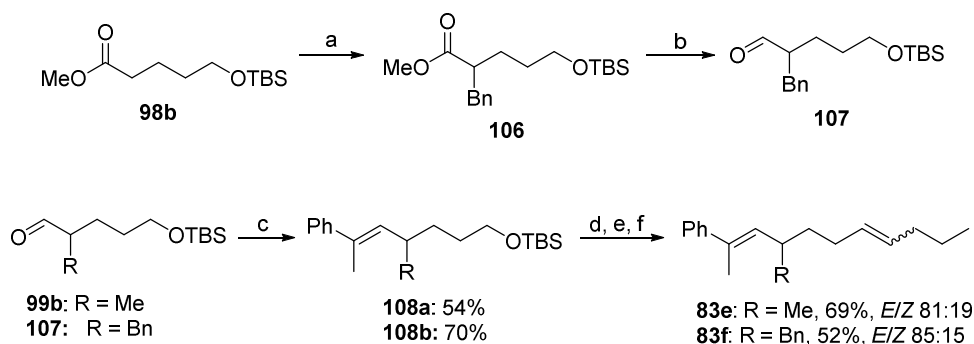
Die Herstellung des Diens **83d** erfolgte ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Diol **102**, welches mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid an einer Hydroxygruppe selektiv geschützt wurde (Schema 73). Nach Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan wurde der Aldehyd **103** mit *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (**91**) in einer WITTIG-Olefinierung zum TBS-geschützten Olefin **104** umgesetzt. Nach Entschützen der Alkoholfunktion mit Tetrabutylammoniumfluorid und nachfolgender Oxidation mit DESS-MARTIN-Periodinan wurde der erhaltene Aldehyd **105** mit Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid (**90**) in das 1,6-Dien **83d** in 47% Ausbeute überführt.



Schema 73 Synthese des 1,6-Diens **83d**. a) 1.00 Äquiv. TBSCl, 1.10 Äquiv. NaH, THF, RT, 12 h, quant.; b) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 95%; c) **91**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, 0 °C→RT, 12 h, 49%; d) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 2 h, 60%; e) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 89%; f) **90**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, 0 °C→RT, 12 h, 47%, *E/Z* = 74:26.

Synthese der 1,6-Diene **83e** und **83f**

Zur Herstellung des Diens **83f** wurde der Ester **98b** an der α -Position benzyliert und in einer Reduktions-Oxidations-Sequenz in den entsprechenden Aldehyd **107** überführt. Anschließend wurden die beiden Aldehyde **99b** und **107** in einer WITTIG-Olefinierung mit WITTIG-Reagenz **90** zu den Verbindungen **108a** und **108b** in guten Ausbeuten umgesetzt. Nach Abspaltung der TBS-Gruppe wurde die Alkoholfunktion mit DESS-MARTIN-Periodinan oxidiert und die erhaltenen Aldehyde in einer zweiten WITTIG-Reaktion in die gewünschte 1,6-Diene **83e** und **83f** überführt.

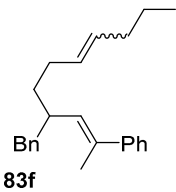
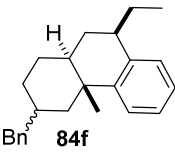
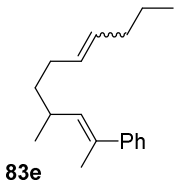
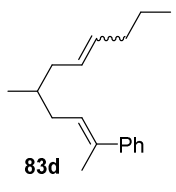
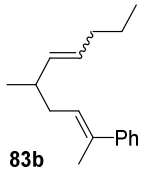
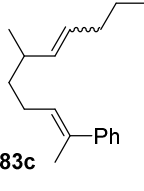
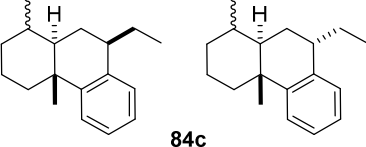


Schema 72 Synthese von Verbindung **83e** und **83f**. a) LDA, 1.20 Äquiv. BnBr, THF, -78 °C→RT, 12 h, 76%; b) 1.30 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, 0 °C, 2 h, 89%; c) **90**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, 0 °C→RT, 12 h; d) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 2 h; e) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min; f) **91**, 1.30 Äquiv. *n*-Buli, THF, 0 °C, 30 min, dann Aldehyd, 0 °C→RT, 12 h.

4.7.2 Umgesetzte Substrate

Für die Cyclisierung wurden die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt, die sich schon bei der Synthese von malonatsubstituierten, tricyclischen Systemen bewährt hatten. Dazu wurde das entsprechende Dien mit 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und 10 Mol-% Bu_4NPF_6 in 1,2-Dichlorethan bei 80 °C und einer Reaktionszeit von 12 h umgesetzt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 13 zusammengefasst. Bei der Cyclisierung des 1,6-Diens **83f** entstand ausschließlich das *trans*-anellierte tricyclische System **84f**, welches als einzelnes Diastereomer in 81% Ausbeute isoliert wurde (Eintrag 1). Die Bestimmung der relativen Konfiguration bezüglich des vierten aufgebauten Stereozentrums war aufgrund der Überlappung der Protonensignale nicht möglich. Wie auch bei Dienen aus Kapitel 4.6.2 verläuft die Reaktion über ein sekundäres Carbokation. Da hier im terminierenden Schritt wieder ein Sechsring gebildet wurde, könnte die Cyclisierung über den gleichen Mechanismus verlaufen. Die Umsetzung des 1,6-Diens **83e** und 1,5-Diens **83b** lieferte jeweils ein einzelnes Produkt (Einträge 2 und 4). Das Produkt konnte in beiden Fällen jedoch nicht isoliert werden. Der Versuch der Isolierung mittels semi-präparativer HPLC schlug fehl. Zudem konnten durch die Überlappung einzelner Signale im NMR-Spektrum keine verwertbaren Schlüsse auf die Struktur gezogen werden. Nach der Umsetzung des 1,6-Diens **83d** waren bei der Auswertung von NMR-Daten zwei Verbindungen zu erkennen (Eintrag 3). Eine Trennung der beiden mittels HPLC war jedoch nicht möglich. Es wird davon ausgegangen, dass keine der beiden Verbindungen ein tricyclisches Gerüst aufweist, da statt drei CH-Protonen nur zwei vorhanden waren. Des Weiteren wurde im Bereich von 5.5 ppm ein CH-Proton beobachtet, welches auf eine vorhandene Doppelbindung hinweisen könnte. Eine eindeutige Charakterisierung war wie schon bei **83e** und **83b** nicht möglich. Die Umsetzung des 1,6-Diens **83c** lieferte dagegen den Tricyclus **84c** mit einem Diastereomenverhältnis von d.r. 77:23 in 73% Ausbeute (Eintrag 5). Zusätzlich wurde in Spuren ein Eliminierungsprodukt beobachtet.

Tabelle 13 Cycloisomerisierung von Dienen **83b-f**.

Eintrag ^a	Dien	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1	 83f	 84f	81
2	 83e	n.b.	-
3	 83d	n.b.	-
4	 83b	n.b.	-
5	 83c	 84c d.r. 77:23	73

^a Dien (0.1 mmol), Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆ (10 Mol-%), DCE (1.0 mL), 12 h, 80 °C; ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

Es bleibt festzuhalten, dass die Cycloisomerisierung auch ohne die geminalen Estergruppen induziert werden kann. Dabei wurden jedoch nur tricyclische Systeme **84f** und **84c** mit einer hohen *trans*-Selektivität gebildet. Die beobachtenden Selektivitäten stimmten mit denen aus Kapitel 4.6.2 überein, sodass vermutet werden kann, dass die Cyclisierung nach dem gleichen vorgeschlagenen Mechanismus verläuft.

4.8 Zusammenfassung

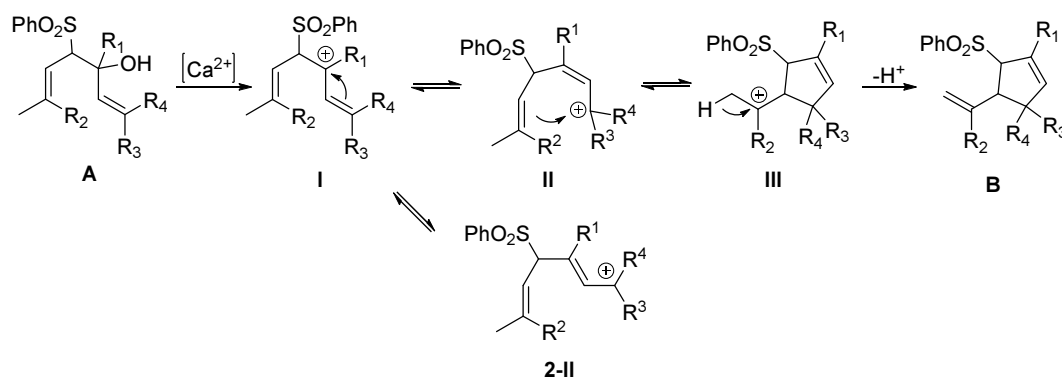
Es wurden arylsubstituierte 1,6-Diene in der Calcium-katalysierten Cycloisomerisierung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die terminierende FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion nur in Abwesenheit von elektronenziehenden Gruppen am Phenylring erfolgte. Eine terminale

Doppelbindung am Malonat erwies sich ebenfalls ungünstig für eine Cycloisomerisierung. Cycloisomerisierungen von phenylsubstituierten 1,6-Dienen mit einer einfach substituierten Doppelbindung zeigten, dass sekundäre Carbokationen nach dem ersten Ringschluss nicht direkt über eine FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion stabilisiert werden, sondern vermutlich eine hiscotropische Umlagerung durchlaufen, bei der ein 1,2-Hydridshift und der anschließende nukleophile Angriff des Phenylrings konzertiert ablaufen. Die *trans*-Selektivität nimmt mit steigendem sterischen Anspruch der Substituenten zu. Ferner können die Cycloisomerisierungen auch ohne geminale Estergruppen stattfinden. Der Einfluss eines THORPE-INGOLD-Effekts kann somit ausgeschlossen werden. Im Falle von 1,6-Dienen mit einer einfach substituierten Doppelbindung ist für eine erfolgreiche Cyclisierung ein Substituent am Alkylrückgrat vorteilhaft, um eine räumliche Annäherung der Reaktionszentren zu ermöglichen. Cycloisomerisierung von phenolsubstituierten 1,6-Dienen mit einer einfach substituierten Doppelbindung liefert unter Einbeziehung der Ergebnisse von BEGOUIN tricyclische Systeme mit drei Stereozentren. Dabei wird neben dem *trans*-anellierten Dihydrobenzopyranderivat vorrangig das *cis*-anellierte Dihydrobenzofuranderivat gebildet, da das sekundäre Carbokation nach dem ersten Ringschluss bevorzugt über einen Hydridshift stabilisiert wird. Die Reaktion über ein Benzylkation liefert dagegen ausschließlich ein *trans*-anelliertes Produkt. Die Annahme, dass das dritte Stereozentrum von der Konfiguration der Olefingeometrie bestimmt wird, konnte widerlegt werden.

5 Alkohole als Proelektrophile in der Cyclisierung von Dienolen

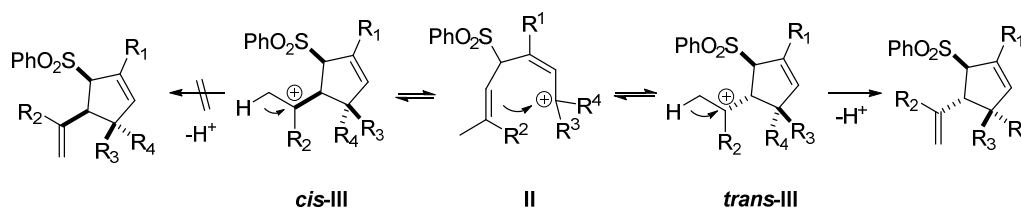
5.1 Konzept

Vorangegangene Untersuchungen im Arbeitskreis NIGGEMANN haben gezeigt, dass π -aktivierte Alkohole unter Calcium-Katalyse für nukleophile Substitutionsreaktionen sowie Cycloisomerisierungen aktiviert werden können. Um die erzeugten kationischen Zwischenstufen effektiv für die Entwicklung neuer Reaktionswege zu nutzen, bedarf es weiterer Untersuchungen der Proelektrophile und der Reaktivität in Gegenwart anderer vorhandener Proelektrophile. In diesem Projekt wurden Alkohole in einer möglichen selektiven Darstellung von fünfgliedrigen Ringen untersucht. Für die Cyclisierungsreaktion wurden Dienole mit einem Sulfonrest als Modellsubstrate gewählt. Der vorgeschlagene Mechanismus ist in Schema 75 gezeigt. Nach Dehydroxylierung des Alkohols **A** kann sich das Allylkation **I** in einem reversiblen Prozess zum Kation **II** umlagern, welches in einem *E/Z*-Gemisch vorliegt. Ein Angriff der Doppelbindung kann nur an das *Z*-konfigurierte Kation **II** erfolgen, was zur Bildung eines fünfgliedrigen Ringes führt. Die Stabilisierung des Kations **III** erfolgt durch Abspaltung eines Protons.



Schema 75 Möglicher Mechanismus der Cyclisierung von Dienolen.

Wie auch bei Cycloisomerisierungen von 1,6-Dienen ist hier die Diastereoselektivität der Reaktion ein weiterer interessanter Aspekt. Es wird angenommen, dass das Carbokation **III** durch den stereoinduzierten Ringschluss in einer *cis*- und *trans*-Konformation vorliegen kann. Dieser Prozess wäre reversibel (Schema 76).



Schema 74 Diastereoselektiver Reaktionsverlauf der Cyclisierung von Dienolen.

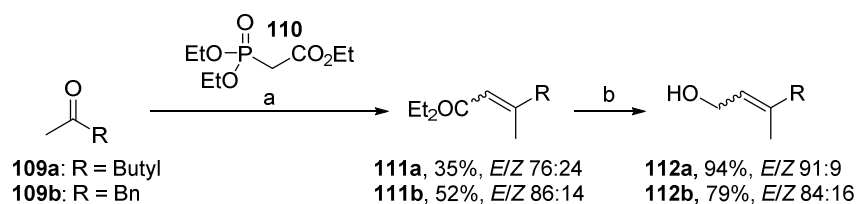
Das Carbokation **trans-III** wäre aufgrund der sterischen Wechselwirkungen zwischen dem großen Sulfonylrest und dem Kation tragenden Substituenten wahrscheinlich das stabilere Konformer, sodass die irreversible Protonenabspaltung bevorzugt aus diesem Konformer erfolgt.

5.2 Synthese der Substrate

Für die anvisierte Cyclisierung wurden unterschiedliche Dienole durch Addition des entsprechenden Allylaldehyds an Allylsulfon hergestellt.

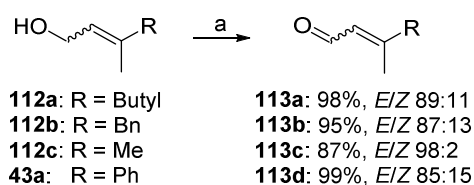
Synthese der Allylaldehyde **113a-d**

Zunächst wurden die kommerziell erhältliche Ketone **109a** und **109b** in einer HWE-Reaktion mit Triethylphosphonoacetat (**110**) zu den entsprechenden Estern **111a** und **111b** in moderaten Ausbeuten umgesetzt (Schema 77). Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ lieferte die Alkohole **112a** und **112b** als *E/Z*-Gemische in sehr guten Ausbeuten.



Schema 77 Synthese der Allylalkohole **112a** und **112b**. a) **111**, 1.30 Äquiv. *n*-BuLi, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 12 h; b) 1.20 Äquiv. DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h.

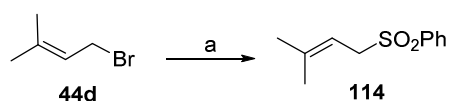
Im Anschluss wurden die Alkohole **112a-b**, der kommerziell erhältliche Alkohol **112c** sowie Alkohol **43a** durch Oxidation mit einem Überschuss an Mangan(IV)oxid in die entsprechenden Allylaldehyde **113a-d** als *E/Z*-Isomere überführt.



Schema 78 Oxidation von Alkoholen **113a-d**. a) 10.0 Äquiv. MnO_2 , CH_2Cl_2 , RT, 2 h.

Synthese des Allylsulfons **114**

Die Synthese des allylischen Sulfons **114** erfolgte nach einer Literaturvorschrift ausgehend von Allylbromid **44d** und Natriumbenzolsulfonat.⁴⁸ Die Reaktion lieferte das Allylsulfon **114** in 83% Ausbeute.



Schema 79 Synthese des Allylsulfons **114**. a) 1.50 Äquiv. NaSO_2Ph , DMF, RT, 16 h, 83%.

Synthese der Dienole **115a-d**

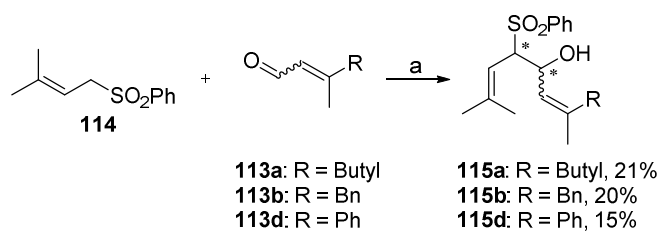
Nach einer Literaturvorschrift⁴⁹ wurde das Allylsulfon **114** mit *n*-Butyllithium an der α -Position deprotoniert und mit dem Allylaldehyd **113c** zum Dienol **115c** umgesetzt. Allerdings wurde unter den gegebenen Reaktionsbedingungen kein vollständiger Umsatz erzielt, so dass Dienol **115c** nur in einer mäßigen Ausbeute isoliert werden konnte (Tabelle 14, Eintrag 1). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von -78°C auf 0°C führte zu einem unsauberen Reaktionsverlauf, was die Ausbeute nochmals verringerte (Eintrag 2). Eine längere Reaktionszeit im Deprotonierungsschritt konnte die Ausbeute minimal steigern (Eintrag 3). Die Verwendung einer stärkeren Base steigerte die Ausbeute leicht (Eintrag 4). Durch Zusatz von einem Äquivalent an Ce(III)chlorid sollte die Acidität des Aldehyds erhöht werden, um so einen vollständigen Umsatz erzielen zu können. Leider konnte auch hier keine Verbesserung der Ausbeute festgestellt werden (Eintrag 5).

Tabelle 14 Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Eintrag ^a	Base	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^b [%]
1	<i>n</i> -Buli	−78 °C, 5 h	38
2	<i>n</i> -Buli	−78 °C → 0 °C, 2 h	27
3 ^c	<i>n</i> -Buli	−78 °C, 5 h	41
4	<i>sec</i> -Buli	−78 °C, 5 h	46
5 ^d	<i>sec</i> -Buli	−78 °C → −40 °C, 3 h	45

^a Allylsulfon **114** (1.0 Äquiv.), Base (1.2 Äquiv.), THF, −78 °C, 30 min, 2) **113c** (1.2 Äquiv.); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt. ^c Allylsulfon **114**, *n*-Buli, 2 h, −78 °C, dann **113c**, 3 h, −78 °C; ^d Reaktion mit CeCl₃.

Da unter Verwendung von *sec*-Buli als Base das beste Ergebnis erzielt worden war, wurde für die Synthese der restlichen Substrate **115a-b** und **115d** die Bedingungen wie in Tabelle 14, Eintrag 4, gewählt. Die Reaktion des Allylsulfons **114** mit Allylaldehyden **113a-b** sowie **113d** verlief sehr unsauber, aber unter vollständigem Umsatz (Schema 80). Die Aufreinigung erwies sich als äußerst aufwändig. Trotz mehrfacher Versuche der Trennung konnten die möglichen Produkte nicht ausreichend sauber isoliert werden. Ungeachtet der geringfügigen Verunreinigungen wurden diese in der Calcium-katalysierten Reaktion eingesetzt.

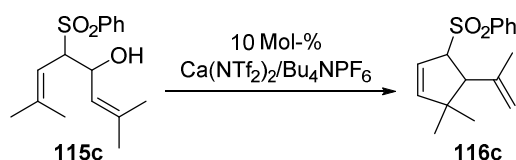

Schema 80 Synthese der Dienole **115a**, **115b** und **115d**. a) 1.20 Äquiv. *sec*-Buli, THF, −78 °C, 5 h.

5.3 Untersuchungen zur Cyclisierung von Dienolen

Für die Untersuchungen zur Cyclisierung von Dienolen wurde das Substrat **115c** als Modellsubstrat gewählt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Die Reaktion in Anwesenheit von 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 10 Mol-% Bu₄NPF₆ als Additiv in 1,2-Dichlorethan führte nach 12 h bei Raumtemperatur zu einem vollständigen Umsatz, jedoch wurde ausschließlich ein Oligomerisierungsprodukt beobachtet (Eintrag 1). Eine

Verringerung der Katalysatormenge auf 5 Mol-% führte zu einer längeren Reaktionszeit, wobei eine vollständige Umsetzung erst bei einer Temperatur von 40 °C stattfand. Allerdings konnte auch hier nur Oligomerisierung beobachtet werden (Eintrag 2). Die Verwendung anderer Lösungsmittel wie Dichlormethan, Diethylether und Nitromethan führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (Einträge 3-5). Die Reaktion in Toluol lieferte bereits nach 1 h ein Oligomerisierungsprodukt und war somit gänzlich ungeeignet für die Reaktionsführung (Eintrag 6). Die Kombination aus $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ und Bu_4NPF_6 zeigte keine Reaktivität (Eintrag 7). Schließlich konnte ein Wechsel des Additivs den Reaktionsverlauf positiv beeinflussen. Zwar wurde mit NH_4PF_6 wieder nur Oligomerisierung beobachtet, die Verwendung von Bu_4NSbF_6 ermöglichte erstmals eine Isolierung des gewünschten Produktes in 32% Ausbeute (Eintrag 9). Die geringe Ausbeute kann auf eine im Hintergrund ablaufende Oligomerisierung zurückgeführt werden.

Tabelle 15 Versuche zur Cyclisierung von Dienol **115c**.



Eintrag ^a	Lösungsmittel	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	DCE	RT, 12 h	Oligomerisierung
2 ^b	DCE	40°C, 48 h	Oligomerisierung
3	CH_2Cl_2	RT, 12 h	Oligomerisierung
4	Et_2O	RT, 12 h	Oligomerisierung
5	CH_3NO_2	RT, 12 h	Oligomerisierung
6	Toluol	RT, 1 h	Oligomerisierung
7 ^c	DCE	40 °C, 24 h	Kein Umsatz
8 ^d	DCE	RT, 24 h	Oligomerisierung
9 ^e	DCE	RT, 15 min	32%

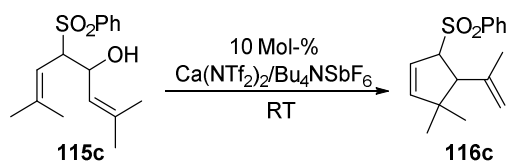
^a Dienol **115c** (0.1 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL); ^b mit 5 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$;

^c Reaktion mit $\text{Ca}(\text{OTf})_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$; ^d Reaktion mit NH_4PF_6 als Additiv; ^e Reaktion mit Bu_4NSbF_6 als Additiv.

Ein Lösungsmittelscreening sollte zeigen, ob die Unterdrückung der Oligomerisierung und somit eine Steigerung der Ausbeute möglich ist (Tabelle 16). Als Katalysatorsystem wurden 10 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NSbF}_6$ verwendet. Die Durchführung der Reaktion in

Dichlormethan führte neben der Oligomerisierung zu einer Eliminierung von Wasser aus Substrat **115c** (Eintrag 1). Mit Diethylether konnte das Cyclisierungsprodukt **116c** in 35% Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Mit Nitromethan und Tetrahydrofuran oder *N,N*-Dimethylformamid wurde wieder Oligomerisierung beobachtet (Einträge 3, 4 und 6). Eine deutliche Steigerung der Ausbeute wurde unter Verwendung von Chloroform erzielt (Eintrag 5). Die Cyclisierung verlief zwar etwas langsamer, jedoch konnte die Oligomerisierung weitestgehend unterdrückt werden.

Tabelle 16 Cyclisierung von Dienol **115c** in verschiedenen Lösungsmitteln.



Eintrag ^a	Lösungsmittel	Zeit [h]	Ausbeute ^b [%]
1	CH ₂ Cl ₂	1	-
2	Et ₂ O	1	35
3	CH ₃ NO ₂	1	-
4	THF	2	-
5	CHCl ₃	2	69
6	DMF	0.75	-

^a Dienol **115c** (0.1 mmol), Lösungsmittel (2.0 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt.

Daraufhin wurde die Anwendbarkeit der gefundenen Reaktionsbedingungen für die Dienole **115a-b** sowie **115d** überprüft (Tabelle 17). Zum besseren Vergleich ist in der Tabelle 17 nochmal das Ergebnis der Reaktion mit Dienol **115c** gezeigt (Eintrag 1). Weder mit phenylsubstituierten noch mit alkylsubstituierten Dienolen wurde eine Cyclisierung induziert. In allen Fällen wurde stattdessen eine Neigung zur Oligomerisierung bzw. Zersetzung beobachtet (Einträge 2 bis 4).

Tabelle 17 Cyclisierungsversuche der Dienole **115a**, **115b** und **115d**.

CC1=CC(C)=C(C(=O)O)C(S(=O)(=O)c2ccccc2)C1
 $\xrightarrow[\text{CHCl}_3, \text{RT, 2 h}]{10 \text{ Mol-\% Ca(NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NSbF}_6}$
CC1=CC(C)=C(C(=O)O)C(S(=O)(=O)c2ccccc2)C1

115 **116**

Eintrag	R	Ergebnis
1 ^a	Me	69%
2	<i>n</i> -Butyl	Oligomerisierung/Zersetzung
3	Bn	Oligomerisierung/Zersetzung
4	Ph	Oligomerisierung/Zersetzung

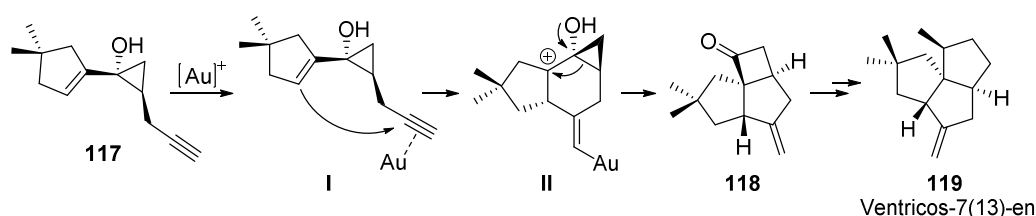
^a Ergebnis aus Tab. 16

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Dienole wie **115** unter Calcium-katalysierten Bedingungen sehr empfindlich und somit für eine Cyclisierung nicht geeignet sind. Des Weiteren bereitete die Substratsynthese enorme Probleme, sodass das Projekt nicht mehr weiter verfolgt wurde.

6 Calcium-katalysierte Reaktionen von Cyclopropanen

6.1 Konzept

Cyclopropane haben sich aufgrund ihrer ungewöhnlichen Eigenschaften zu wertvollen Bausteinen im Aufbau von acyclischen Systemen und größeren Carbo- und Heterocyclen etabliert.⁵⁰ Mit der hohen Ringspannung von etwa 115 kJ/mol neigen Cyclopropane zu spannungsabbauenden Reaktionen, und sind damit für Ringöffnungs- und Ringerweiterungsreaktionen prädestiniert. Zahlreiche Methoden zu Ringerweiterungen von Vinylcyclopropanen, Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen, Vinyl-, Alkynyl- und Cyclopropanolen wurden unter Verwendung von Übergangsmetall-Katalysatoren entwickelt.⁵¹ Im Verlauf der letzten Jahre haben sich vor allem Goldverbindungen als leistungsfähige und vielseitig einsetzbare Katalysatoren in Ringerweiterungsreaktionen bewährt.⁵² So konnte TOSTE 2008 die erfolgreiche Anwendung einer Gold-katalysierten Ringerweiterung als Schlüsselschritt für die Totalsynthese von (±)-Ventricos-7(13)-en (**119**) demonstrieren.⁵³ Dabei erfolgt nach der Aktivierung der Dreifachbindung ein intramolekularer Angriff durch die Doppelbindung, was zur Bildung des tertiären Carbokations **II** führt. Die nachfolgende Ringerweiterung liefert den Tricyclus **118**, welcher in weiteren Schritten zu **119** reagiert.



Schema 81 Synthese von **119** mit Ringerweiterung als Schlüsselschritt.

Im Arbeitskreis NIGGEMANN konnte bereits das enorme Potential des Calcium-Katalysatorsystems in der Aktivierung von Cyclopropanen in Cycloadditionen gezeigt werden.¹³ Eine Calcium-katalysierte Ringerweiterungsreaktion ist ein weiterer interessanter Ansatz, um hochsubstituierte Carbocyclen aufzubauen.

Denkbar wäre eine Calcium-katalysierte intramolekulare Cyclisierung von arylsubstituierten Cyclopropylcarbinolen, die entweder das Strukturmotiv eines Allylalkohols (Typ A), oder das eines Homoallylalkohols (Typ B), aufweisen (Abbildung 3).

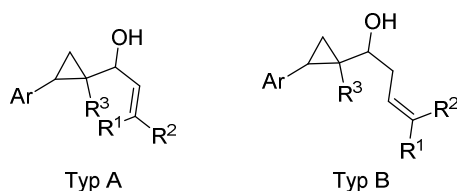
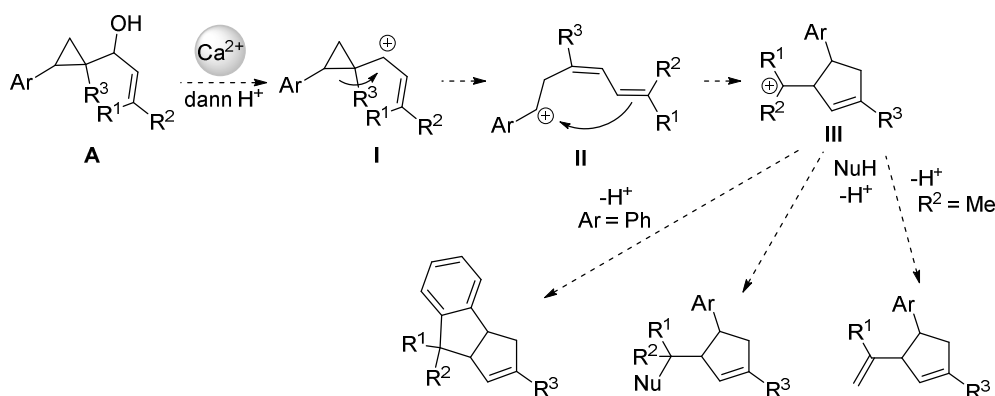


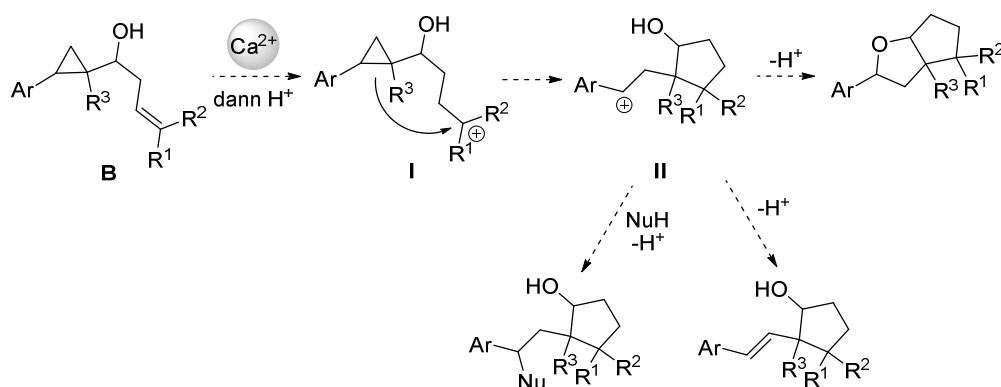
Abbildung 3 Mögliche Cyclopropanderivate für intramolekulare Calcium-katalysierte Reaktionen.

Im Falle des Cyclopropylcarbinols **A** könnte eine Calcium-katalysierte Reaktion wie in Schema 82 abgebildet ablaufen: Unter Einwirkung des Calcium-Katalysators käme es zur Desoxygenierung des Allylalkohols **A**, woraus das Allylkation **I** generiert würde. Die nachfolgende Ringöffnung des Cyclopropanes würde das stabilere Benzylkation **II** liefern, welches unter Bildung des Cyclopentens **III** von der internen Doppelbindung nukleophil angegriffen werden könnte. Das resultierende Carbokation **III** könnte wiederum durch ein internes oder externes Nukleophil abgefangen werden oder eine Eliminierung eingehen, was zu den in Schema 82 gezeigten Produkten führen könnte.



Schema 82 Mögliche Reaktionsfolge der Calcium-katalysierten Reaktion für Cyclopropylcarbinol A.

Für das Cyclopropylcarbinol **B** wäre ein Reaktionsablauf wie folgt möglich (Schema 83): Es wird zunächst angenommen, dass hier bevorzugt die Doppelbindung aktiviert wird, was zu einem stabilen, tertiären Carbokation **I** führt. Durch einen nukleophilen Angriff der Cyclopropaneinheit könnte sich das tertiäre Carbokation unter Ausbildung eines Fünfrings zum wesentlich stabileren Benzylkation **II** umlagern. Dieses Kation könnte nun entweder durch ein externes Nukleophil abgefangen werden, eine Eliminierung eingehen oder intramolekular durch die Hydroxygruppe angegriffen werden, woraus ein 1-Oxabicyclus entstehen würde.

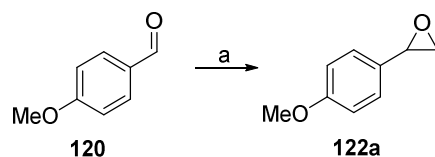


Schema 83 Mögliche Reaktionsfolge der Calcium-katalysierten Reaktion von Cyclopropylcarbinol **B**.

6.2 Synthese der Substrate

*Synthese des *p*-Methoxystyroxids (**122a**)*

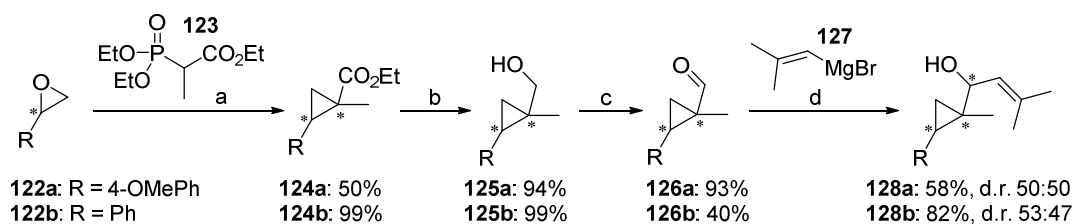
Nach einer Literaturvorschrift⁵⁴ wurde *p*-Anisaldehyd (**120**) mit Trimethylsulfoniumiodid (**121**) basenkatalysiert zum *p*-Methoxystyroxid (**122a**) umgesetzt. Das Oxiran wurde ohne weitere Reinigung direkt in der folgenden HWE-Reaktion eingesetzt.



Schema 84 Synthese von *p*-Methoxystyroxid (**122a**). a) 1.00 Äquiv. $(\text{CH}_3)_3\text{S}^+\text{I}^-$ **121**, 2.00 Äquiv. KOH, CH_3CN , 65 °C, 3 h, quant.

*Synthese der Cyclopropylcarbinole **128a** und **128b***

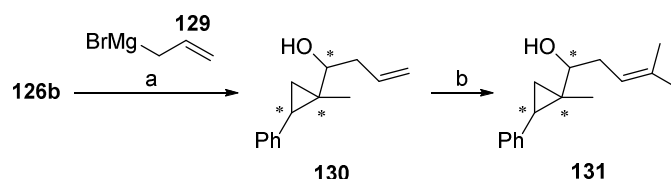
Die Cyclopropylcarbinole **128a** und **128b** wurden ausgehend von den Oxiranen **122a** und **122b** in einer vierstufigen Sequenz dargestellt (Schema 85). Dazu wurde nach einer Literaturvorschrift⁵⁵ die beiden Styroxide **122a** und **122b** in einer Cyclopropanierungsreaktion mit Triethyl-2-phosphonopropionat (**123**) und *n*-Butyllithium als Base zum Cyclopropan **124a** bzw. **124b** umgesetzt. Die Estergruppe der beiden Cyclopropane wurde in einer Reduktions-Oxidations-Sequenz in die entsprechenden Aldehyde **126a** und **126b** überführt. Die anschließende GRIGNARD-Reaktion mit 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (**127**) lieferte die Cyclopropylcarbinole **128a** und **128b** in moderaten Ausbeuten.



Schema 85 Synthese der Cyclopropylcarbinole **128a** und **128b**. a) **123**, 2.00 Äquiv. *n*-Buli, DME, 90°C, 12 h; b) 1.50 Äquiv. LiAlH₄, THF, 0 °C → RT, 1 h; c) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 10 min; d) 1.20 Äquiv. **127**, THF, 0 °C, 1 h.

Synthese des Cyclopropylcarbinols **131**

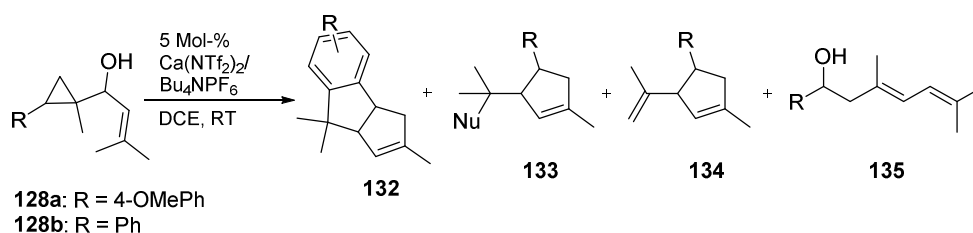
Als Ausgangssubstanz für die Herstellung von Cyclopropylcarbinol **131** diente der Aldehyd **126b**. Die Addition des Vinyl-Grignard Reagenzes **129** an den Aldehyd **126b** lieferte den Alkohol **130** in einem Diastereomengemisch von d.r. 52:48 in mäßiger Ausbeute von 30%. Nach der Kreuzmetathese zwischen **130** und 2-Methyl-but-2-en als Lösungsmittel mit 10 Mol-% Grubbs II- Katalysator konnte das Cyclopropylcarbinol **131** in 76% Ausbeute isoliert werden.



Schema 86 Synthese des Carbinols **131**. a) 2.00 Äquiv. **129**, THF, 0 °C, 1 h, 30%, d.r. 52:48; b) 10 Mol-% Grubbs II, 2-Methyl-but-2-en, RT, 12 h, 76%, d.r. 60:50.

6.3 Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Cyclopropylcarbinol A

Zunächst wurde das Cyclopropylcarbinol **128b** getestet. In Anwesenheit von 5 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 5 Mol-% Bu₄NPF₆ wurde bereits nach 5 Minuten bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz beobachtet, wobei selektiv nur das Isomerisierungsprodukt **135b** gebildet wurde (Tabelle 18, Eintrag 1). Der Homoallylalkohol **135b** entsteht wahrscheinlich durch Addition von Spuren von Wasser an das intermediär auftretende Benzylkation. Solch eine Isomerisierung ist unter Verwendung von starken Säuren bereits in der Literatur beschrieben.⁵⁶ Eine Erhöhung der Reaktionszeit führte zur Bildung eines Oligomerisierungsprodukts (Eintrag 2). Wurde die Katalysatormenge auf 2 Mol-% verringert, verlangsamte sich die Reaktionszeit, führte aber wieder zu einem Oligomerisierungsprodukt (Eintrag 3).

Tabelle 18 Versuche einer Cyclisierung unter unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

Eintrag ^a	NuH	Zeit	Ergebnis
1	-	5 min	135
2	-	20 min	Oligomerisierung
3 ^b	-	1 h	Oligomerisierung
4 ^c	-	20 min	Oligomerisierung
5 ^d	-	1 h	135
6 ^e	-	1 h	135
7	NH ₂ Tos	1 h	Oligomerisierung
8	Et ₃ SiH	1 h	135
9	RDME	1 h	135
10 ^f	-	48 h	Kein Umsatz
11 ^g	-	30 min	Oligomerisierung

^a Cyclopropan **128a/b** (0.1 mmol), DCE (1.0 mL), angegebene Zeit, RT; ^b Reaktion mit 2 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆; ^c Reaktion in Et₂O; ^d Reaktion in MeNO₂; ^e Reaktion mit Ca(OTf)₂/Bu₄NPF₆ (5 Mol-%); ^f unter Wasserausschluss; ^g mit Bu₄NSbF₆ als Additiv.

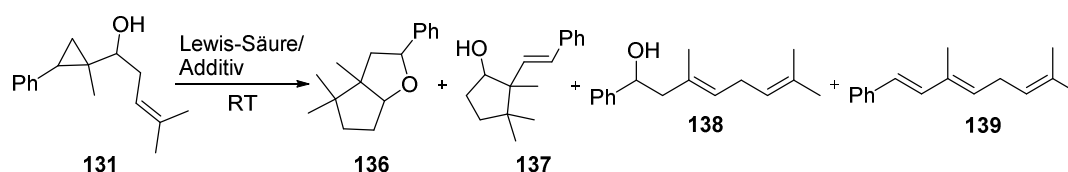
Mit Diethylether als Lösungsmittel wurde ein ähnliches Ergebnis erzielt (Eintrag 4). Die Verwendung von Nitromethan als Lösungsmittel bewirkte lediglich eine längere Reaktionszeit zur Bildung von **135b** (Eintrag 5). Mit Ca(OTf)₂ und Bu₄NPF₆ als Katalysatorsystem konnte ebenfalls nur die Verbindung **135b** isoliert werden (Eintrag 6). Das Abfangen des Benzylkations mit externen Nukleophilen war ebenfalls nicht möglich (Einträge 7-9). In allen Fällen bildete sich zunächst ausschließlich die Verbindung **135b**, die bei längerer Reaktionszeit Oligomerisierungsreaktionen einging. Wurde die Reaktion unter Wasserausschluss durchgeführt, fand keine Reaktion statt (Eintrag 10). Wie bereits in Kapitel 1.2 beschrieben, spielt die Anwesenheit von Wasser für die Aktivität des Katalysatorsystems eine große Rolle. Als nächstes wurde anstelle des phenylsubstituierten Substrats **128b** das *p*-methoxyphenylsubstituierte Substrat **128a** getestet, da die zusätzliche Stabilisierung des Carbokations durch die Methoxygruppe die Cyclisierung erleichtern sollte. Jedoch konnte

unter keinen der in der Tabelle 18 aufgeführten Bedingungen eine Cyclisierung erreicht werden. Wie bei **128b** wurde entweder der Alkohol **135a** oder ein Oligomerisierungsprodukt beobachtet. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine erfolgreiche Bildung der anvisierten cyclischen Produkte nicht realisiert werden konnte. Stattdessen wurde in den meisten Fällen der Alkohol **135** erhalten. Anscheinend ist unter den gegebenen Bedingungen die Addition von Wasser an das generierte Kation im Gegensatz zum nukleophilen Angriff der Doppelbindung bevorzugt.

6.4 Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Cyclopropylcarbinol B

Die Reaktion mit Cyclopropylcarbinol **131** wurde zunächst unter Standardbedingungen durchgeführt (Tabelle 19, Eintrag 1). Wie im Falle von Cyclopropylcarbinol **128b** wurde bei Raumtemperatur in 1,2-Dichlorethan bereits nach 20 Minuten ein Oligomerisierungsprodukt erhalten.

Tabelle 19 Versuche zur Cyclisierung von Cyclopropylcarbinol **131**.



Eintrag ^a	Lewis-Säure	Additiv	Lösungsmittel	Zeit [h]	Ergebnis
1	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	DCE	0.33	Oligomerisierung
2	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	MeNO ₂	5	Kein Umsatz
3 ^b	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	MeNO ₂	2	Oligomerisierung
4	Sc(OTf) ₃	-	MeNO ₂	4	138
5	Sc(OTf) ₃	-	MeNO ₂	6	Komplexes Produktgemisch
6	Sn(OTf) ₂	-	CH ₂ Cl ₂	2	139
7	Al(OTf) ₃	-	CH ₂ Cl ₂	2	Oligomerisierung
8	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	CH ₂ Cl ₂	0.66	Oligomerisierung

^a Cyclopropan (0.2 mmol), Lewis-Säure/Additiv (10 Mol-%), Lösungsmittel (1.5 mL); ^b Reaktion bei 40 °C.

Mit Nitromethan als Lösungsmittel wurde die Reaktionsgeschwindigkeit soweit herabgesetzt, dass nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur kein Umsatz beobachtet wurde (Eintrag 2). Erst bei einer Temperatur von 40 °C fand eine Reaktion statt, die jedoch erneut zu einem

Oligomerisierungsprodukt führte (Eintrag 3). Die Verwendung anderer Lewis-Säuren war ebenfalls wenig erfolgreich. Mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ in Nitromethan wurde nach 4 h der Homoallylalkohol **138** erhalten (Eintrag 4). Dieser Befund zeigt, dass nicht wie erwartet das tertiäre Carbokation generiert wird, sondern eine Desoxygenierung mit anschließender Cyclopropanöffnung stattfindet. Eine längere Reaktionszeit bewirkte die Bildung mehrerer nicht identifizierbarer Produkte (Eintrag 5). In Anwesenheit von 5 Mol-% $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ wurde das Eliminierungsprodukt **139** beobachtet, welches aus der Eliminierung von Wasser aus dem Homoallylalkohol **138** resultiert (Eintrag 6). Da auch Cyclopropylcarbinol **131** (Typ **B**) keine vielversprechenden Ergebnisse lieferte, wurde hier auf weitere Untersuchungen verzichtet.

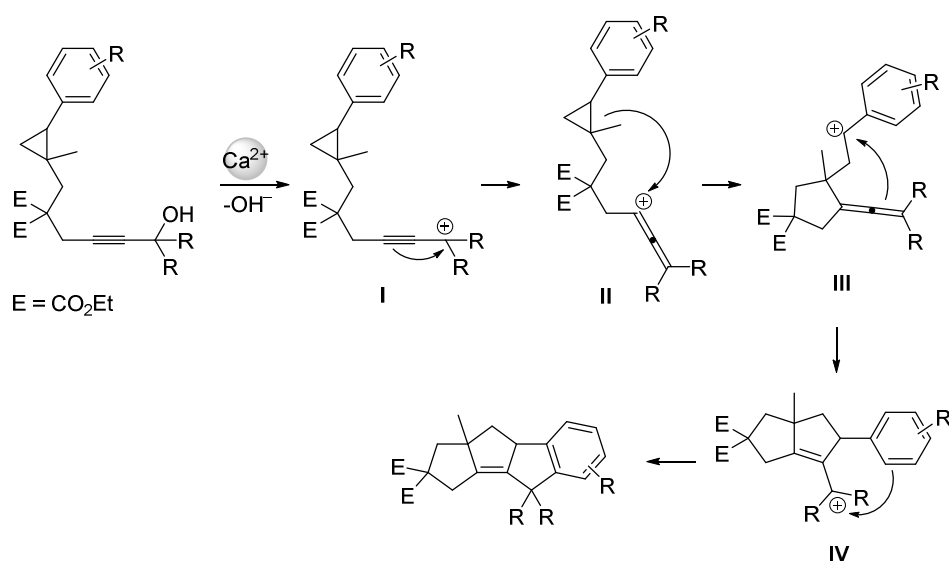
6.5 Zusammenfassung

Es kann festgestellt werden, dass die Reaktion der beiden Carbinole A und B sehr schnell unter Bildung eines Homoallylalkohols abläuft. Im Falle des Cyclopropylcarbinols B erfolgte die Generierung des ersten Carbokations nicht aus der Doppelbindung, sondern durch Abspaltung der Hydroxygruppe mit nachfolgender Ringöffnung des Cyclopropanes und der Bildung eines Benzylkations. In beiden Fällen bewirken längere Reaktionszeiten anstatt einer kontrollierten Cyclisierung die Bildung von Oligomerisierungsprodukten. Der Versuch, das entstandene Kation nach der Cyclopropanöffnung durch Nukleophile wie RDME abzufangen, um so die Oligomerisierung zu unterdrücken, verlief ebenfalls erfolglos. Wahrscheinlich genügt zum einen die Nukleophilie der Doppelbindung nicht aus, um das Kation abzufangen, und zum anderen verläuft die Oligomerisierung bevorzugt ab.

6.6 Cycloisomerisierung von Cyclopropylalkinolen

Im Arbeitskreis NIGGEMANN konnte bereits gezeigt werden, dass komplexe Verbindungen in Cyclisierungsreaktionen von Eninolen über Allenylkationen aufgebaut werden können (siehe Kapitel 1.3.4). Da das Cyclopropan die Reaktivität eines Doppelbindungsäquivalents aufweist, soll in diesem Teil der Arbeit untersucht werden, ob der Einsatz eines Cyclopropanes als Nukleophil in Cycloisomerisierungsreaktionen von Cyclopropylalkinolen möglich ist. Durch die hohe Reaktivität der Allenylkationen, vergleichbar mit der von Vinylkationen, sollte die nukleophile Ringöffnung erleichtert werden. Eine solche Ringöffnung würde neue Reaktionsmöglichkeiten bieten und könnte zum Beispiel beim Aufbau komplexer polycyclischer Verbindungen dienlich sein. Zudem könnte der Einsatz von enantiomerenreinen Cyclopropanen durch einen Chiralitätstransfer einen Zugang zu enantiomerenreinen Produkten schaffen.

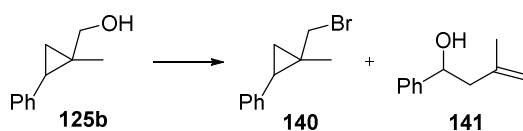
Ein denkbarer Reaktionsverlauf ist in Schema 87 dargestellt. Eine Dehydroxylierung des propargylischen Alkohols liefert das Propargylkation **I**, welches zu einem Allenylkation **II** isomerisiert. Der nukleophile Angriff der Cyclopropaneinheit führt zu dem stabilisierten Carbokation **III**, welches nach dem nukleophilen Angriff des Allens in das Carbokation **IV** überführt wird. Im Anschluss könnte das Kation **IV** in einer FRIEDEL-CRAFTS-artigen Reaktion mit dem benachbarten Arylrest reagieren und so eine tetracyclische Verbindung liefern.



Schema 87 Möglicher Reaktionsverlauf einer Cycloisomerisierung von Cyclopropylalkinolen mit Cyclopropan als Nukleophil.

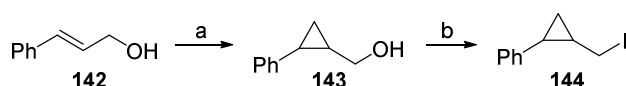
6.6.1 Synthese des Testsubstrats

Um die Eignung einer Cyclopropaneinheit als Nukleophil zu testen, wurde der Cycloisomerisierungsvorläufer **149** durch zweifache Alkylierung von Diethylmalonat (**45**) synthetisiert. Für die erste Alkylierung wurde zunächst versucht den Alkohol **125b** zu bromieren (Tabelle 20). Die Reaktion mit Brom lieferte jedoch unter einer Cyclopropanöffnung ausschließlich den Homoallylalkohol **141** (Eintrag 1). Die Versuche einer APPEL-Reaktion⁵⁷ sowie Iodierung führten ebenfalls zum Alkohol **141** (Einträge 2-3). Anscheinend ist das Bromid **140** zu instabil und zerfällt schnell zu **141**.

Tabelle 20 Bromierungsversuche von Verbindung **125b**.

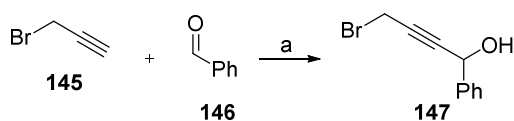
Eintrag	Reaktionsbedingungen	140:141
1	Br ₂ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 30 min	0:100
2	CBr ₄ , PPh ₃ , CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	0:100
3	I ₂ , PPh ₃ , Imidazol, CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h	0:100

Da die Bromierung des Alkohols **125b** nicht erfolgreich war, wurde das literaturbekannte Iodid **144** anvisiert. Die Synthese erfolgte ausgehend von (*E*)-Zimtalkohol (**142**), der nach FURUKAWA-Protokoll⁵⁸ mit Methyleniodid und Diethylzink zum Cyclopropan **143** umgesetzt wurde. Nachfolgende Substitution unter Verwendung von Iod und Triphenylphosphin lieferte das Iodid **144** in einer Gesamtausbeute von 88% über zwei Stufen.



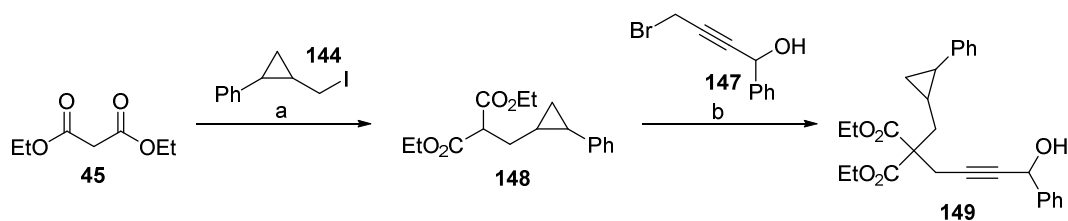
Schema 88 Synthese von Verbindung **144**. a) 1.25 Äquiv. Et₂Zn/CH₂I₂, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 98%; b) 3.00 Äquiv. I₂, 3.00 Äquiv. PPh₃, 3.00 Äquiv. Imidazol, Et₂O/CH₃CN, RT, 2 h, 88%.

Für den zweiten Alkylierungsschritt wurde das Propargylbromid **147** gewählt. Dieses wurde durch Deprotonierung von Propargylbromid **145** mit *n*-Butyllithium und anschließender Addition an Benzaldehyd **146** hergestellt.



Schema 89 Synthese von Verbindung **147**. a) 0.70 Äquiv. *n*-Buli, THF, -78 °C → RT, 2 h, 32%.

Zur Synthese von Cyclopropylalkinol **149** folgte nach der Deprotonierung des Diethylmalonats (**45**) mit Natriumhydrid die Alkylierung mit Iodid **144** zum monoalkylierten Malonat **148**. Die anschließende Zweitalkylierung mit Bromid **147** führte zum Cyclopropylalkinol **149** in 69% Ausbeute (Schema 90).

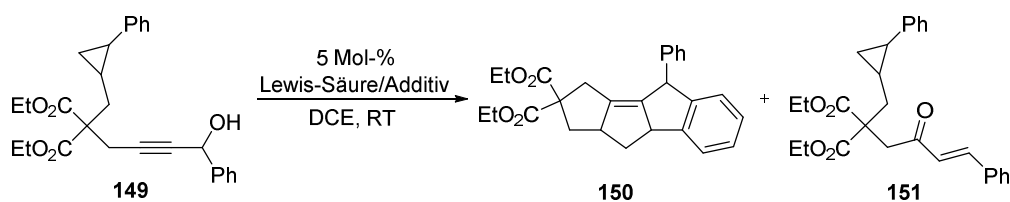


Schema 90 Synthese des Cyclopropylalkinols **149**. a) **45**, 1.20 Äquiv. NaH, THF, 0 °C, dann **144**, 0 °C→RT, 12 h, 70%; b) **148**, 1.20 Äquiv. NaH, DMF, RT, 30 min, dann **147**, RT, 12 h, 69%.

Das Produkt **149** erwies sich als nicht stabil, trotz Lagerung bei −18 °C. Vor der Calcium-katalysierten Umsetzung des Cyclopropylalkinols **149** wurde dieses stets säulenchromatographisch gereinigt.

6.6.2 Untersuchungen zur Cycloisomerisierung des Cyclopropylalkinols

Im Folgenden sollten Testreaktionen mit dem Alkinol **149** zeigen, ob das Cycloisomerisierungsprodukt **150** prinzipiell gebildet werden kann. Die Ergebnisse der Lewis-Säure-Katalyse unter verschiedenen Reaktionsbedingungen sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Die Reaktion mit 5 Mol-% $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ und 5 Mol-% Bu_4NPF_6 in 1,2-Dichlorethan lieferte bereits nach 15 min ausschließlich das Produkt **151**, welches durch eine MEYER-SCHUSTER-Umlagerung⁵⁹ gebildet wurde (Eintrag 1). Ein vergleichbares Ergebnis wurde mit Additiven wie Bu_4NSbF_6 und Bu_4NPF_4 erzielt (Einträge 2 und 3). Mit $\text{PhMe}_2\text{HNB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ als Additiv wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 4). Ein Wechsel zu Nitromethan als Lösungsmittel verlangsamte die Reaktionsgeschwindigkeit, sodass die Temperatur auf 40 °C erhöht wurde (Eintrag 5). Allerdings wurde auch hier nicht das gewünschte Produkt erhalten. Andere Lewis-Säuren wie $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ oder $\text{Al}(\text{OTf})_3$ zeigten moderate bis hohe Reaktivität, führten jedoch ebenfalls ausschließlich zu MEYER-SCHUSTER Produkt **151**. Wasserfreie Bedingungen führten zu keinem Umsatz (Eintrag 6), was auf die Desaktivierung des Calcium-Katalysators schlussfolgern lässt. Unter keiner der aufgeführten Reaktionsbedingungen wurde eine Öffnung der Cyclopropaneinheit beobachtet.

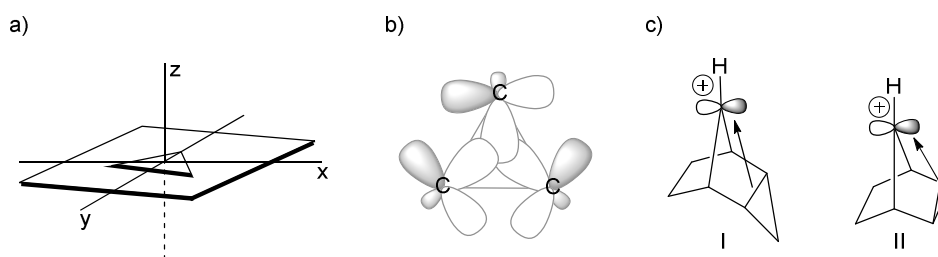
Tabelle 21 Testversuche zur Cyclisierungsreaktion von Alkinol **149**.

Eintrag ^a	Lewis-Säure	Additiv	Zeit [h]	150:151
1	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	0.25	0:100
2	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₄	0.33	0:100
3	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NSbF ₆	0.16	0:100
4	Ca(NTf ₂) ₂	PhMe ₂ NH ⁺ B(C ₆ H ₅) ₄ ⁻	12	-
5 ^b	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	12	0:100
6 ^c	Ca(NTf ₂) ₂	Bu ₄ NPF ₆	12	-
7	Al(OTf) ₃	-	12	0:100
8	Sc(OTf) ₃	-	12	0:100
9	Zn(OTf) ₂	-	12	0:100

^a Alkinol **149** (0.07 mmol), DCE (0.5 mL), angegebene Zeit, RT; ^b Reaktion in MeNO₂ bei 40 °C; ^c mit Molsieb.

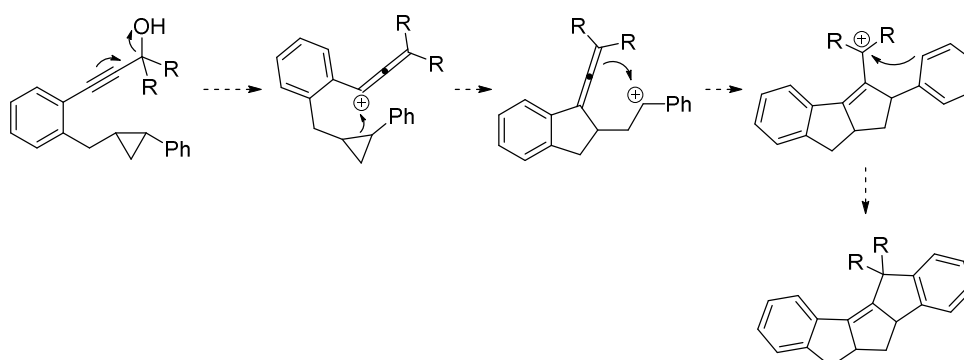
Daraus lässt sich ableiten, dass das Cyclopropan in diesem System zu unreaktiv ist. Eine Erklärung dafür liegt vermutlich in der Orbitalgeometrie. Untersuchungen zu Ringöffnungen von Cyclopropanen durch Elektrophile zeigten, dass die Ausrichtung der p-Orbitale des Cyclopropanes zum leeren p-Orbital eines Kations eine entscheidende Rolle spielt.⁶⁰ So werden zwei extreme Geometrien unterschieden (Schema 91): Entweder erfolgt der elektrophile Angriff auf das Cyclopropan über die Fläche (z-Achse) oder über die Kante (y-Achse) des Rings. Nach dem WALSH-Modell, das die Bindungsverhältnisse im Dreiring beschreibt, wird angenommen, dass die relative Elektronendichte an beiden Stellen gleich hoch ist. In zahlreichen theoretischen und experimentellen Untersuchungen zeigte sich jedoch, dass der Angriff auf das leere p-Orbital des Carbokations über die Kante des Cyclopropanes favorisiert ist (Schema 91c). Wenn es zu einer Wechselwirkung zwischen Fläche und dem leeren p-Orbital des Carbokations käme, müsste das leere p-Orbital mit den drei zum Zentrum des Cyclopropanes gerichteten sp²-hybridisierten Orbitalen kombinieren. Bei einer Wechselwirkung über eine Kante überlappt das leere p-Orbital des Carbokations mit

den sehr p-ähnlichen Orbitalen des Cyclopropanes, sodass hierbei das Kation die größte Stabilisierung erfährt.



Schema 91 a) Mögliche Wege für einen nukleophilen Angriff des Cyclopropanrings; b) Orbitalmodell des Cyclopropanes nach WALSH; c) Nukleophiler Angriff eines Cyclopropanes in einem Norbornylgrundgerüst.

Um die Reaktivität des Cyclopropanes zu steigern, könnte anstelle des geminalen Ester-Rückgrats ein aromatisches Rückgrat in das Substrat inkorporiert werden. Durch die flache Ebene des Aromaten könnte die Ausrichtung des Cyclopropanes positiv beeinflusst werden, so dass eine Reaktion wahrscheinlicher wird.

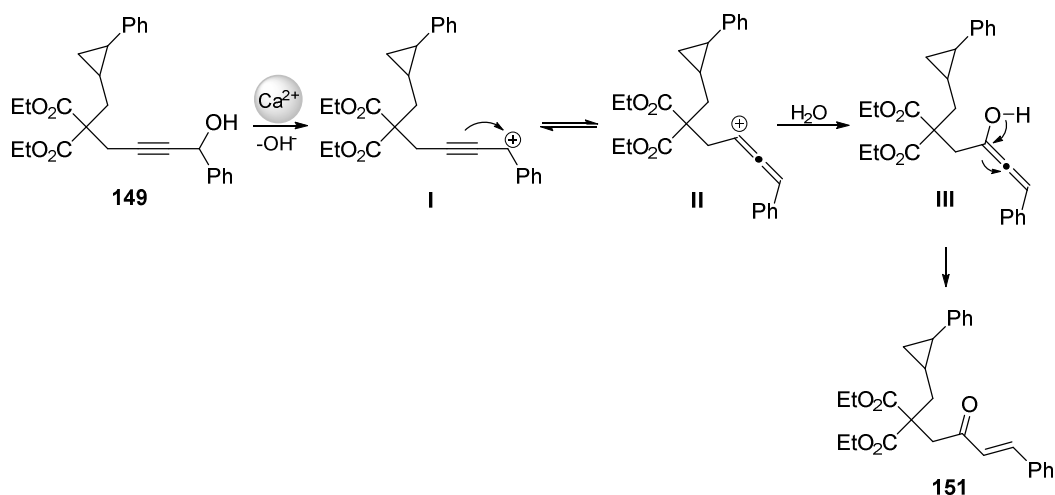


Schema 92 Möglicher Reaktionsverlauf einer Calcium-katalysierten Reaktion mit einem Aromaten als Rückgrat.

Aus Zeitgründen konnten weiterführende Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Umsetzung von Cyclopropylalkinolen nicht weiter verfolgt werden.

6.6.3 Mechanistische Betrachtungen

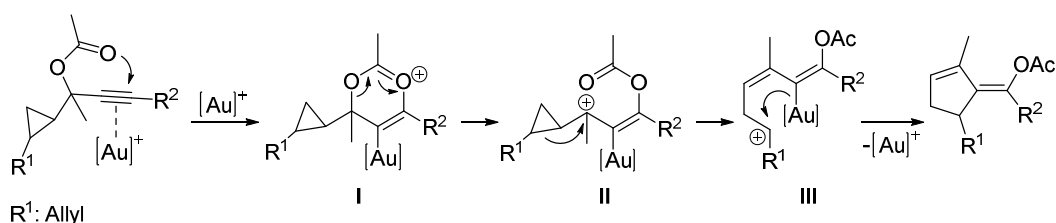
Der vorgeschlagene Mechanismus für die Bildung des MEYER-SCHUSTER-Produkts **151** ist in Schema 93 abgebildet. Aktivierung des Alkohols **149** führt zum propargylichen Carbokation **I**, welches in einer Umlagerung zum Allylkation **II** stabilisiert wird. Nukleophiler Angriff eines Wassermoleküls mit anschließender Tautomerisierung führt zu einem α,β -ungesättigten Keton.



Schema 93 MEYER-SCHUSTER-Umlagerung des Cyclopropylalkinols **149**.

6.7 Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Reaktion von Propargylacetaten

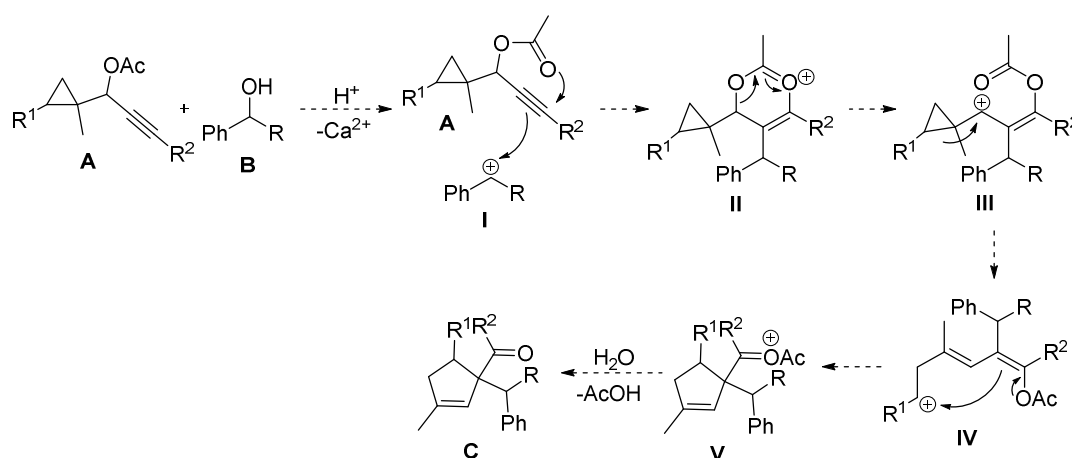
In Anlehnung an NEVADOS⁶¹ Arbeit zu Gold-katalysierten intramolekularen Reaktionen von Propargylacetaten wurde im Laufe dieses Projekts die Umsetzung von Propargylacetaten mit benzyllischen Alkoholen als Quelle externer Elektrophile unter den Bedingungen der Calcium-Katalyse angedacht. Ein möglicher Reaktionsweg ist in Schema 95 dargestellt. Bei der Gold-Katalyse wurde nach der Aktivierung der Dreifachbindung eine 3,3-Umlagerung der Acetatgruppe beobachtet, was eine Ringöffnung des Cyclopropanes zur Folge hat. Über einen nukleophilen Angriff des Vinyl-Gold-Komplexes an das Kation **III** wurde ein Fünfring erhalten (Schema 94).



Schema 94 Mechanismus einer Gold-katalysierten intramolekularen Reaktion von Propargylacetaten.

Anders als bei der Gold-Katalyse soll hier die Aktivierung der Dreifachbindung durch das Carbokation **I** erfolgen, welches durch das Calcium-Katalysatorsystem aus dem Benzylalkohol **B** generiert wird. Der nukleophile Angriff der Dreifachbindung auf das Carbokation **I** würde analog zu goldkatalysierten Reaktionen eine 6-*endo*-dig Cyclisierung zu einem sechsgliedrigen Oxocarbenium-Intermediat **II** induzieren, welches zum Kation **III** umlagern kann. Durch Ringöffnung der Cyclopropaneinheit würde das Intermediat **IV** entstehen, welches, anders als bei der Gold-Katalyse, von der enolischen Doppelbindung

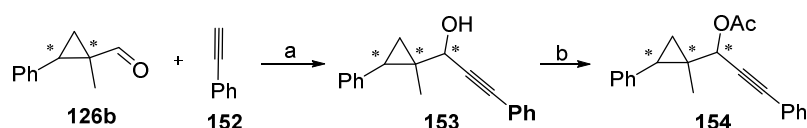
angegriffen werden könnte. Dabei würde ein substituiertes Cyclopenten entstehen, aus dem sich nach Hydrolyse das Produkt **C** bilden könnte.



Schema 95 Möglicher Mechanismus einer Calcium-katalysierten intermolekularen Reaktion von Propargylacetaten.

Synthese des Testsubstrats

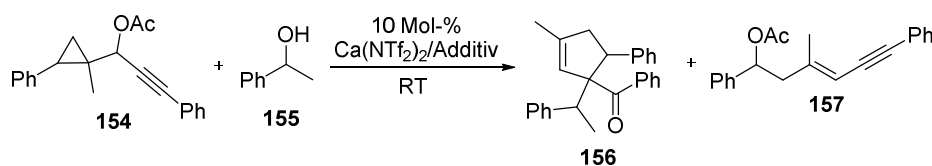
Für die Testreaktion wurde ein Substrat mit einem Phenylsubstituenten am Cyclopropan sowie an der Alkin-Funktion gewählt, so dass eine gute Stabilisierung der Carbokationen gewährleistet ist. Die Herstellung von Propargylacetat **154** erfolgte in zwei Stufen ausgehend von Aldehyd **126b**. Die Addition von Phenylacetylen (**152**) an den Aldehyd **126b** lieferte den Alkohol **153** in 82% Ausbeute, welcher durch eine anschließende Acetylierung in das Testsubstrat **154** überführt wurde.



Schema 96 Synthese des Testsubstrats **154**. a) 1.00 Äquiv. **152**, 1.10 Äquiv. *n*-Buli, THF, 0 °C, 30 min, dann **126b**, 0 °C → RT, 1 h, 82%; b) 1.10 Äquiv. Ac₂O, Pyridin, 10 Mol-% DMAP, RT, 10 min, 90%.

6.7.1 Testreaktionen mit Propargylacetat

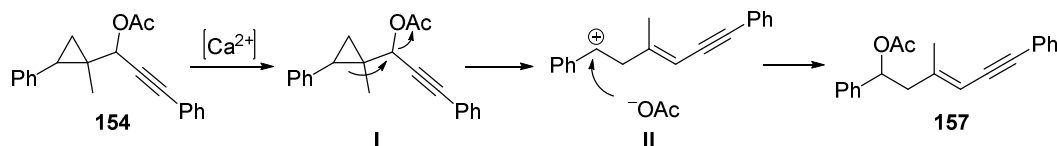
Das Ergebnis der ersten Untersuchung ist in Tabelle 22 zusammengefasst. Die Reaktion unter Verwendung von 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆ in 1,2-Dichlorethan lieferte nach 20 min ausschließlich das Enin **157** (Eintrag 1). Der Wechsel zu Nitromethan als Lösungsmittel konnte die Bildung des Enins **157** nicht vermeiden (Eintrag 2). Mit der Verwendung von Bu₄NSbF₆ als Additiv konnte bei der Auswertung des ¹H-NMR-Rohspektrums ebenfalls kein Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden (Eintrag 3).

Tabelle 22 Versuche zur Cyclisierung von **154**.

Eintrag ^a	Katalysatorsystem	Lösungsmittel	Zeit [min]	156:157
1	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	DCE	20	0:100 ^b
2	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	MeNO_2	40	0:100
3	$\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2/\text{Bu}_4\text{NSbF}_6$	DCE	20	0:100

^a Cyclopropan **154** (0.1 mmol), 1-Phenylethanol (**155**) (0.1 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL); ^b Ausbeute des Enins **157**: 62%.

Die Bildung von Eninen aus Propargylacetaten ist bekannt und wurde schon unter Brønstedt-Säure-katalysierten und Übergangsmetall-katalysierten Bedingungen beschrieben.⁶² Unabhängig von der Zugabe des Phenylethanol wird hier vermutlich durch die Koordination des Calciums an die Acetatgruppe eine Ionisierung hervorgerufen, mit darauffolgender Ringöffnungsreaktion des Cyclopropan, was zu einem thermodynamisch stabileren konjugierten Enin-Intermediat **II** führt (Schema 97). Nukleophiler Angriff der Acetatgruppe an das benzyliche Kation liefert anschließend das acyclische Produkt **157**.

**Schema 97** Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung des Enins **157**.

Die Aktivierung der Dreifachbindung durch das Phenylkation wurde nicht beobachtet, sodass auf weitere Untersuchungen verzichtet wurde.

6.8 Zusammenfassung

Die ersten Untersuchungen zu Calcium-katalysierten Reaktionen von Cyclopropylcarbinolen haben gezeigt, dass unter den gegebenen Reaktionsbedingungen ausschließlich acyclische Verbindungen gebildet werden. Die Variation der gängigen Additive und Lösungsmittel in der Calcium-Katalyse zeigten keinerlei Einfluss auf den Reaktionsverlauf. Wasserfreie Bedingungen führten zu keinem Umsatz. Auch die Umsetzung des ausgewählten phenylsubstituierten Propargylacetats führte zu einem acyclischen Enin. Ein Wechsel der

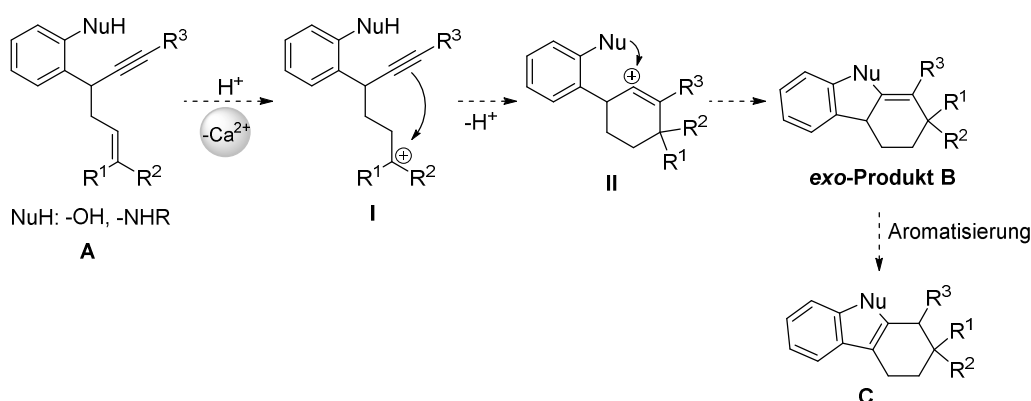
Acetatgruppe zu einer weniger ionisierenden Gruppe könnte die Bildung des konjugierten Enins unterdrücken und die Aktivierung der Dreifachbindung könnte durch andere externe Elektrophie erfolgreich durchgeführt werden. Die Versuche, die nukleophile Natur von Cyclopropanen in Cyclisierungen auszunutzen, waren nicht erfolgreich. Im Falle von Cyclopropylcarbinol **131** wurde statt der Doppelbindung selektiv der Alkohol aktiviert, was eine Umlagerung zum Homoallyalkohol **135** zur Folge hatte. Beim Cyclopropylalkinol **149** wurde stattdessen eine MEYER-SCHUSTER-Umlagerung beobachtet. Trotz der nicht zufriedenstellenden Ergebnisse müssten im Falle des Cyclopropylalkinols weitere Optimierungen vorgenommen werden. Zum einen könnte durch Zusatz eines Co-Additivs wie z.B Magnesiumsulfat der Wassergehalt der Reaktion beeinflusst werden, um die Bildung der MEYER-SCHUSTER-Umlagerung zu unterbinden. Zum anderen könnte durch ein aromatisches Grundgerüst die Ausrichtung der Orbitale des Cyclopropans zum leeren p-Orbital des Allenylkations verstärkt werden, was die Reaktivität des Cyclopropans erhöhen würde.

7 Calcium-katalysierte Kaskadenreaktion von Eninen

7.1 Konzept

Kaskadenreaktionen gehören zu den effizientesten Strategien im Aufbau komplexer Carbo- und Heterocyclen.⁶³ Neben dem atomökonomischen Aspekt zählt auch die Möglichkeit zu einer schnellen Erzeugung mehrerer stereogener Zentren zu den Vorteilen einer Kaskadenreaktion.⁶⁴ In der Natur werden solche Prozesse, z. B. in der Terpen- oder Steroidsynthese, mithilfe von Enzymen durchgeführt, wobei diese Prozesse meist mit sehr hoher Selektivität verlaufen. Die Konformation der dabei erzeugten kationischen Zwischenstufen ist für diese Selektivität maßgeblich.⁶⁵ Eine Möglichkeit zur Ausnutzung kationischer Zwischenstufen zum Aufbau cyclischer Moleküle stellen die in Kapitel 1.3.4 vorgestellten Gold-katalysierten Cyclisierungen dar. Hierbei werden Mehrfachbindungen unter Bildung von „kationischen“ Zwischenstufen aktiviert, welche weitere Reaktionen mit im Substrat vorliegenden funktionellen Gruppen unter Cyclisierung eingehen.

Im Arbeitskreis NIGGEMANN wurden bereits erfolgreich Cycloisomerisierungsreaktionen von 1,6-Dienen, Eninen und Eninolen über Nichtübergangsmetall-stabilisierte Carbokationen entwickelt. Basierend auf diesen Ergebnissen soll im folgenden Projekt die Leistungsfähigkeit der selektiv erzeugten kationischen Zwischenstufen im Ausbau von Kaskadenreaktionen untersucht werden. Dabei soll, ähnlich wie in der Gold-Katalyse, eine *exo*-Cyclisierung initiiert werden.



Schema 98 Möglicher Mechanismus einer Kaskadenreaktion von 1,5-Eninen.

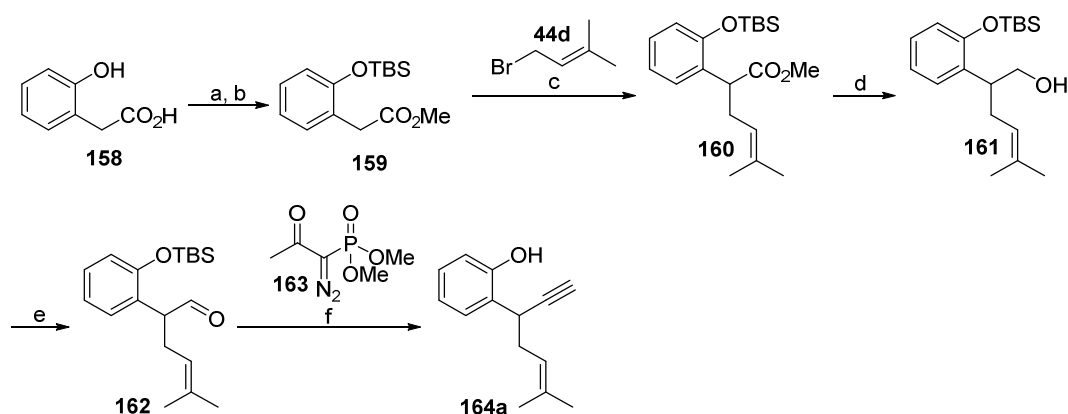
Da die Dreifachbindung durch Calcium-Katalyse nicht direkt aktiviert werden kann, wird davon ausgegangen, dass das Kation **I** selektiv an der Doppelbindung von **A** erzeugt wird. Durch elektronenarme Reste R^3 sollte ein *endo*-Angriff der Dreifachbindung auf das

Carbokation **I** bevorzugt stattfinden. Zudem ist der Ringschluss zu einem Sechsring thermodynamisch oft begünstigt. Ein Angriff des internen Nukleophils am Carbokation **I** wird nicht erwartet, da die Ausbildung eines Sechsrings im Gegensatz zu einem siebengliedrigen Ring generell bevorzugt werden sollte. Das Vinylkation **II** könnte von der nukleophilen Gruppe NuH *exo*-selektiv unter Ausbildung eines heterocyclischen Fünfrings mit anschließender Aromatisierung abgefangen und so in das tricyclische System **C** überführt werden.

7.2 Synthese der Substrate

Synthese des 1,5-Enins **164a**

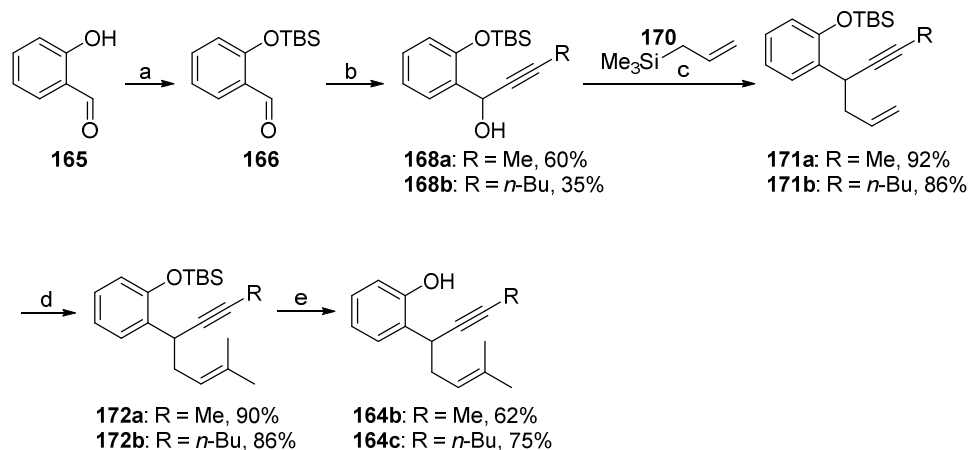
Für die erste Testreaktion sollte das 1,5-Enin **164a**, mit einem terminalen Alkin, verwendet werden. Die Verbindung **164a** wurde ausgehend von der kommerziell erhältlichen Carbonsäure **158** über eine Sequenz von sechs Stufen hergestellt (Schema 99). Die Veresterung mit Methanol und die anschließende Schützung der phenolischen Hydroxygruppe mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid als Silylether lieferte **159** in quantitativer Ausbeute. Eine Alkylierung mit Allylbromid **44d** und Lithiumdiisopropylamid als Base an der α -Position des Esters **159** führte zur Verbindung **160**, welche durch eine Reduktions-Oxidationssequenz in Aldehyd **162** überführt wurde. Im Anschluss lieferte Aldehyd **162** unter Verwendung von BESTMANN-OHIRA-Reagenz **163** das terminale Alkin **164a**. Gleichzeitig wurde die TBS-Schutzgruppe abgespalten, was der Reaktionssequenz einen Schritt sparte. Das Alkin wurde in 52% Ausbeute isoliert.



Schema 99 Synthese der Verbindung **164a**. a) konz. HCl, MeOH, 60 °C, quant.; b) 1.50 Äquiv. TBSCl, 2.50 Äquiv. Imidazol, DMF, RT, 16 h, quant.; c) **159**, LDA, THF, 1h, –78 °C, dann 1.30 Äquiv. **44d**, 16 h, –78 °C→RT, 95%; d) 2.00 Äquiv. DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78 °C, 1 h; e) 1.20 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 41% (über 2 Stufen); f) 1.20 Äquiv. **163**, 2.00 Äquiv. K₂CO₃, MeOH, RT, 16 h, 68%.

Synthese der 1,5-Enine **164b** und **164c**

Um die 1,5-Enine **164b** und **164c** herzustellen, wurde zunächst die phenolische OH-Gruppe des Salicylaldehyds (**165**) mit einer TBS-Schutzgruppe versehen (Schema 100). Der Aldehyd **166** wurde mit 1-Propynylmagnesiumbromid (**167**) zum Alkohol **168a** in guter Ausbeute von 60% umgesetzt. Die Herstellung des 1,5-Enins **164b** erfolgte durch Deprotonierung des kommerziell erhältlichen Hexins (**169**) mit *n*-Butyllithium mit anschließender Addition an Aldehyd **166**. Calcium-katalysierte Allylierung der Alkohole **168a** und **168b** mit Allyl(trimethyl)silan (**170**) unter den von MEYER optimierten Reaktionsbedingungen lieferte die Verbindungen **171a** und **171b** in sehr guten Ausbeuten. In der darauffolgenden Kreuzmethathese der terminalen Olefine mit 2-Methylbut-2-en unter Verwendung von 10 Mol-% Grubbs II-Katalysator wurden die entsprechenden Verbindungen **172a** und **172b** erhalten, welche im letzten Schritt durch Abspaltung der TBS-Gruppe die gewünschten 1,5-Enine **164b** und **164c** lieferten.

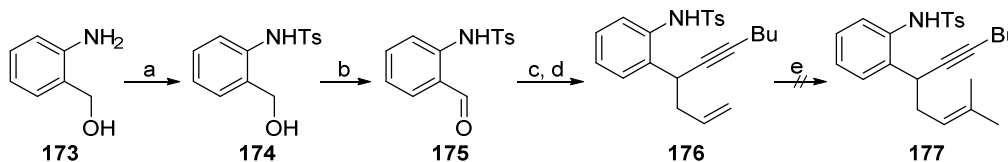


Schema 100 Synthese der Verbindungen **164b-c**. a) 2.00 Äquiv. TBSCl, 1.20 Äquiv. NEt₃, 15 Mol-% DMAP, CH₂Cl₂, RT, 12 h, quant.; b) Für **168a**: 1.20 Äquiv. 1-PropynylMgBr (**167**), THF, 0 °C, 30 min, für **168b**: 1.30 Äquiv. **169**, *n*-Buli, THF, -78 °C, 1.5 h, dann **166**, -78 °C → RT, 1 h; c) 3.00 Äquiv. **170**, 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆, CH₂Cl₂, RT, 30 min; d) 10 Mol-% Grubbs II, 2-Methylbut-2-en, RT, 12 h; e) 2.00 Äquiv. TBAF, THF, RT, 1 h.

Synthese des 1,5-Enins **177**

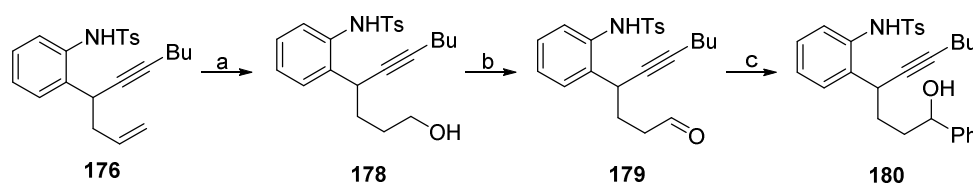
Des Weiteren sollte neben der phenolischen Hydroxygruppe auch eine Aminogruppe als internes Nukleophil getestet werden. Für die Synthese des Enins **177** wurde zunächst das kommerziell erhältliche Amin **173** mit Tosylchlorid geschützt und die Alkoholfunktion in einer Oxidationsreaktion mit Mangan(IV)oxid in den Aldehyd **175** überführt (Schema 101). Die nukleophile Addition des Hexins (**169**) an Aldehyd **175** und eine nachfolgende Calcium-

katalysierte Allylierung mit Allyl(trimethyl)silan (**170**) lieferte 1,5-Enin **176** in 46% Ausbeute. Die Kreuzmethathese mit 10 Mol-% Grubbs II-Katalysator verlief ohne Umsatz. Dies kann auf das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zurückgeführt werden, welches eine Koordination mit dem Katalysator eingeht.



Schema 101 Versuch der Synthese von **177**. a) 1.20 Äquiv. Pyridin, 1.10 Äquiv. *p*-TsCl, CHCl₃, RT, 12 h, 99%; b) 4.00 Äquiv. MnO₂, CH₂Cl₂, RT, 72 h, quant.; c) 1.25 Äquiv. LDA, 1.30 Äquiv. **169**, THF, -78 °C → RT, 3 h, 77%; d) 3.00 Äquiv. **170**, 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂/Bu₄NPF₆, CH₂Cl₂, RT, 30 min, 45%; e) 10 Mol-% Grubbs II, 2-Methylbut-2-en, 60 °C, 12 h.

Eine Maskierung des Amins durch Salzbildung und die anschließende Kreuzmethathese war nicht erfolgreich, so dass der Syntheseweg modifiziert wurde. Hierbei wurde statt der Doppelbindung eine Alkoholfunktion eingeführt, die sich ebenfalls für eine Initiation der kationischen Cyclisierung eignen sollte. Ausgehend von Verbindung **176** wurde in einer Hydroborierungsreaktion mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) und anschließender oxidativer Aufarbeitung der Alkohol **178** in mäßiger Ausbeute von 38% erhalten (Schema 102). Oxidation nach DESS-MARTIN-Protokoll und die anschließende Addition des Phenylgrignard-Reagenzes lieferte das gewünschte Produkt **180** in einer geringen Ausbeute von 26%.



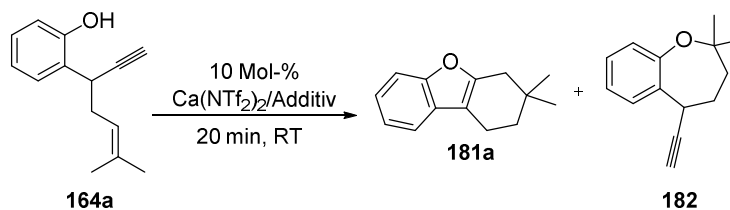
Schema 102 Modifizierter Syntheseweg. a) 1.20 Äquiv. 9-BBN, THF, RT, 1 h, dann H₂O₂, 3 N NaOH, RT, 1 h, 38%; b) 1.30 Äquiv. DMP, CH₂Cl₂, RT, 20 min, 80%; c) 1.20 Äquiv. PhMgBr, THF, 0 °C → RT, 3 h, 26%.

7.3 Untersuchungen zur Calcium-katalysierten Kaskadenreaktion von 1,5-Eninen

Zunächst wurde das 1,5-Enin **164a** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 23). Die Reaktion in Anwesenheit von 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 10 Mol-% Bu₄NPF₆ als Additiv in 1,2-Dichlorethan verlief sehr unsauber und unter unvollständigem Umsatz (Eintrag 1). Hierbei konnte kein Produkt isoliert werden. Ein Lösungsmittelwechsel zu Dichlormethan oder Nitromethan zeigte keinen Einfluss auf die Reaktion (Einträge 2 und 3).

Unter Verwendung von Bu_4NSbF_6 als Additiv konnte erstmals ein Cyclisierungsprodukt isoliert werden, welches allerdings eindeutig als die siebengliedrige cyclische Verbindung **182** identifiziert werden konnte (Eintrag 4).

Tabelle 23 Cyclisierungsversuche unter Calcium-katalysierten Bedingungen.

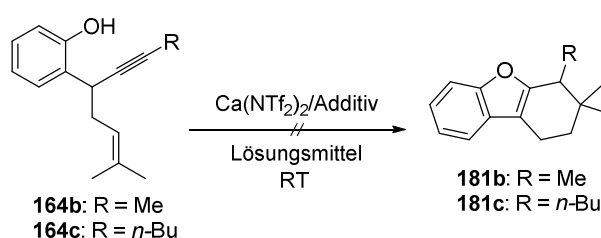


Eintrag ^a	Additiv	Lösungsmittel	Ausbeute
1	Bu_4NPF_6	DCE	-
2	Bu_4NPF_6	CH_2Cl_2	-
3	Bu_4NPF_6	MeNO_2	-
4	Bu_4NSbF_6	DCE	182 (62%)

^a Enin **164a** (0.1 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL).

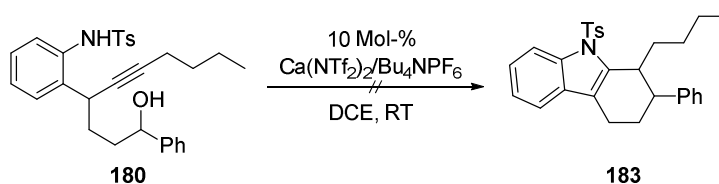
Offenbar ist das Kation, welches sich durch den Angriff des terminalen Alkins bilden würde, nicht stabil genug, so dass anstelle des Alkins ein nukleophiler Angriff der phenolischen Alkoholfunktion an das tertiäre Kation erfolgt. Alkylsubstituenten könnten hierbei die Reaktivität der Dreifachbindung für einen nukleophilen Angriff steigern und das Molekül in eine bestimmte Konformation zwingen, was den Angriff der phenolischen OH-Gruppe auf das tertiäre Carbokation erschweren könnte.

Die Substrate **164b** und **164c** wurden analog zu **164a** katalytisch umgesetzt (Schema 103) und das Ergebnis mit Hilfe von ^1H -NMR-Rohspektren analysiert. Unter den in Tabelle 23 gegebenen Bedingungen konnte bei beiden Substraten kein Cyclisierungsprodukt beobachtet werden. Die Reaktionen verliefen unvollständig und sehr unsauber mit keinem verwertbaren Hinweis zu einem möglichen Produkt.



Schema 103 Cyclisierungsversuche von **164b** und **164c** unter den in Tabelle 23 gegebenen Reaktionsbedingungen.

Neben den phenolischen 1,5-Eninen **164a-c**, wurde das stickstoffhaltige Testsubstrat **180** unter den Standardbedingungen umgesetzt. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden.



Schema 104 Cyclisierungsversuch von Verbindung **180**.

Für weitere Untersuchungen müsste die Synthese der Testverbindung **180** im Hinblick auf die Anzahl der Stufen und Ausbeute überarbeitet werden. Aus Zeitgründen wurde dies nicht mehr vorgenommen und das Projekt nicht mehr weiterverfolgt.

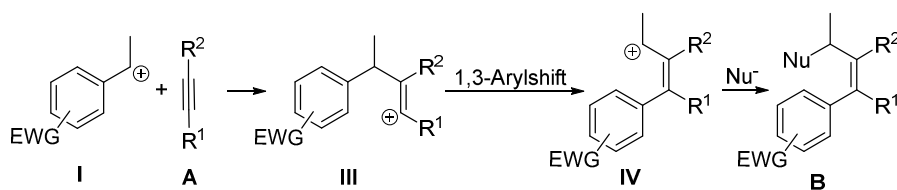
7.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Calcium-katalysierte Umsetzung der in Kapitel 7.3 aufgeführten 1,5-Enine unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen sehr unsauber verlief, und mit keinem verwertbaren Hinweis zu einem möglichen Produkt. Dabei zeigte sich, dass die Nukleophilie eines terminalen Alkins nicht ausreicht, um ein Carbokation anzugreifen, stattdessen erfolgte ein direkter Angriff der phenolischen OH-Gruppe. Alkylsubstitution an der terminalen Alkinposition sollte die Aktivierung der Dreifachbindung erleichtern, jedoch konnte kein Hinweis auf ein Produkt gefunden werden. Ebenso führten die ersten Testversuche zur Cyclisierung von 1,5-Enin **180** zu keinem brauchbaren Ergebnis. Nichtsdestotrotz sollten hier weitere Testreaktionen mit systematischen Untersuchungen zu Additiven, Lösungsmitteln und Temperatur durchgeführt werden, um so ein besseres Verständnis für die Reaktion in Schema **104** zu erlangen.

8 Aluminium-katalysierte redoxneutrale C–C-Funktionalisierung

8.1 Konzept

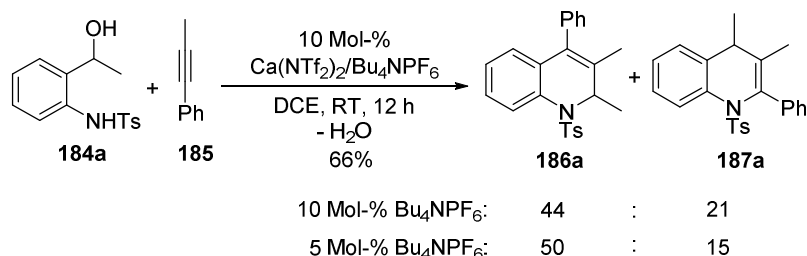
Die Aktivierung chemischer Bindungen ist eine der wichtigsten Methoden in der modernen Organischen Chemie. Während die C-H-Aktivierung⁶⁶ in den letzten Jahren eine breite Anwendung in der organischen Synthese fand, ist die praktische Umsetzung der C–C-Aktivierung immer noch eine große Herausforderung.⁶⁷ Daher wurden in den letzten Jahren zahlreiche Forschungen zur C–C-Bindungspaltung unternommen. Dabei sind vor allem kleine, gespannte Ringsysteme prädestinierte Ausgangsverbindungen, die aufgrund der freiwerdenden Energie beim Abbau der Ringspannung die Bildung stabiler Metallacyklen ermöglichen.⁶⁸ Die meisten dieser Methoden beinhalten die Verwendung teurer Übergangsmetalle in Anwesenheit von starken Oxidationsmitteln. Es sind nur wenige übergangsmetallfreie Methoden⁶⁹ bekannt. Daher besteht hier noch ein enormer Entwicklungsbedarf. In diesem Zusammenhang wurde die Idee verfolgt, analog zur redoxneutralen C–H-Funktionalisierung, ein Konzept zur C–C-Funktionalisierung unter übergangsmetallfreien, redoxneutralen Bedingungen (Schema 105) zu realisieren. Hierbei könnte in einer Reaktion, ausgehend von einem reaktiven Vinylkation **III** mit einem Alkin, ein 1,3-Shift induziert werden, was zu einem stabilen Allylcarbokation führen würde **IV**. Dieses könnte durch den Angriff eines Nukleophils abgefangen werden.



Schema 105 Konzept zur redoxneutralen C–C-Funktionalisierung.

Für die Realisierung dieses Konzepts schienen Aminobenzylalkohole mit einer elektronenziehenden Schutzgruppe am Amin geeignete Kandidaten zu sein, da zum einen eine Aryl-Gruppe bei WAGNER-MEERWEIN-artigen Umlagerungen oft die höchste Wanderungstendenz aufweist und zum anderen die enthaltene elektronenziehende Gruppe eine mögliche FRIEDEL-CRAFTS-Cyclisierung vermeiden könnte. Die ersten Untersuchungen dazu wurden im Arbeitskreis NIGGEMANN von FU durchgeführt (Schema 106). Dabei zeigte sich, dass die Reaktion des *N*-tosylierten Benzylalkohols **184a** mit dem unaktivierten Alkin **185** unter Standardbedingungen der Calcium-Katalyse zu einer Mischung aus den Produkten

1,2-Dihydrochinolin-Derivat **186a** und 1,4-Dihydrochinolin-Derivat **187a** mit einer Gesamtausbeute von 66% führte. Eine Änderung des Verhältnisses von Katalysator zu Additiv hatte eine Selektivitätserhöhung zu Gunsten des gewünschten Produkts **186a** zur Folge.



Schema 106 C-C Funktionalisierung unter Calcium-katalysierten Bedingungen.

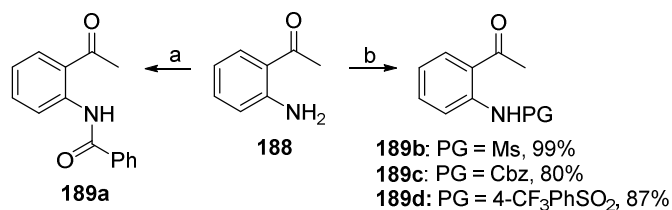
Ermutigt durch diese Ergebnisse, wurde in diesem Teil der Arbeit der Einfluss anderer Schutzgruppen am Amin auf die Selektivität sowie Ausbeute der Reaktion untersucht. Des Weiteren wurde die Substratbreite der Benzylalkohole auf die Reaktion evaluiert.

8.2 Einfluss elektronenziehender Schutzgruppen auf die Selektivität

8.2.1 Synthese der Substrate

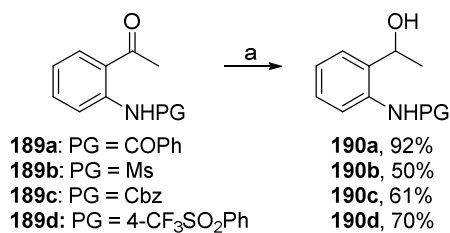
Synthese der N-geschützten Ketone **189a-d**

Zunächst wurden benzyliche Alkohole mit unterschiedlichen Schutzgruppen synthetisiert, um die Auswirkung dieser auf die Produktbildung der Reaktion zu untersuchen. Nach einer Literaturvorschrift⁷⁰ wurde das von FU synthetisierte Aminoketon **188** mit Benzoylchlorid in Anwesenheit von Triethylamin zum Benzoylamid **189a** umgesetzt. Die Schützung mit drei weiteren Schutzgruppen erfolgte mit Pyridin als Base und lieferte die geschützten Aminoketone **189b-d** in sehr guten Ausbeuten.



Schema 107 Schützung des Anilins **188**. a) 1.05 Äquiv. PhCOCl , 1.50 Äquiv. NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 95%; b) 1.20 Äquiv. $\text{MsCl/CbzCl/4-CF}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$, 3.00 Äquiv. Pyridin, 20 Mol-% DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 12 h.

Im Anschluss wurden die *N*-geschützten Ketone **189a-d** mit Natriumborhydrid in Methanol zu den entsprechenden Alkoholen **190a-d** reduziert.



Schema 108 Reduktion der Ketone **189a-d**. a) 2.00 Äquiv. NaBH₄, MeOH, 0 °C→RT, 2 h.

8.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Um die Bildung des FRIEDEL-CRAFTS-Produkts **B** so weit wie möglich zu unterdrücken, wurde die Reaktion von Benzylalkohol **190** mit unterschiedlichen elektronenziehenden Schutzgruppen an der Aminofunktion und 1-Phenyl-1-propin (**185**) untersucht. Für die Reaktion wurden die von FU erarbeiteten Reaktionsbedingungen von 10 Mol-% Ca(NTf₂)₂ und 5 Mol-% Bu₄NPF₆ verwendet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 24 zusammengefasst. Mit einer mesylierten Aminofunktion am Benzylalkohol **190b** wurde in 1,2-Dichlorethan ungefähr eine 1:1 Mischung beider Produkte erhalten (Eintrag 1). Der Wechsel zu Nitromethan als Lösungsmittel konnte die Bildung von **B** vollständig unterdrücken, allerdings führte die Reaktion nur zu einer moderaten Ausbeute des gewünschten Produkts **A** (Eintrag 2). Die Verwendung einer Sulfongruppe mit einem elektronenziehenden CF₃-Substituenten in *para*-Position führte sowohl in 1,2-Dichlorethan als auch in Nitromethan zu keiner Verbesserung der Selektivität (Einträge 3 und 4). Wurde die Reaktion mit einem Cbz-geschützten bzw. einem benzoylgeschützten Benzylalkohol durchgeführt, wurde gar kein Umsatz beobachtet (Einträge 5-8). Gleichzeitig wurden weitere Optimierungen von FU unternommen. Dabei zeigte sich, dass die Tosylschutzgruppe für die Reaktion am effektivsten war. Unter Verwendung von Al(OTf)₃ als Lewis-Säure in Kombination mit Bu₄NPF₆ wurde bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C in 1,2-Dichlorethan eine Selektivität von 95:5 bei einer Ausbeute von 87% erreicht (Eintrag 9). Daher wurden diese Reaktionsbedingungen für weitere Untersuchungen verwendet.

Tabelle 24 Optimierung der Reaktionsbedingungen.

Eintrag ^a	PG	Lösungsmittel	A:B	Ausbeute ^b [%]
1	Ms	DCE	52:48	68
2	Ms	MeNO ₂	100:0	62
3	4-CF ₃ PhSO ₂	DCE	53:47	67
4 ^c	4-CF ₃ PhSO ₂	MeNO ₂	54:46	61
5	Cbz	DCE	-	Kein Umsatz
6	Cbz	MeNO ₂	-	Kein Umsatz
7	Bz	DCE	-	Kein Umsatz
8	Bz	MeNO ₂	-	Kein Umsatz
9^d	Ts	DCE	95:5	87

^a Alkohol **190** (0.1 mmol), Alkin **185** (0.3 mmol), Lösungsmittel (1.0 mL), 12 h;

^b Ausbeute an isoliertem Produkt; ^c Umsatz bei 50 °C; ^d durchgeführt von FU: Al(OTf)₃ (10 Mol-%), Bu₄NPF₆ (5 Mol-%), 40 °C, 12 h.

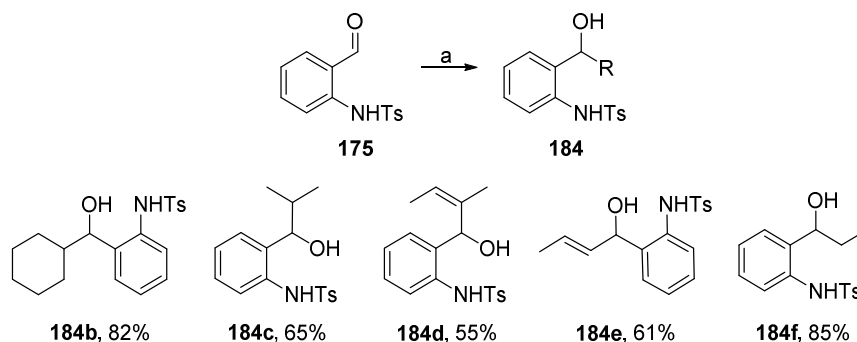
8.3 Substituenten an der Methylengruppe

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss verschiedener Substituenten an der benzyli-schen Methylengruppe des *o*-Aminobenzylalkohols auf die Reaktion untersucht.

8.3.1 Synthese der Substrate

Synthese der unterschiedlich substituierten Alkohole 184b-f

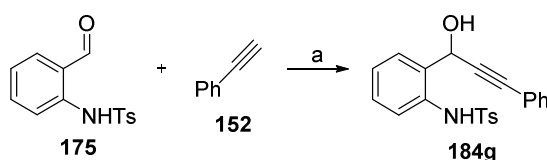
Die Synthese erfolgte ausgehend von tosylgeschütztem Aminoaldehyd **175**, welcher durch Addition der entsprechenden GRIGNARD-Reagenzien in die benzyli-schen Alkohole **184b-f** überführt wurde.



Schema 109 Synthese der Alkohole **184b-f**. a) 3.00 Äquiv. RMgBr, THF, 0 °C → 80 °C, 3 h.

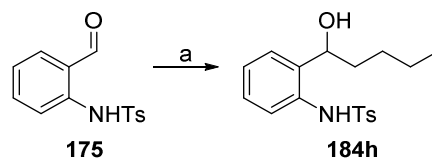
Synthese der Alkohole **184g** und **184h**

Benzylalkohol **184g** wurde nach einer Literaturvorschrift⁷¹ durch Deprotonierung von Phenylacetylen **152** mit Lithiumdiisopropylamin und anschließender Addition an Aminoaldehyd **175** hergestellt (Schema 110).



Schema 110 Synthese des Benzylalkohols **184g**. a) **152**, LDA, –78 °C → RT, 1 h, 78%.

Die Darstellung von **184h** erfolgte durch Addition von *n*-Butyllithium an den tosylierten Aminoaldehyd **175** (Schema 111).



Schema 111 Synthese des Benzylalkohols **184h**. a) 2.00 Äquiv. *n*-BuLi, THF, –78 °C, 1 h, 80%.

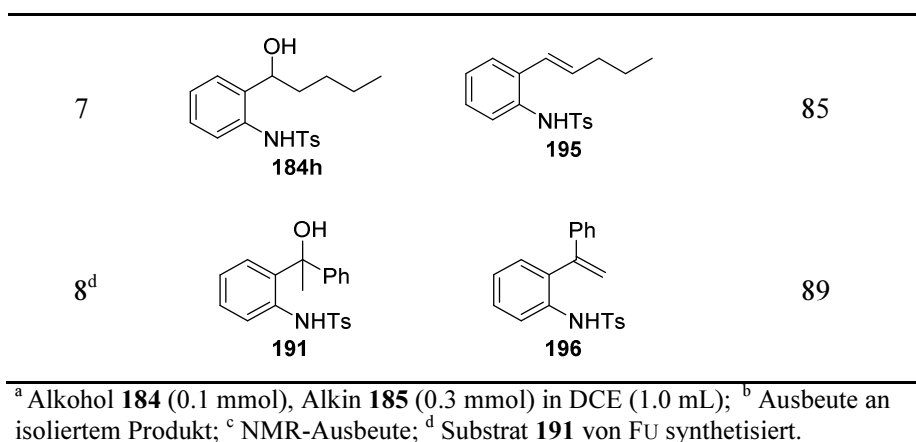
8.3.2 Umgesetzte Substrate

Die tosylgeschützten Benzylalkohole **184b-h** wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von 10 Mol-% Al(OTf)₃ und 5 Mol-% Bu₄NPF₆ als Additiv der Katalyse unterzogen. Die Umsetzung der Alkohole **184b-f** und **184h** mit 1-Phenyl-1-propin (**185**) war wenig erfolgreich. Nur das Substrat **184g** konnte in das gewünschte Produkt **186g** überführt werden (Eintrag 6). Allerdings verlief die Reaktion sehr unsauber und mit einer geringen Ausbeute. Das Produkt war stark verunreinigt und konnte trotz Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC nicht rein isoliert werden. Die Reaktion

mit cyclohexyl- und allylsubstituierten Alkoholen **184b** und **184e** führte zur Bildung nicht identifizierbarer Produkte (Einträge 1 und 4). Der Alkohol **184c** lieferte unter den gegebenen Bedingungen die Verbindung **192**. Dies kommt vermutlich durch einen 1,2-Hydrid-Shift des Intermediats zustande (Mechanismus siehe Kapitel 8.5). Für den allylsubstituierten Alkohol **184d** wurde ebenfalls ausschließlich ein unerwünschtes Produkt isoliert (Mechanismus siehe Kapitel 8.5). Alkylsubstituierte Benzylalkohole sowie der tertiäre Benzylalkohol **191** waren für die Reaktion ebenso ungeeignet und lieferten ausschließlich die Eliminierungsprodukte **194**, **195** und **196** (Einträge 5, 7 und 8).

Tabelle 25 Umsetzung der Benzylalkohole **184** mit 1-Phenyl-1-propin (**185**).

Eintrag ^a	Edukt	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1		-	-
2			75
3			74
4		-	-
5			40 ^c
6			55



8.4 Substituenten am aromatischen Kern

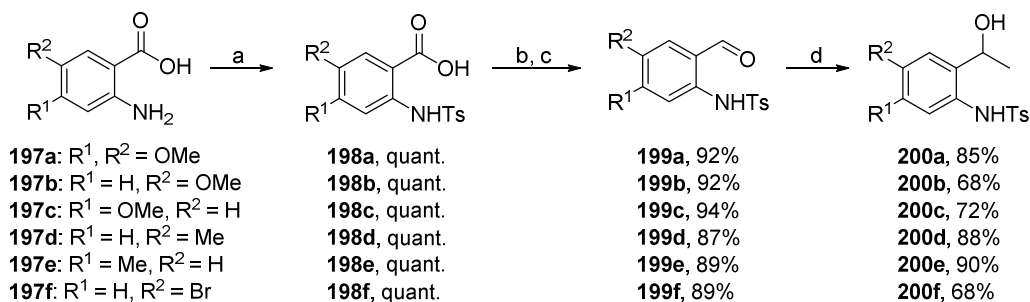
Im folgenden Kapitel wird der Einfluss elektronenschiebender und elektronenziehender Gruppen am Phenylrest des *o*-Aminobenzylalkohols auf die Reaktion untersucht.

8.4.1 Synthese der Substrate

Es werden Benzylalkohole hergestellt, die am Phenylring an verschiedenen Positionen elektronenschiebende Methoxy- und Methylsubstituenten bzw. elektronenziehende Bromsubstituenten aufweisen.

Synthese der Benzylalkohole **200a-f**

Die Herstellung der sechs Benzylalkohole **200a-f** erfolgte nach einer Literaturvorschrift in einer fünfstufigen Sequenz ausgehend von den entsprechenden 2-Aminobenzoessäuren, wobei kein Zwischenprodukt isoliert wurde.⁷² Zunächst wurde die Aminofunktion mit einer *p*-Toluolsulfonschutzgruppe versehen und die so geschützten Verbindungen **198a-f** über eine Reduktions-Oxidations-Sequenz in die Aminoaldehyde **199a-f** überführt. Anschließend wurden diese einer GRIGNARD-Reaktion mit Methylmagnesiumchlorid unterzogen.



Schema 112 Synthese der Benzylalkohole **200a-f**. a) 1.20 Äquiv. *p*-TsCl, 3.00 Äquiv. NEt₃, THF/H₂O (1:1 v/v), RT, 16 h; b) 2.00 Äquiv. LiAlH₄, THF, RT, 2 h; c) 1.70 Äquiv. PCC, CH₂Cl₂, 40 °C, 12 h, für **199a**: 5.0 Äquiv. MnO₂, CH₂Cl₂, 40 °C, 4 h; d) 3.00 Äquiv. MeMgCl, THF, RT, 3 h.

Synthese des Benzylalkohols 203

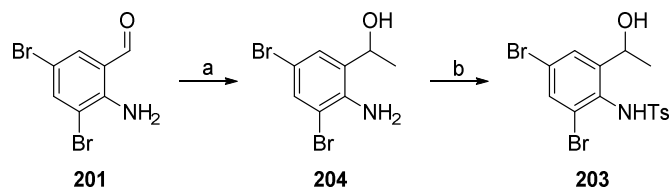
Der Benzylalkohol **203** sollte ausgehend von kommerziell erhältlichem Aminoaldehyd **201** zugänglich sein, jedoch konnte die Schützung der Aminofunktion unter keiner der in Tabelle 26 aufgeführten Reaktionsbedingungen realisiert werden. Die Verwendung unterschiedlicher Basen, sowie die Durchführung der Reaktion in Pyridin als Lösungsmittel führten entweder zu keinem Umsatz oder resultierten in einer Zersetzung des Edukts. Aus diesem Grund wurde die zweistufige Syntheseroute leicht modifiziert.

Tabelle 26 Versuche zur Tosylierung der Verbindung **201**.

Eintrag ^a	Base	Lösungsmittel	Temperatur[°C]	Ergebnis
1	Pyridin	CH ₂ Cl ₂	50	Kein Umsatz
2	Pyridin	Pyridin	120	Kein Umsatz
3	NaH	THF	RT	Zersetzung
4	KO ^t Bu	THF	RT	Kein Umsatz
5	KO ^t Bu	THF	85	Zersetzung

^a Aldehyd **201** (1.0 Äquiv.), Base (2.0 Äquiv.), *p*-TsCl (1.5 Äquiv.), 12 h.

Zuerst wurde der Aminoaldehyd **201** in einer GRIGNARD-Reaktion mit Methylmagnesiumchlorid zum Benzylalkohol **204** umgesetzt und im Anschluss die Aminogruppe mit der *p*-Toluolsulfonschutzgruppe versehen. Der Benzylalkohol **203** konnte in einer Gesamtausbeute von 48% über zwei Synthesestufen erhalten werden.



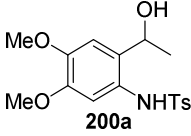
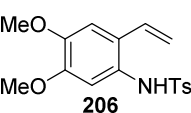
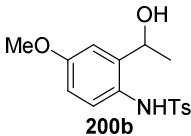
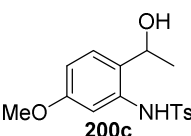
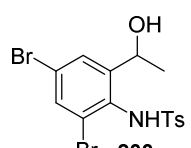
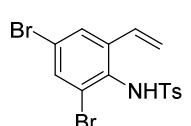
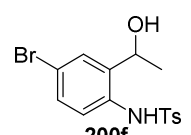
Schema 113 Synthese des benzylichen Alkohols **203**. a) 3.00 Äquiv. MeMgCl, THF, 0 °C→RT, 3 h, 67%; b) 1.20 Äquiv. *p*-TsCl, 3.00 Äquiv. Pyridin, CH₂Cl₂, RT, 12 h, 48% (über zwei Stufen).

8.4.2 Umgesetzte Substrate

Die tosylgeschützten Benzylalkohole **200a-f** sowie der Benzylalkohol **203** wurden unter den optimierten Reaktionsbedingungen unter Verwendung von 10 Mol-% $\text{Al}(\text{OTf})_3$ und 5 Mol-% Bu_4NPF_6 als Additiv der Katalyse unterzogen. Die Ergebnisse in Tabelle 27 zeigen, dass die Reaktion gegenüber elektronenschiebenden sowie elektronenziehenden Gruppen am Phenylring äußerst empfindlich verläuft. So konnten Substrate mit einer elektronenschiebenden Methylgruppe in *meta*- und *para*-Position erfolgreich in 1,2-Dihydrochinolinderivate überführt werden (Einträge 1 und 2). Die Reaktion verlief sehr sauber und mit sehr guten Ausbeuten. Eine zu hohe Elektronendichte am Phenylring wie beim Substrat **200b** und **200c** führte dagegen zu Oligomerisierungsprodukten (Einträge 4 und 5). Im Fall von **200a** wurde bei der Auswertung von Roh-NMR-Spektren neben Oligomeren auch ein Eliminierungsprodukt beobachtet (Eintrag 3). Auch die beiden deaktivierten Benzylalkohole **203** und **200f** mit elektronenziehenden Brom-Substituenten führten nicht zu den gewünschten Produkten (Einträge 6 und 7). Durch beide Brom-Substituenten in **203** wurde die Aktivierung der Hydroxygruppe soweit herabgesetzt, dass bei 40 °C keine Umsetzung stattfand. Erst durch eine Erhöhung der Temperatur auf 80 °C fand eine Reaktion statt, die neben den Oligomerisierungsprodukten lediglich das konkurrierende Eliminierungsprodukt **207** lieferte.

Tabelle 27 Reaktion mit unterschiedlichen Substituenten am Phenylrest des Benzylalkohols.

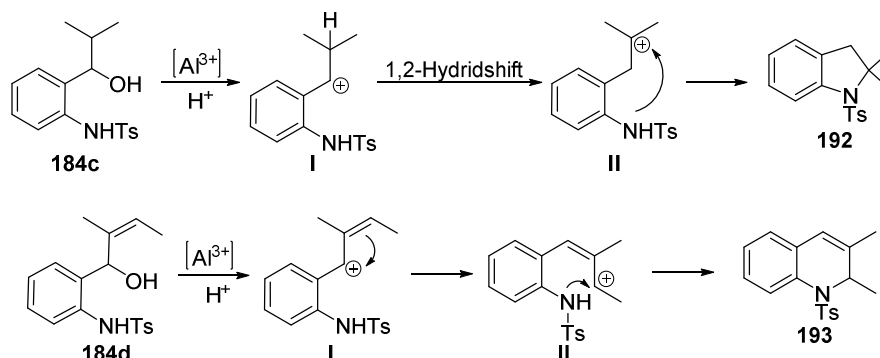
Eintrag ^a	Alkohol	Produkt	Ausbeute ^b [%]
1	 200d	 205d	85
2	 200e	 205e	82

3	 <chem>COc1cc(OC)c(NHTs)cc1C(C)O</chem> 200a	 <chem>COc1cc(OC)c(NHTs)cc1C=C</chem> 206	-
4	 <chem>COc1ccc(NHTs)cc1C(C)O</chem> 200b	-	-
5	 <chem>COc1ccc(NHTs)cc1C(C)O</chem> 200c	-	-
6 ^c	 <chem>BrC1=CC(=C(C=C1)C(C)O)NHTs</chem> 203	 <chem>BrC1=CC(=C(C=C1)C=C)NHTs</chem> 207	-
7	 <chem>BrC1=CC(=C(C=C1)C(C)O)NHTs</chem> 200f	-	-

^a Alkohol **200** (0.30 mmol), Alkin **185** (0.36 mmol), DCE (1.5 mL); ^b Ausbeute an isoliertem Produkt; ^c Reaktion bei 80 °C.

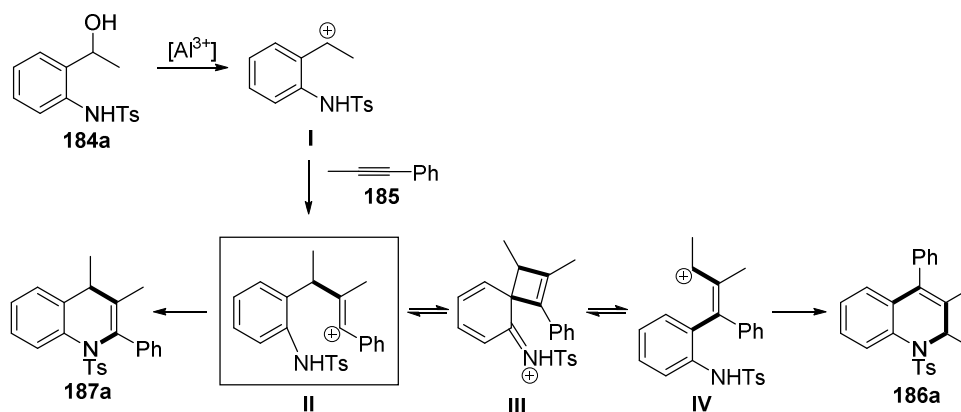
8.5 Mechanistische Betrachtungen

Für die beiden Substrate **184c** und **184d** wurde statt der intermolekularen Reaktion mit 1-Phenyl-1-propin (**185**) eine intramolekulare Cyclisierungsreaktion beobachtet. Ein möglicher Mechanismus für die beiden Produkte ist in Schema 114 dargestellt. Beim Substrat **184c** führt die Aktivierung des Alkohols zu dem sekundären Carbokation **I**, welches durch einen 1,2-Hydridshift in das tertiäre Kation **II** übergeht. Der Angriff des Amins führt zu dem 2,3-Dihydroindolin **192**. Das 1,2-Dihydrochinolinderivat **193** könnte durch eine Umlagerung des Allylkations **I** und einer anschließenden Cyclisierung entstanden sein.



Schema 114 Mögliche Mechanismen zur Bildung von **192** und **193**.

Für die redoxneutrale Aluminium-katalysierte C-C-Aktivierung wurde zunächst folgender Mechanismus angenommen (Schema 115): Eine Aktivierung des Benzylalkohols **184a** durch die Lewis-Säure führt zum Benzykation **I**, welches durch den nukleophilen Angriff der Dreifachbindung in das reaktive Vinylkation **II** überführt wird. Hierbei könnte durch einen 1,3-Arylshift ein Allylkation **IV** erzeugt werden, welches nukleophil vom Stickstoff abgefangen wird. Der 1,3-Shift würde dabei über eine *ipso*-FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion mit anschließender Rearomatisierung erfolgen. Die Bildung von **187a** kann durch den nukleophilen Angriff des Stickstoffs auf das Vinylkation **II** erklärt werden.



Schema 115 Erster mechanistischer Vorschlag zur Aluminium-katalysierten C-C-Aktivierung.

Um einen tieferen Einblick in den Ursprung der Selektivität zu gewinnen, wurden im Arbeitskreis DFT-Berechnungen für die einzelnen Schritte durchgeführt, mit dem Ergebnis, dass der Unterschied in den Energien für beide Produkte minimal ist, sodass die Selektivität der Reaktion nicht auf diesem Weg erklärt werden kann.

Um ein besseres Verständnis für die einzelnen Reaktionsschritte zu erlangen, wurde die Modellreaktion in Abhängigkeit von der Reaktionszeit untersucht (Diagramm 1). Dazu wurde die Reaktion nach jeweils 45 min, 5 h, 9 h und 12 h abgebrochen. Nach 45 min wurden neben

der geringen Menge an Produkt zwei Zwischenprodukte **208** und **209** beobachtet, die mit Hilfe einer semi-präparativen HPLC isoliert und anschließend identifiziert werden konnten. Wie aus dem Diagramm 1 zu entnehmen ist, sinkt der prozentuale Stoffmengenanteil des Edukts, während sich die Zwischenprodukte **208** und **209** sehr rasch bilden. Dieser Befund deutet darauf hin, dass das durch Lewis-Säure-generierte Carbokation **I** zum einen vom Sauerstoff eines weiteren Moleküls **184a** angegriffen wird und zum anderen vom Stickstoff. Dabei wird bevorzugt der Ether **208** gebildet, was vermutlich auf die geringe Nukleophilie des Stickstoffs durch die elektronenziehende Eigenschaften der Tosylschutzgruppe zurückzuführen ist.

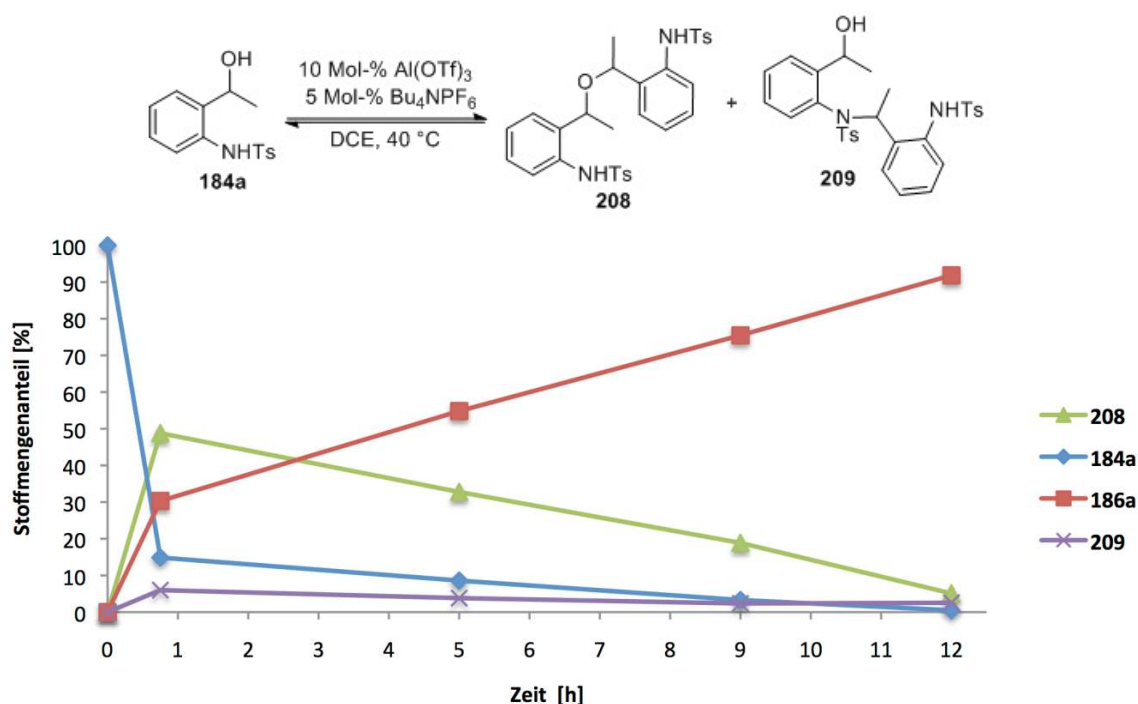
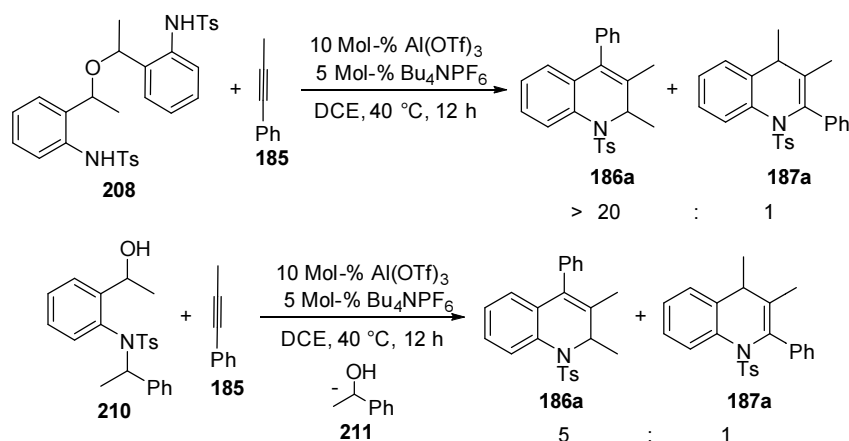


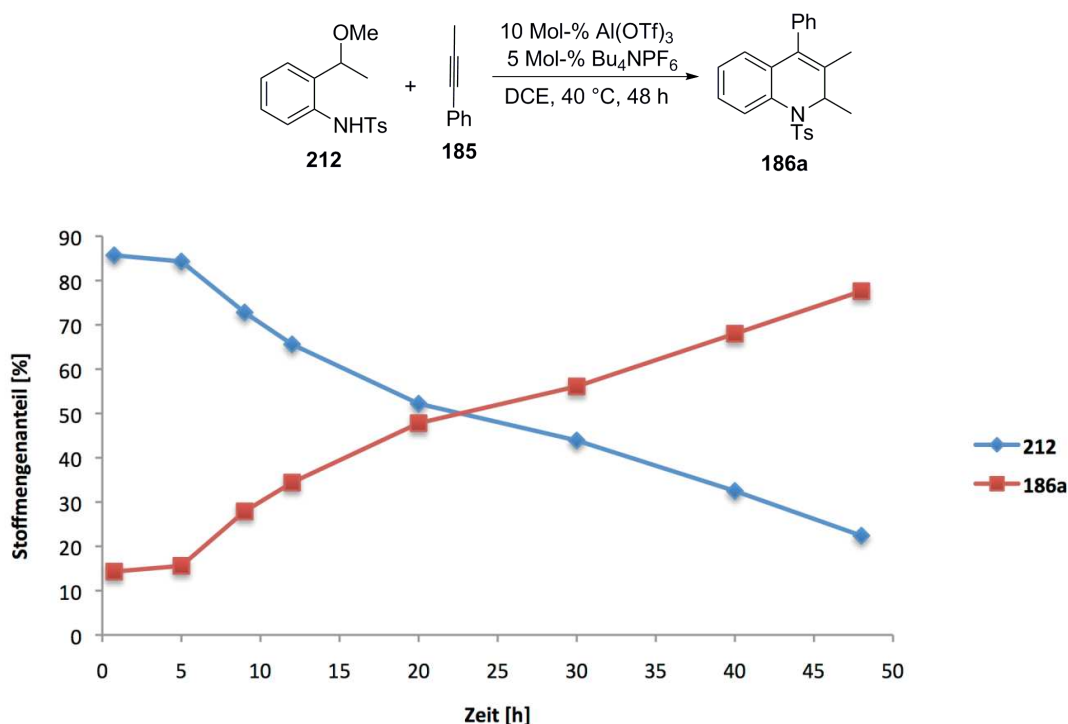
Diagramm 1 Zeitexperiment zur Isolierung möglicher Zwischenprodukte.

Um den Einfluss der beiden Zwischenprodukte auf den weiteren Reaktionsverlauf zu untersuchen, wurden diese in Anwesenheit von 1-Phenyl-1-propin (**185**) nochmals den Reaktionsbedingungen unterworfen (Schema 116). Im Fall von **209** wurde ein repräsentatives Substrat **210** hergestellt, da die Menge an isoliertem Alkohol **209** für die Untersuchung nicht ausreichte. Das Ergebnis dieser Untersuchung zeigt, dass die Reaktion mit Ether **208** mit einer hohen Selektivität und ohne Equilibrierung zum Produkt **186a** führt, wenn auch mit einer deutlich längeren Reaktionszeit.



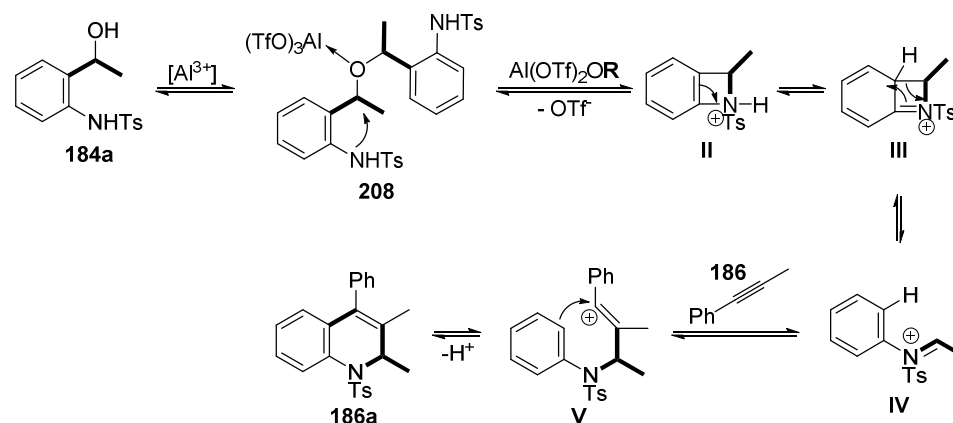
Schema 116 Kontrollexperimente I.

Um dieses Ergebnis zu stützen, wurde ein weiteres Kontrollexperiment mit Methylether **212** unter den gleichen Reaktionsbedingungen durchgeführt. Hierbei wurde der Reaktionsverlauf durch zeitaufgelöste NMR-Spektroskopie untersucht. Es zeigte sich, dass die Umsetzung zu **186a** erheblich langsamer verlief, und das Zwischenprodukt **209** nicht beobachtet wurde (Diagramm 2).

Diagramm 2 Zeitabhängige Untersuchung der Reaktion von Methylether **212** mit 1-Phenyl-1-propin (**185**).

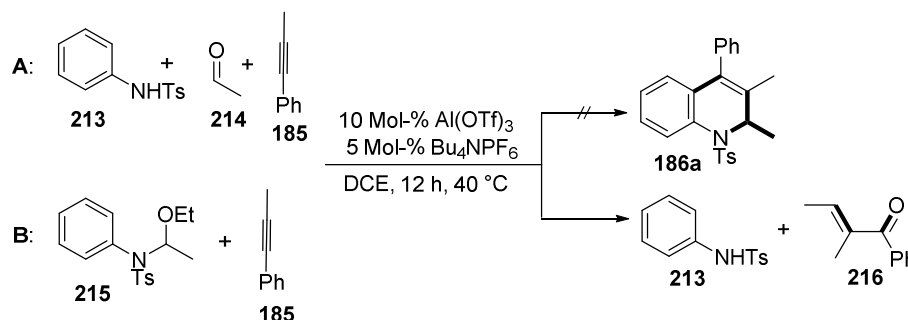
Beim Substrat **210** wurde anhand der NMR-Spektren die Bildung von Phenylethanol **211** nachgewiesen, was auf einen Zerfall des Amins **209** zu **184a** hindeutet. Demzufolge könnte die Selektivität von **186a** über **209** mit der steigenden Rate von **208** über die Zeit erklärt werden.

Eine weitere denkbare Erklärung für die Bildung von **186a** ist in Schema 117 dargestellt. Wie schon erwähnt, wird davon ausgegangen, dass der Ionisierungsschritt des Benzylalkohols **184a** die Bildung des Ethers **208** zur Folge hat. In diesem Equilibrium erfolgt die Ionisierung von **184a** schneller als die Reionisierung des Ethers. Es wäre denkbar, dass die Ionisierung des Ethers durch einen energetisch günstigeren Prozess favorisiert wird, wie etwa der nukleophile Angriff des Stickstoffs, welcher zur Ausbildung eines Azetidiniumkations **II** führen könnte. Dieses könnte durch einen 1,3-Hydridshift und nachfolgender Retro-FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion in das Iminium-Kation **IV** überführt werden, welches dann ähnlich der POVAROV-Reaktion⁷³ vom Alkin unter Ausbildung des Vinylkations **V** angegriffen wird und durch abschließende FRIEDEL-CRAFTS-artige Reaktion das gewünschte Produkt **186a** liefern würde.



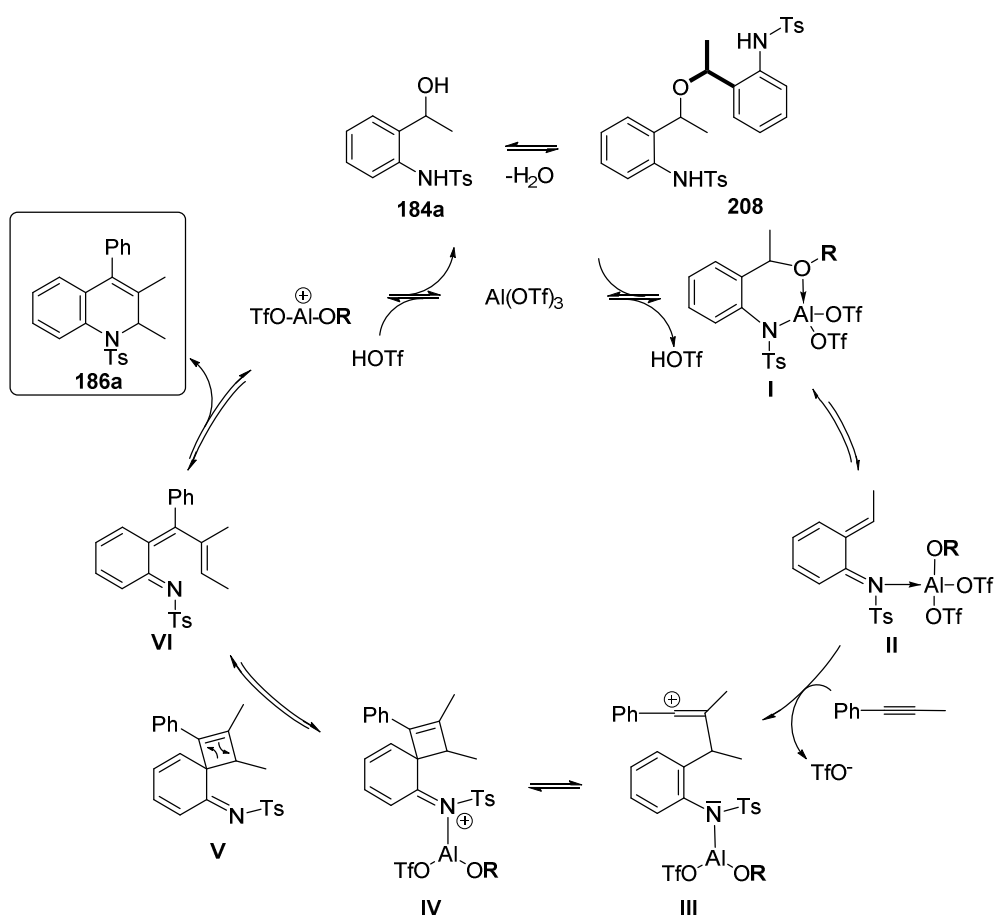
Schema 117 Reaktionsverlauf über eine *ipso*-FRIEDEL-CRAFTS-artige Reaktion.

Um diese Annahme zu überprüfen, wurden zwei Kontrollexperimente durchgeführt (Schema 118). Das Ergebnis zeigt, dass die Reaktion **A** sowie die von FU durchgeführte Reaktion **B** ausschließlich das α,β -ungesättigte Keton **216** liefern, statt das Produkt **186a**. Die Bildung von **216** lässt sich auf eine literaturbekannte Lewis-Säure-aktivierte Kupplung zwischen Aldehyd und Dreifachbindung erklären.⁷⁴



Schema 118 Kontrollexperimente II.

Aus den gewonnenen Informationen aller durchgeführten Experimente wird ein neuer Mechanismus postuliert (Schema 119): Die Ionisierung des Benzylalkohols führt bevorzugt zum Ether **208**, was den Ursprung der Selektivität festlegt. Im weiteren Reaktionsverlauf könnte durch die Koordination der Lewis-Säure an den Stickstoff und der nachfolgenden Etherabspaltung über einen sechsgliedrigen Übergangszustand ein α,β -ungesättigtes Imin **II** generiert werden. Dieses reagiert mit 1-Phenyl-1-propin zum Vinylkation **III**. Ein nachfolgender nukleophiler Angriff des Stickstoffs auf das Vinylkation ist eher unwahrscheinlich, da aufgrund der Al-N-Bindung sowie der Tosylgruppe die Nukleophilie des Stickstoffs so weit herabgesetzt wird, dass eine *ipso*-FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion bevorzugt stattfindet. Nach Abspaltung der Lewis-Säure wird **V** durch [2+2]-Cycloreversion in die Enamin-Spezies **VI** überführt, die in einem elektrocyclischen Ringschluss zum Produkt **186a** reagieren könnte.



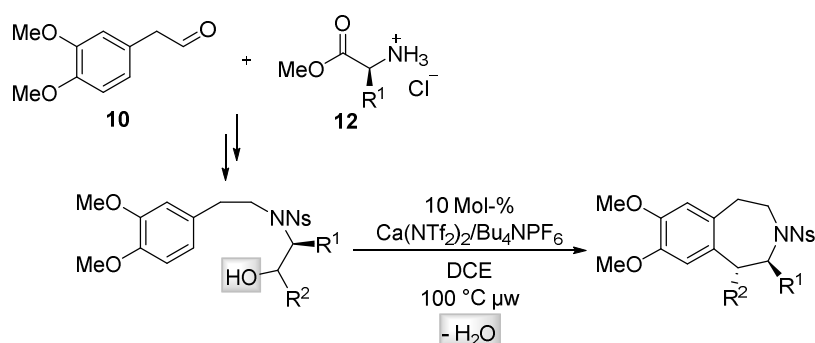
Schema 119 Postulierter Mechanismus einer Aluminium-katalysierten C-C-Funktionalisierung.

8.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde in Zusammenarbeit mit FU die erste übergangsmetallfreie redoxneutrale C-C-Aktivierung zur Synthese von 1,2-Dihydrochinolinderivaten entwickelt. Anfängliche Calcium-katalysierte Umsetzung von tosylierten Aminobenzylalkohol **184a** mit 1-Phenyl-1-propin lieferte neben dem gewünschten 1,2-Dihydrochinolin-Derivat **186a** auch das 1,4-Dihydrochinolin-Derivat **187a** als Nebenprodukt in einer mäßigen Selektivität und Ausbeute. Daraufhin wurden Untersuchungen zum Einfluss der Schutzgruppen auf die Selektivität der Reaktion unternommen. Es zeigte sich, dass mit einer Mesylschutzgruppe in Nitromethan die Selektivität zu Gunsten des gewünschten Produkts enorm steigern ließ, allerdings verlief die Reaktion mit einer mäßigen Ausbeute. Das beste Ergebnis wurde erst mit einem Wechsel des Katalysatorsystems sowie der Beibehaltung der Tosylschutzgruppe erzielt. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen mit $\text{Al}(\text{OTf})_3/\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ als Katalysatorsystem zeigte sich, dass alkylsubstituierte sowie allylsubstituierte Benzylalkohole für die Reaktion weniger gut geeignet sind. Des Weiteren stellte sich heraus, dass die Reaktion besonders empfindlich auf elektronenziehende und elektronenschiebende Substituenten am Phenylring der Benzylalkohole reagiert. Mit einer Methylgruppe am Aromaten wurde das gewünschte Produkt in einer sehr guten Ausbeute isoliert, wohingegen eine Methoxygruppe zu einer Oligomerisierungsreaktion führte. Elektronenziehende Gruppen erwiesen sich ebenfalls als problematisch. Durch umfangreiche Untersuchungen hinsichtlich des mechanistischen Verlaufs der Reaktion konnte festgestellt werden, dass sich die beobachtete Selektivität nicht auf das gebildete Benzylkation zurückführen lässt. Stattdessen bildet sich der Ether **208**, welcher als wichtiges Intermediat isoliert werden konnte. Im weiteren Reaktionsverlauf führt die Aktivierung dieses Ethers über mehrere Zwischenstufen zu dem gewünschten Produkt.

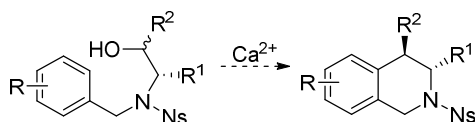
9 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Kapitel dieser Arbeit ist es gelungen, durch Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion als Schlüsselschritt einen variablen Zugang zu unterschiedlichen pharmakologisch hochinteressanten Benzazepinderivaten zu schaffen. Diese konnten, ausgehend von natürlichen Aminosäuren, in einer sechsstufigen Synthese zugänglich gemacht werden. Die Reaktion lieferte diastereoselektiv ausschließlich *trans*-konfigurierte Produkte in sehr guten Ausbeuten. Die Diastereoselektivität wird dabei durch die bereits vorhandene Chiralität gesteuert.



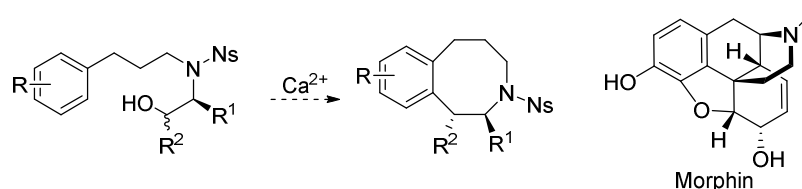
Schema 120 Synthese der Benzazepinderivate aus α -chiralen Aminosäuresalzen.

Die erhaltenen Benzazepine könnten über ihre freien Hydroxyfunktionen, welche z.B. durch Spaltung mit Bortribromid zugänglich wären, in weitere interessante Derivate überführt werden. Zudem wäre auch eine Funktionalisierung an den unterschiedlichen Resten R^1 und R^2 denkbar. Zusätzlich ließe sich die Synthesestrategie auch auf die Synthese pharmakologisch wertvoller Tetrahydroisochinoline erweitern (Schema 121).



Schema 121 Mögliche Calcium-katalysierte Synthese von Tetrahydroisochinolin.

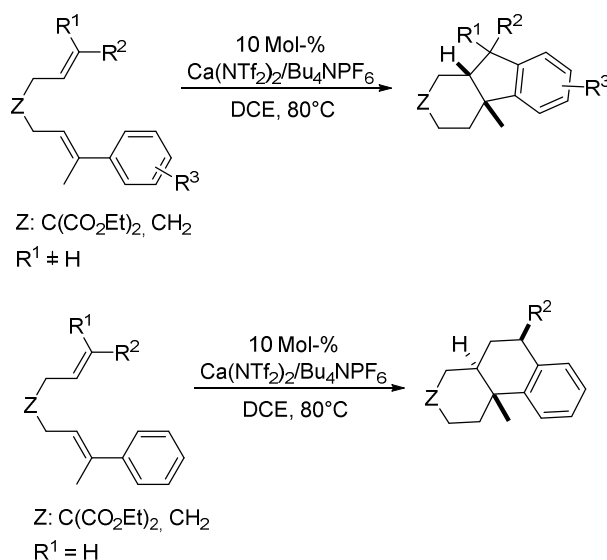
Denkbar wäre auch die Synthese des 8-gliedrigen Analogons, welcher aufgrund der Substruktur von Morphin in der Schmerztherapie eingesetzt werden könnte (Schema 122).



Schema 122 Mögliche Calcium-katalysierte Synthese von 3-Benzazocinderivaten.

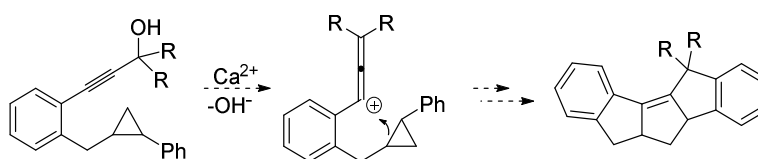
Erwähnenswert ist auch, dass durch das ungiftige Katalysatorsystem keine Kontamination eines potenziellen Wirkstoffs erfolgt, wie es bei Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen der Fall wäre, sodass dieses sogar im Produkt verbleiben könnte.

Die Anwendung einer diastereoselektiven FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion beschränkte sich nicht nur auf die Synthese der Benzazepine, sondern konnte auch in Cycloisomerisierungen von 1,6-Dienen erfolgreich eingesetzt werden (Schema 123). Neben der stereoselektiven Reaktion erlaubte das Calcium-Katalysatorsystem zudem einen Zugang zu Sechsringverbindungen, für die es in der Literatur nur wenige Beispiele gibt. So wurden zusammen mit den Ergebnissen von BEGOUIN phenylsubstituierte 1,6-Diene zu *cis*-anellierten Tricyclen über eine terminierende FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion umgesetzt. Für den Fall, dass R¹=H ist, verläuft die Cycloisomerisierung über sekundäre Carbokationen, welche nicht direkt über den Aromaten abgefangen werden, sondern wahrscheinlich eine hirsotropische Umlagerung durchlaufen. Diese Umsetzung bietet eine einfache und selektive Möglichkeit *trans*-anellierte carbocyclische Sechsringe mit drei Stereozentren aufzubauen. Die Vermutung, dass die Stereoselektivität durch den THORPE-INGOLD-Effekt beeinflusst wird, konnte durch Cycloisomerisierung von 1,6-Dienen ohne geminale Estergruppen widerlegt werden. Zusätzlich konnten auch phenolsubstituierte 1,6-Diene über eine nukleophile Addition der Phenolgruppe im terminierenden Schritt in tricyclische Verbindungen überführt werden. Im Gegensatz zu phenylsubstituierten 1,6-Dienen verlief die Cycloisomerisierung *trans*-selektiv.



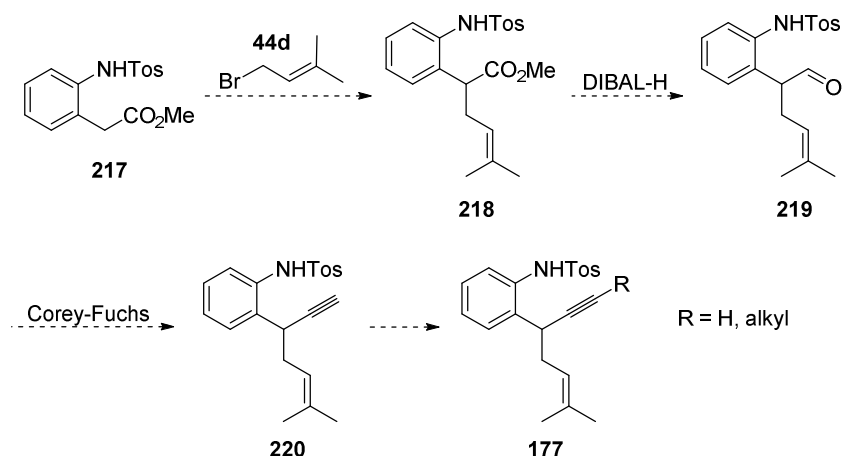
Schema 123 Cycloisomerisierung unterschiedlicher 1,6-Diene.

Im weiteren Projekt wurden erste Studien zu Calcium-katalysierten Cyclisierungsreaktionen von Cyclopropylcarbinolen und cyclopropylsubstituierten Alkinolen unternommen. In beiden Fällen wurden jedoch nicht die gewünschten Produkte erhalten. Stattdessen ergaben Cyclopropylcarbinole ausschließlich acyclische Produkte und das Cyclopropylalkinol das Produkt einer MEYER-SCHUSTER-Umlagerung. Dennoch sollten im Falle von Cyclopropylalkinolen weitere Untersuchungen vorgenommen werden. Durch Co-Additive wie MgSO_4 ließe sich der Wasserhaushalt der Reaktion beeinflussen, sodass die MEYER-SCHUSTER-Umlagerung unterdrückt werden könnte. Eine weitere Möglichkeit besteht in der Änderung des Rückgrats, durch welche die Ausrichtung der Orbitale des Cyclopropan zur reaktiven Spezies positiv beeinflusst und die Ringöffnung erleichtert werden könnte.



Schema 124 Mögliche Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung von Cyclopropylalkinolen.

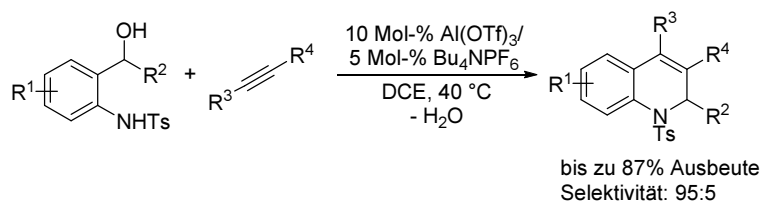
Untersuchungen zu einer *exo*-selektiven Calcium-katalysierten Kaskadenreaktion von 1,5-Eninen zeigten, dass eine Cyclisierung prinzipiell möglich ist und weitere Optimierungen der Reaktionsbedingungen vorgenommen werden müssten. Dafür sollte vor allem die Synthese der Substrate überdacht werden. Eine neue Synthesestrategie könnte wie folgt aussehen:



Schema 125 Alternative Synthese von 1,5-Eninen .

Im ersten Schritt wird am Aminoester **217** eine Seitenkette mittels α -Alkylierung eingeführt und die Estergruppe mit Diisobutylaluminiumhydrid zum Aldehyd **219** reduziert. Dieser würde im nächsten Schritt in einer COREY-FUCHS-Reaktion die benötigte Alkingruppe erhalten, welche weiter an der alkingruppe alkyliert werden kann.

Im letzten Projekt der Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit FU eine übergangsmetallfreie, redoxneutrale C-C-Aktivierung von *o*-Aminobenzylalkoholen mit Alkinen durch Aluminium-Katalyse entwickelt. Eine solche C-C-Abspaltungsreaktion ist bisher nicht literaturbekannt. Die Reaktion erfolgte mit sehr guten Ausbeuten und mit einer hohen Selektivität. DFT-Rechnungen sowie weitere Untersuchungen zum Mechanismus ließen Rückschlüsse auf den Ursprung der Selektivität zu.



Schema 126 Aluminium-katalysierte redoxneutrale C-C-Aktivierung.

Überdies wird ein Zugang zu verschiedenen, potentiell bioaktiven 1,2-Dihydrochinolin-Derivaten ermöglicht, was diese Methode besonders wertvoll macht.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Bemerkungen

Allgemeines

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden nach gängigen Schlenktechniken in ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Alle verwendeten Reagenzien wurden von Acros-Organics, Sigma-Aldrich, TCI Europe, abcr und Carbolution Chemicals erworben und in der Regel ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Lösungsmittel

Dichlormethan und 1,2-Dichlorethan wurden durch Säulenfiltration an basischem Aluminiumoxid getrocknet. Tetrahydrofuran wurde über Natrium mit Benzophenon als Indikator refluxiert und abdestilliert. Hexan und Ethylacetat wurden für säulenchromatographische Zwecke destillativ gereinigt. Absolutes *N,N*-Dimethylformamid wurde von der Firma Acros kommerziell erworben.

Chromatografie

Säulenchromatographische Reinigungen wurden mit Kieselgel 60 der Firma Merck unter leichtem Überdruck durchgeführt. Dünnschichtchromatografien wurden mit DC-Fertigfolien Alugra[®]Xtra SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey-Nagel durchgeführt. Zum Anfärben wurden Kaliumpermanganat-, Vanillin- sowie Cer-Tauchreagenzien verwendet. Für gaschromatografische Messungen wurde ein Agilent 6850 Network GC-System verwendet.

Analytik

Die ¹H-NMR- und ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Varian Mercury, Agilent VNMRS 400, Agilent VNMRS 600 aufgenommen. Als interner Standard wurde das Signal des Chloroforms verwendet. Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm und die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Für die Multiplizität der Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: b (breit), s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multiplett), dd (Dublett von Dubletts), dt (Dublett von Triplett). Für die eindeutige Zuordnung von Signalen sowie Konfigurationsbestimmungen wurden 2D-Spektren aufgenommen (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

Hochaufgelöste Massenspektren (HRMS) wurden mit dem Gerät Finnigan MAT 95 oder LTQ Orbitrap XL aufgenommen und die Massenspektren (MS) mit Finnigan SSQ 7000. Für die Aufnahme der IR-Spektren wurde Perkin-Elmer 1760 series FT-IR verwendet. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Die Reaktionen unter Mikrowellen-Bedingungen wurden mit dem Gerät CEM Discover durchgeführt. Die Drehwerte $[\alpha]$ wurden mit dem Polarimeter Perkin-Elmer P241 in einer 1 cm Glasküvette bestimmt.

10.2 Synthesevorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1: Veresterung von Aminosäuren

Die entsprechende L-Aminosäure (1.00 Äquiv.) wird in Methanol (0.30 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Thionylchlorid (2.00 Äquiv.) langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wird 2 h unter Rückfluss erhitzt und das Methanol anschließend unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wird aus Diethylether/Methanol umkristallisiert.⁷⁵

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2: Reduktive Aminierung

Aldehyd **10** (1.00 Äquiv.) wird in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur nacheinander mit dem entsprechenden L-Aminosäuremethylesterhydrochlorid (1.00 Äquiv.) und Natriumcyanoborhydrid (1.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3: N-Nosylierung von Aminen

Das entsprechende Amin (1.00 Äquiv.) wird in Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit *p*-Nosylchlorid (5.00 Äquiv.) und DMAP (20 Mol-%) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1M HCl-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4: Reduktion der Estergruppe zu Aldehyd mit DIBAL-H

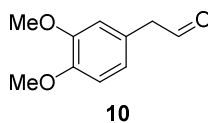
Der entsprechende *N*-geschützte Aminosäureester (1.00 Äquiv.) wird in Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Es wird Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 1.20 Äquiv.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Methanol und gesättigter wässriger Zitronensäurelösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 5: GRIGNARD-Reaktion

Es werden Lithiumchlorid (1.00 Äquiv.) und Zinkchlorid (fest, 1.00 Äquiv.) im Vakuum getrocknet und in Tetrahydrofuran (0.2 M) gelöst. Zu dem Reaktionsgemisch wird das entsprechende Grignard-Reagenz (1 M in Tetrahydrofuran, 3.00 Äquiv.) zugegeben und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit Aldehyd (1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (0.35 M) versetzt und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung, wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

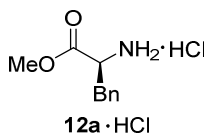
Allgemeine Arbeitsvorschrift 6: Calcium-katalysierte FRIEDEL-CRAFTS Reaktion

Der entsprechende Alkohol (1.00 Äquiv.) wird in 1,2-Dichlorethan (1.0 mL) gelöst. Es werden nacheinander $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (10 Mol-%) und Bu_4NPF_6 (10 Mol-%) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wird unter Mikrowellenbedingungen 15 min bei $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mit Hilfe einer präparativen HPLC gereinigt.

(3,4-Dimethoxyphenyl)acetaldehyd (10)

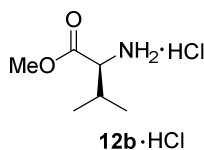
Es werden 500 mg Alkohol **9** (2.75 mmol) in 20.0 mL Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Portionsweise werden 1.75 g Dess-Martin-Periodinan (4.12 mmol, 1.50 Äquiv.) zugegeben und die Lösung 2 h gerührt. Danach wird mit 10 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan dreimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL *n*-Hexan/Diethylether (1:1 v/v) aufgenommen, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Aldehyd **10** (470 mg, 2.61 mmol, 95%) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt.⁷⁶

R_f 0.40 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 9.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H, CHO), 6.84-6.64 (m, 3H, Aryl-H), 3.83 (s, 6H, OCH₃), 3.58 (d, J = 2.4 Hz, 2H, CH₂CHO); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 199.3, 149.1, 148.2, 124.0, 121.7, 112.5, 111.5, 55.7, 49.9.

L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid (12a·HCl)

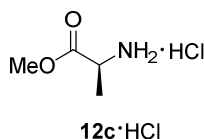
Nach AAV 1 werden 2.00 g L-Phenylalanin **11a** (12.1 mmol) in 40.0 mL Methanol mit 1.53 mL Thionylchlorid (24.2 mmol) umgesetzt. Es werden 2.50 g (11.5 mmol, 95%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

$[\alpha]_{20}^D = +32.5$ (c 2.0, MeOH); **¹H-NMR** (400 MHz, CD₃OD): δ 7.26-7.39 (m, 5 H, Aryl-H), 4.33 (dd, J = 7.2, 6.3 Hz, 1H, CHNH₂), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.27 (dd, J = 14.3, 6.2 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 3.19 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H, Benzyl-CH₂); **¹³C-NMR** (100 MHz, CD₃OD): δ 170.5, 135.5, 133.4, 130.7, 129.0, 55.4, 53.9, 37.4.

L-Valinmethylesterhydrochlorid (12b·HCl)

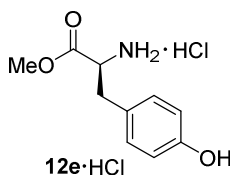
Nach AAV 1 werden 2.00 g L-Valin **11b** (17.1 mmol) in 57.0 mL Methanol mit 1.53 mL Thionylchlorid (34.2 mmol) umgesetzt. Es werden 2.72 g (16.2 mmol, 95%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

$[\alpha]_{20}^D = +24.0$ (*c* 1.0, MeOH); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.90 (s br, 3H, NH₃), 3.93 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, C(O)CHN), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.46 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.16 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, CH₃), 1.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 58.8, 53.0, 30.0, 18.6, 18.3.

L-Alaninmethylesterhydrochlorid (12c·HCl)

Nach AAV 1 werden 2.00 g L-Alanin **11c** (22.4 mmol) in 70.0 mL Methanol mit 3.40 mL Thionylchlorid (44.9 mmol) umgesetzt. Es werden 3.07 g (22.1 mmol, 98%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

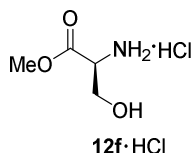
$[\alpha]_{20}^D = +5.2$ (*c* 2.0, MeOH); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (br s, 3H, NH₃), 4.32-4.26 (m, 1H, C(O)CHN), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 53.2, 49.3, 16.0.

L-Tyrosinmethylesterhydrochlorid (12e·HCl)

Nach AAV 1 werden 2.00 g L-Tyrosin **11e** (11.0 mmol) in 37.0 mL Methanol mit 1.60 mL Thionylchlorid (22.1 mmol) umgesetzt. Es werden 2.51 g (10.9 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

$[\alpha]_{20}^D = +26.0$ ($c = 1.0$, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CD_3OD): δ 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 4.25 (dd, $J = 7.2, 6.1$ Hz, 1H, NCHC(O)), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.17 (dd, $J = 14.5, 6.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.09 (dd, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CD_3OD): δ 170.3, 158.2, 131.3, 125.4, 116.7, 55.2, 53.3, 36.4.

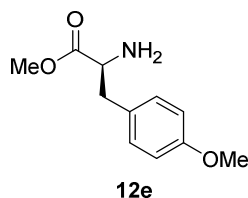
L-Serinmethylesterhydrochlorid (**12f**·HCl)



Nach AAV 1 werden 2.00 g L-Serin **11f** (19.0 mmol) in 63.0 mL Methanol mit 2.79 mL Thionylchlorid (48.1 mmol) umgesetzt. Es werden 2.93 g (18.8 mmol, 99%) eines farblosen Feststoffs erhalten.

$[\alpha]_{20}^D = +3.6$ (c 0.8, MeOH); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CD_3OD): δ 4.84 (br s, 3H, NH_3), 4.13 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, NCHC(O)), 3.99 (dd, $J = 11.9, 4.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.92 (dd, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H, CH_2), 3.84 (s, 3H, OCH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CD_3OD): δ 159.4, 50.8, 46.2, 43.8.

Methyl-(S)-O-methyltyrosin (**12e**)

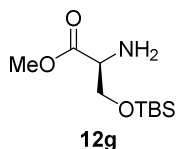


Eine Lösung von 1.00 g L-Tyrosinmethylesterhydrochlorid (4.32 mmol) in 20.0 mL Ethanol wird bei Raumtemperatur mit 3.60 g Natriumhydrogencarbonat (43.2 mmol, 10.0 Äquiv.) und 1.07 mL Di-*tert*-butyldicarbonat (4.75 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 12 h gerührt. Der Rückstand wird abfiltriert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 1.38 g Produkt erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wird. Zu einer Lösung von 1.38 g des geschützten L-Tyrosinesters in 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid werden nacheinander 1.97 g Kaliumcarbonat (14.2 mmol, 3.00 Äquiv.) und 0.32 mL Methyljodid (5.21 mmol, 1.10 Äquiv.) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan fünfmal extrahiert. Nach

Trocknen über Natriumsulfat, wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 10 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 4.30 mL Trifluoressigsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert. Nach Extraktion mit Dichlormethan wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1 → Dichlormethan/Ethylacetat 1:1). Es werden 600 mg des Produkts **12e** (2.87 mmol, 66%) als farbloses Öl erhalten.⁷⁷

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +10$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.68 (dd, $J = 7.8, 5.3$ Hz, 1H, C(O)CHN), 3.01 (dd, $J = 13.6, 5.2$ Hz, 1H, CH_2Ar), 2.81 (dd, $J = 13.7, 7.7$ Hz, 1H, CH_2Ar); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 158.4, 130.2, 129.1, 113.9, 55.9, 55.2, 51.9, 40.1; ***m/z* (EI)** (%): 209 (27, $[\text{M}]^+$), 150 (21), 121 (100, $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1730, 1605, 1510, 1461, 1232, 1021, 900, 815, 751, 666 \text{ cm}^{-1}$.

***O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-L-serinmethylester (**12g**)**

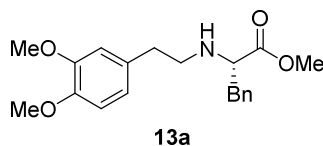


Es werden 200 mg L-Serinmethylesterhydrochlorid (1.29 mmol) in 10.0 mL Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 350 mg Imidazol (5.14 mmol, 4.00 Äquiv.) und 390 mg *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (2.58 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 5 mL Wasser hydrolysiert. Es wird fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert 277 mg Produkt **12g** (1.19 mmol, 92%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +6.9$ ($c = 2.0$, CHCl_3); R_f 0.64 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 3.89 (dd, $J = 9.7, 4.5$ Hz, 1H, CH_2), 3.79 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, NCHC(O)), 0.85 (s, 9H, TBS- CH_3), 0.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, TBS- CH_3); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 65.3, 56.5, 51.9, 25.7, 18.2, -5.5, -5.7; ***m/z* (EI)** (%): 176 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Si}]^+$), 118 (64), 115 (53), 57 (19); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3380$,

2950, 2882, 1745, 1657, 1588, 1489, 1445, 1322, 1361, 1273, 1226, 1143, 1152, 1011, 935, 838, 778 cm^{-1} .

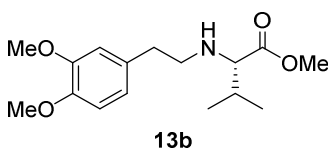
(S)-N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)phenylalaninmethylester (13a)



Nach AAV 2 werden 115 mg Aldehyd **10** (0.639 mmol) in 5.0 mL Methanol mit 138 mg L-Phenylalaninmethylesterhydrochlorid **12a**·HCl (0.639 mmol) und 40 mg Natriumcyanoborhydrid (0.639 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (1:1 *n*-Hexan/Ethylacetat) werden 125 mg Produkt **13a** (0.361 mmol, 58%) als schwach gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -24.3$ ($c = 1.04$, CHCl_3); R_f 0.33 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.20 (m, 3H, Aryl-H), 7.14-7.11 (m, 2H, Aryl-H), 6.77-6.74 (m, 1H, Aryl-H), 6.69-6.65 (m, 2H, Aryl-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, HNCHBn), 2.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, Benzyl- CH_2), 2.88-2.67 (m, 4H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 174.8, 148.8, 147.4, 137.1, 132.1, 129.0, 128.4, 126.7, 120.5, 111.9, 111.2, 63.1, 55.9, 55.8, 51.6, 49.5, 39.6, 35.9; **m/z (EI)** (%): 344 (10) $[\text{M}]^+$, 284.2 (15), 252.2 (60), 192.2 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$), 165.1 (25); **HMRS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 343.1778, gefunden: 343.1779; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2918, 2849, 1735, 1514, 1462, 1264, 1140, 1028, 701 \text{ cm}^{-1}$.

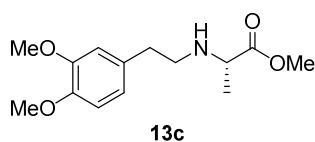
(S)-N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)valinmethylester (13b)



Nach AAV 2 werden 500 mg Aldehyd **10** (2.78 mmol) in 10.0 mL Methanol mit 464 mg L-Valinmethylesterhydrochlorid **12b**·HCl (2.78 mmol) und 174 mg Natriumcyanoborhydrid (2.78 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 580 mg Produkt **13b** (1.96 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

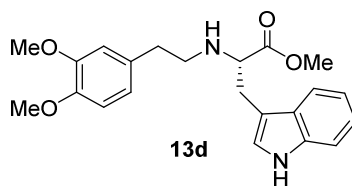
$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10.2$ ($c = 0.98$, CHCl_3); R_f 0.25 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 6.82-6.73 (m, 3H, Aryl-H), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.70 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.02 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, RNCHCO), 2.88-2.63 (m, 4H, ArCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.90 (dq, $J = 13.4$, 6.7 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 148.8, 147.4, 132.5, 120.5, 112.0, 111.2, 67.5, 55.9, 55.8, 51.4, 50.1, 36.1, 31.6, 19.1, 18.9; **m/z (EI)** (%): 295 (17, $[\text{M}]^+$), 236 (18), 165 (20), 144 (100, $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 296.1856, gefunden: 296.1856; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1732, 1590, 1515, 1462, 1383, 1262, 1239, 1149, 1029, 851, 807, 759\text{ cm}^{-1}$.

(S)-N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)alaninmethylester (13c)



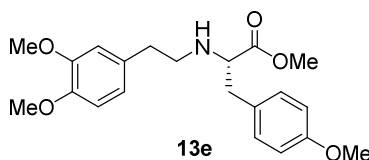
Nach AAV 2 werden 500 mg Aldehyd **10** (2.78 mmol) in 10.0 mL Methanol mit 387 mg L-Alaninmethylesterhydrochlorid **12c**·HCl (2.78 mmol) und 174 mg Natriumcyanoborhydrid (2.78 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (Dichlormethan/Methanol 99:1) werden 524 mg Produkt **13c** (1.96 mmol, 71%) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -15.1$ ($c = 0.99$, CHCl_3); R_f 0.19 (*n*-Hex/EtOAc 1:1); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 6.79-6.72 (m, 3H, Aryl-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.36 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H, NCHCH_3), 2.86-2.68 (m, 4H, ArCH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.27 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 175.9, 148.8, 147.4, 132.1, 120.4, 111.8, 111.2, 56.5, 55.8, 55.7, 51.7, 49.2, 36.0, 18.9; **m/z (EI)** (%): 165 (13), 151 (99), 116 (100, $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 268.1543, gefunden: 268.1543; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1733, 1592, 1512, 1453, 1246, 1146, 1027, 850, 805, 759\text{ cm}^{-1}$.

(S)-N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)tryptophanmethylester (13d)

Nach AAV 2 werden 860 mg Aldehyd **10** (4.78 mmol) in 30.0 mL Methanol mit 1.22 g L-Tryptophanmethylesterhydrochlorid **12d**·HCl (4.78 mmol) und 300 mg Natriumcyanoborhydrid (4.78 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (Dichlormethan/Methanol 99:1) werden 1.60 g Produkt **13d** (4.19 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

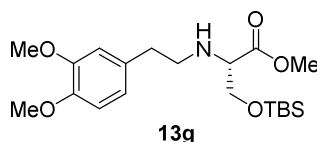
$[\alpha]_D^{23} = +5.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); R_f 0.13 (1:1 n -Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s br, 1H, NH), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.11 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.63-6.61 (m, 2H, Aryl-H), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.67-3.66 (m, 1H, $\text{NCHCO}_2\text{CH}_3$), 3.64 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.19 (dd, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 3.09 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.94-2.88 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.73-2.68 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 174.9, 148.6, 147.2, 136.1, 131.9, 127.2, 122.9, 122.0, 120.5, 119.3, 118.5, 111.7, 111.2, 111.1, 110.7, 62.0, 55.8, 55.7, 51.8, 49.5, 35.6, 29.0; **m/z (EI) (%)**: 252 (19), 231 (24), 151 (14), 130 (100, $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 383.1965, gefunden: 383.1966; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3367, 2941, 1732, 1591, 1513, 1456, 1343, 1258, 1233, 1141, 1024, 913, 807, 739\text{ cm}^{-1}$.

(S)-2-Methyl-((3,4-dimethoxyphenethyl)amin)-3-(4-methoxyphenyl)propanoat (13e)

Nach AAV 2 werden 500 mg Aldehyd **10** (2.78 mmol) in 10.0 mL Methanol mit 580 mg (S)-Methyl-2-amino-3-(4-methoxyphenyl)propanoat **12e** (2.78 mmol) und 174 mg Natriumcyanoborhydrid (2.78 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (n -Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 745 mg Produkt **13e** (2.00 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

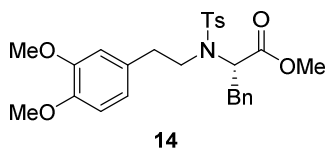
$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -9.00$ ($c = 1.02$, CHCl_3); R_f 0.27 (1:1 n -Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.79-6.77 (m, 2H, Aryl-H), 6.75-6.74 (m, 1H, Aryl-H), 6.68-6.66 (m, 2H, Aryl-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.64 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, NCHBn), 2.92-2.89 (m, 1H, Benzyl-CH_2), 2.89-2.85 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.83-2.80 (m, 1H, Benzyl-CH_2), 2.76-2.69 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 174.5, 158.4, 148.8, 147.4, 131.8, 130.9, 130.0, 120.5, 113.8, 111.8, 111.2, 63.1, 55.8, 55.8, 55.2, 51.7, 38.7, 38.4, 35.6; **m/z (EI)** (%): 374 (98, $[\text{M}]^{+}$), 314 (16), 252 (100, $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4]^{+}$), 222 (67), 192 (80), 165 (39), 151 (32), 121 (44); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2939, 1734, 1608, 1590, 1512, 1459, 1241, 1141, 1027, 811, 762\text{ cm}^{-1}$.

***O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-(*S*)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)serinmethylester (**13g**)**



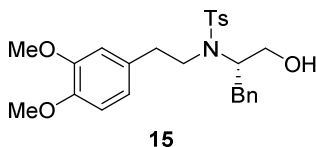
Nach AAV 2 werden 40.0 mg Aldehyd **10** (0.222 mmol) in 10.0 mL Methanol mit 51.8 mg *O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-L-serinmethylester **12g** (0.222 mmol) und 14.1 mg Natriumcyanoborhydrid (0.222 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (n -Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 51.1 mg Produkt **13g** (0.129 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.46 (1:1 n -Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 6.79-6.75 (m, 3H, Aryl-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83-3.80 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.70 (s, 3H, Ester- CH_3), 3.41 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, NCHC(O)), 2.98-2.92 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.82-2.75 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2CH_2), 0.81 (s, 9H, TBS- CH_3), -0.01 (d, $J = 4.2$ Hz, 6H, TBS- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 148.8, 147.4, 131.9, 120.5, 111.9, 111.2, 64.0, 63.1, 55.8, 55.7, 51.8, 49.3, 41.1, 35.8, 25.6, -5.6 , -5.7 ; **m/z (EI)** (%): 340 (21), 266 (36), 137 (100, $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^{+}$); **HRMS** ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NO}_5$, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) berechnet: 397.2286, gefunden: 397.2284; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2963, 1712, 1598, 1505, 1459, 1327, 1251, 1189, 1076, 1034, 906, 811, 715\text{ cm}^{-1}$.

(S)-[N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-tosylamin]phenylalaninmethylester (14)

Es werden 50.0 mg Ester **13a** (0.146 mmol) in 3.0 mL Pyridin gelöst und nacheinander 83.3 mg Tosylchlorid (0.437 mmol, 3.00 Äquiv.) und eine katalytische Menge an DMAP (0.007 mmol, 5 Mol-%) hinzugefügt. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Danach wird mit 1 M HCl (3 mL) gewaschen, die Phasen getrennt, und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1). Es werden 42.1 mg des tosylierten Amins **14** (0.0847 mmol, 58%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.45 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 7.23-7.11 (m, 7H, Aryl-H), 6.77-6.66 (m, 3H, Aryl-H), 4.75 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H, NCHBn), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.42 (s, 3H, Ester-CH₃), 3.40-3.29 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.22 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.84 (dd, J = 13.8, 6.7 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.81-2.71 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 170.9, 148.9, 147.6, 143.4, 136.8, 136.3, 131.2, 129.4, 129.0, 128.6, 127.4, 126.9, 120.7, 112.1, 111.3, 60.8, 55.9, 51.9, 47.6, 36.8, 36.7, 21.5; ***m/z* (EI)** (%): 346 (18), 155 (24), 151 (100, [C₉H₁₁O₂]⁺), 91 (73); **HRMS** (C₂₇H₃₁O₆NNaS, [M+Na]⁺) berechnet: 520.1764, gefunden: 520.1750; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2946, 1740, 1595, 1511, 1451, 1336, 1253, 1148, 1093, 1023, 915, 812, 729 cm⁻¹.

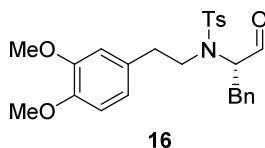
2-[N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-tosylamin]-3-phenylpropan-1-ol (15)

Zu einer Suspension aus 11.1 mg Lithiumaluminiumhydrid (0.299 mmol, 2.00 Äquiv) in 3.0 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 70.0 mg Ester **14** (0.145 mmol, 1.00 Äquiv.) in 2.0 mL Tetrahydrofuran langsam getropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 1 mL Wasser hydrolysiert. Die Lösung wird mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und der gebildete Feststoff abfiltriert. Die organische Phase wird

über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 60.1 mg Alkohol **15** (0.128 mmol, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.24 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.29-7.22 (m, 5H, Aryl-H), 7.04-7.00 (m, 2H, Aryl-H), 6.86-6.78 (m, 3H, Aryl-H), 4.07-3.98 (m, 1H, *NCHBn*), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.63-3.59 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.55-3.49 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.46-3.36 (m, 1H, CHCH_2OH), 3.05-2.95 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 2.74 (dd, $J = 13.5, 9.3$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.62 (dd, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.43 (s, 3H, Ts- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 149.0, 147.8, 143.4, 137.5, 131.3, 129.7, 128.9, 128.6, 127.2, 126.6, 120.7, 112.1, 111.3, 62.5, 61.9, 55.9, 46.8, 37.4, 36.1, 21.5; m/z (EI) (%): 469 (19, $[\text{M}]^+$), 318 (76), 165 (28), 155 (42), 151 (67), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 470.1996, gefunden: 470.1981; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3522, 2925, 1596, 1513, 1457, 1327, 1261, 1155, 1027, 929, 812, 746, 704, 660, 551\text{ cm}^{-1}$.

2-[*N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-tosylamin]-3-phenylpropanal (**16**)

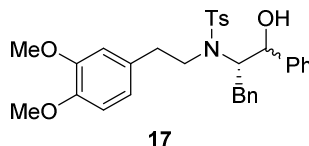


Es werden 60.0 mg Alkohol **15** (0.129 mmol) in 5.0 mL Dichlormethan gelöst und 65.6 mg Dess-Martin-Periodinan (0.155 mmol, 1.20 Äquiv.) zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 5 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert 53.1 mg Aldehyd **16** (0.113 mmol, 87%) als leicht gelbliches Öl.

R_f 0.40 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.61 (s, 1H, CHO), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.23-7.18 (m, 5H, Aryl-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Aryl-H), 6.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.66-6.61 (m, 2H, Aryl-H), 4.40 (dd, $J = 7.8, 6.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.42-3.33 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 3.27-3.19 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 2.84-2.69 (m, 3H, Benzyl- CH_2 , *NCHBn*), 2.41 (s, 3H, Ts- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100

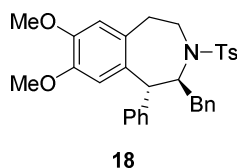
MHz, CDCl₃): δ 198.5, 149.0, 147.9, 143.7, 137.0, 136.9, 130.3, 129.7, 128.9, 128.6, 127.3, 126.7, 120.7, 111.9, 111.3, 67.9, 55.9, 55.9, 48.34, 36.3, 33.2, 21.5; ***m/z* (EI)** (%): 467 (41, [M]⁺), 438 (46), 316 (21), 165 (67), 151 (67), 91 (100, [C₇H₇]⁺); **HRMS** (C₂₆H₂₉NO₅NaS, [M+Na]⁺) berechnet: 490.1659, gefunden: 490.1659; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2931, 1736, 1515, 1456, 1333, 1262, 1154, 1028, 733 cm⁻¹.

2-[N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-tosylamin]-1,3-diphenylpropan-1-ol (**17**)



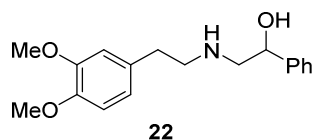
Zu einer Lösung von 0.33 mL Phenylmagnesiumbromid (1M in Tetrahydrofuran, 0.330 mmol, 2.00 Äquiv.) in 5.0 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 76.0 mg Aldehyd **16** (0.165 mmol, in 2.0 mL Tetrahydrofuran) langsam getropft und die Reaktionslösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1). Es werden 70.4 mg Produkt **17** (0.129 mmol, 78%, d.r. (*anti/syn*) = 3:1) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.42 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.48 (m, 2H, Aryl-H), 7.41-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 7.09-6.95 (m, 5H, Aryl-H), 6.87-6.72 (m, 5H, Aryl-H), 5.30 (s br, 1H, OH), 4.27-4.22 (m, 1H, PhCH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.53-3.47 (m, 3H, CH₂CH₂N, CHBn), 3.07-2.83 (m, 4H, Benzyl-CH₂, ArCH₂CH₂), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 148.9, 147.6, 142.7, 142.5, 138.1, 137.3, 131.9, 129.3, 128.7, 128.5, 128.1, 127.5, 127.1, 125.9, 125.6, 120.7, 112.2, 111.3, 66.3, 55.9, 47.5, 36.8, 21.4, 9.8; ***m/z* (EI)** (%): 438 (100, [C₂₅H₂₈NO₄S]⁺), 165 (62), 151 (22), 91 (28); **HRMS** (C₃₂H₃₅NO₅SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 568.2128, gefunden: 568.2124; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3437, 1597, 1512, 1453, 1327, 1242, 1147, 1094, 1025, 967, 815, 742, 702 cm⁻¹.

2-Benzyl-2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-1-phenyl-3-tosyl-1H-benzo[d]azepin (18)

Es werden 45.0 mg **17** (82.0 μmol), 1.60 mg Bu_4NPF_6 (4.05 μmol , 5 Mol-%) und 2.40 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (4.05 μmol , 5 Mol-%) in 1.0 mL Dichlormethan 45 min bei 100 °C und 100 W in der Mikrowelle gerührt. Zur Isolierung des Produkts wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 40.6 mg 3-Benzazepin **18** (77.1 μmol , 94%) als farbloses Öl.

R_f 0.56 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.26 (t, $J = 7.9$ Hz, 5H, Aryl-H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, Aryl-H), 7.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.64 (s, 1H, Aryl-H), 6.36 (s, 1H, Aryl-H), 5.41-5.38 (m, 1H, NCHBn), 4.06 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, ArCHPh), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.64-3.61 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.22-3.18 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.84-2.74 (m, 3H, Benzyl- CH_2 , ArCH_2CH_2), 2.60-2.57 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 2.34 (s, 3H, Ts- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 147.5, 147.2, 142.8, 140.1, 138.2, 137.3, 132.0, 129.7, 129.4, 129.3, 128.5, 128.3, 128.2, 127.4, 126.7, 126.3, 116.0, 113.8, 59.5, 55.9, 55.8, 53.1, 41.7, 37.5, 35.7, 21.4; m/z (EI) (%): 527 (3, $[\text{M}]^+$), 436 (11), 155 (23), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); HRMS ($\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 528.2203, gefunden: 528.2202; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2933, 1601, 1515, 1451, 1321, 1267, 1153, 1092, 1019, 906, 743, 697 \text{ cm}^{-1}$.

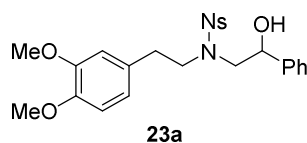
2-((3,4-Dimethoxyphenethyl)amin)-1-phenylethan-1-ol (22)

Eine Lösung von 7.80 g Amin **20** (0.0440 mol, 1.00 Äquiv.) in 50.0 mL Acetonitril wird mit 5.0 mL Styroloxid **21** (0.0440 mol, 1.00 Äquiv.) und 12.2 g Kaliumcarbonat (0.0881 mol, 2.00 Äquiv.) versetzt und 20 h bei 85 °C gerührt. Anschließend wird der Feststoff abfiltriert und die Lösung unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan

und Wasser aufgenommen und die wässrige Phase mit Dichlormethan zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Dichlormethan/Hexan werden 16.5 g Produkt **22** (0.0550 mol, 80%) als weißer Feststoff erhalten.⁷⁸

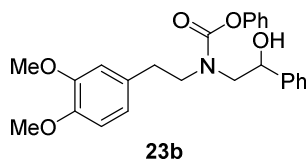
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.36-6.71 (m, 8H, Aryl-H), 4.69 (dd, J = 3.7, 8.9 Hz, 1H, PhCH(OH)), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.93-2.42 (m, 6H, CH₂CH₂N(H)CH₂); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 149.5, 147.4, 138.1, 130.9, 127.8, 126.9, 126.5, 122.3, 112.8, 112.2, 70.8, 56.2, 56.1, 53.7, 48.5, 36.1; ***m/z* (EI)** (%): 284 (15), 165 (38), 137 (61), 121 (100, [C₈H₉O]⁺), 77 (48); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2967, 1709, 1525, 1461, 1326, 1262, 1111, 1098, 1020, 901, 745, 692 cm⁻¹.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(2-hydroxy-2-phenylethyl)nosylamid (**23a**)**



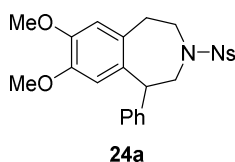
Eine Lösung von 200 mg Amin **22** (0.664 mmol) in 10.0 mL Dichlormethan wird bei Raumtemperatur nacheinander mit 275 mg Kaliumhydrogencarbonat (1.99 mmol, 3.00 Äquiv.) und 176 mg *p*-Nosylchlorid (0.797 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und 12 h gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 307 mg **23a** (0.541 mmol, 95%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.32 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H, Aryl-H), 7.25-7.21 (m, 1H, Aryl-H), 7.13-7.12 (m, 2H, Aryl-H), 4.91 (dd, J = 8.7, 3.1 Hz, 1H, PhCH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.57-3.52 (m, 2H, PhCHCH₂N), 3.50-3.41 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.34 (dd, J = 14.9, 3.4 Hz, 1H, PhCHCH₂N), 2.94,-2.84 (m, 2H, CH₂CH₂N); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 149.9, 148.0, 145.3, 141.1, 130.3, 128.8, 128.3, 125.8, 124.2, 120.7, 111.9, 111.3, 73.1, 56.1, 55.9, 51.5, 34.8; ***m/z* (EI)** (%): 486 (7, [M]⁺), 379 (55), 194 (93), 165 (63), 151 (100, [C₉H₁₁O₂]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3558, 2938, 1599, 1517, 1456, 1343, 1260, 1232, 1150, 1093, 1025, 966, 852, 744, 700 cm⁻¹.

Phenyl-(3,4-dimethoxyphenethyl)(2-hydroxy-2-phenylethyl)carbamate (23b)

Zu einer Lösung von 50.0 mg **22** (0.166 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran werden 27.8 mg Natriumhydrogencarbonat (0.331 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und 5 min gerührt. Anschließend werden 0.02 mL Phenylchlorformiat (0.200 mmol, 1.20 Äquiv.) zugetropft und die Reaktion 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser hydrolysiert und mit Dichlormethan zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung werden 96.1 mg Produkt **23b** (0.227 mmol, 73%) als schwach gelbes Öl erhalten.

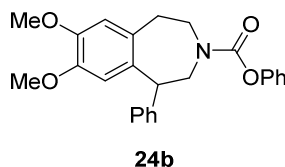
R_f 0.36 (10:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.30 (m, 7H, Aryl-H), 7.23-7.20 (m, 1H, Aryl-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Aryl-H), 5.06-5.01 (m, 1H, CHOH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.59-3.53 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, CH_2CH), 3.39 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, CH_2CH), 2.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 151.4, 149.6, 147.0, 137.3, 136.1, 132.6, 130.8, 128.2, 127.4, 127.1, 125.9, 121.7, 112.9, 112.6, 74.9, 59.7, 56.0, 52.5, 34.1; m/z (**EI**) (%): 404 (12), 300 (40), 121 (100, $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2]^+$), 165 (55); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3005, 1560, 1502, 1353, 1332, 1241, 1183, 1104, 1067, 997, 805, 856, 702 \text{ cm}^{-1}$.

7,8-Dimethoxy-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (24a)

Es werden 30.0 mg Alkohol **23a** (62.0 μmol), 3.7 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.0060 mmol, 10 Mol-%), 2.4 mg Bu_4NPF_6 (0.0060 mmol, 10 Mol-%) in 1.0 mL Dichlormethan 30 min bei 50 °C unter Mikrowellenbedingungen gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 26.2 mg **24a** (0.0560 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

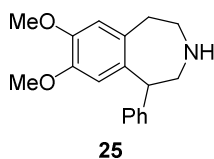
R_f 0.55 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.38-7.28 (m, 3H, Aryl-H), 7.11 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.61 (s, 1H, Aryl-H), 6.36 (s, 1H, Aryl-H), 4.33 (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 1H, ArCHPh), 4.02-3.95 (m, 1H, CHCH_2N), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.72 (dd, $J = 13.8, 3.2$ Hz, 1H, CHCH_2N), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.48-3.36 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.98-2.79 (m, 2H, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 147.5, 147.4, 144.5, 140.7, 133.1, 130.7, 128.7, 128.3, 128.0, 126.9, 124.2, 114.0, 113.7, 56.0, 55.8, 51.5, 50.6, 48.3, 34.9; **m/z (EI) (%)**: 282 (100, $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$), 186 (78); **HRMS** ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 492.1355, gefunden: 492.1354; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1738, 1582, 1545, 1454, 1376, 1217, 1089, 1022, 911, 809, 739, 683, 466\text{ cm}^{-1}$.

Phenyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H-benzo[d]azepin-3-carboxylat (24b)



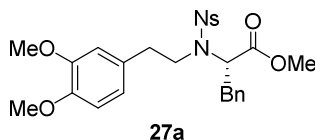
Es werden 50.0 mg **23b** (0.118 mmol), 7.10 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.0120 mmol, 10 Mol-%), 4.62 mg Bu_4NPF_6 (0.0120 mmol, 10 Mol-%) in 1.0 mL Dichlormethan für 30 min bei 50 °C unter Mikrowellenbedingungen gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 46.3 mg Produkt **24b** (0.115 mmol, 97%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.34 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.16 (m, 8H, Aryl-H), 6.96-6.92 (m, 2H, Aryl-H), 6.74 (s, 1H, Aryl-H), 6.72 (s, 1H, Aryl-H), 6.54 (s, 1H, Aryl-H), 6.53 (s, 1H, Aryl-H), 4.59-4.60 (m, 1H, CHCH_2N), 4.25-3.98 (m, 2H, CHCH_2N), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.88-3.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.25-3.15 (m, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.94-2.83 (m, 1H, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 154.7, 154.5, 151.4, 151.3, 147.6, 147.5, 147.4, 147.2, 142.3, 141.9, 132.9, 132.6, 131.2, 4, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.2, 126.6, 125.1, 125.0, 121.7, 121.6, 114.5, 113.9, 113.6, 55.9, 55.8, 55.7, 51.9, 50.8, 50.5, 49.6, 47.0, 34.9, 34.4; **m/z (EI) (%)**: 403 (5, $[\text{M}]^+$), 310 (20), 282 (8), 77 (100, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1738, 1545, 1589, 1411, 1379, 1065, 1072, 969, 808, 754, 612\text{ cm}^{-1}$.

7,8-Dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin (25)

Zu einer Lösung von 124 mg Benzazepin **24a** (0.265 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Acetonitril werden 146 mg Kaliumcarbonat (1.06 mmol, 4.00 Äquiv.) gegeben und 5 min gerührt. Danach werden 80.0 µl Thiophenol (0.795 mmol, 3.00 Äquiv.) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Dichlormethan/Methanol 10:1) liefert 61.1 mg Amin **25** (0.215 mmol, 81%) als farblosen Feststoff.

R_f 0.32 (10:1 CH₂Cl₂/MeOH); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Aryl-H), 7.23 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Aryl-H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Aryl-H), 6.67 (s, 1H, Aryl-H), 6.40 (s, 1H, Aryl-H), 4.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, ArCHPh), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.57-3.53 (m, 2H, CHCH₂N), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 146.8, 146.7, 141.5, 135.1, 133.3, 128.6, 128.1, 126.3, 113.9, 113.8, 55.9, 55.7, 52.6, 52.3, 47.8, 38.7; *m/z* (EI) (%): 283 (89, [M]⁺); HRMS (C₁₈H₂₂NO₂, [M+H]⁺) berechnet: 284.1645, gefunden: 284.1647; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1605, 1514, 1455, 1384, 1339, 1249, 1212, 1095, 1010, 913, 868, 730, 645, 570, 536 cm⁻¹.

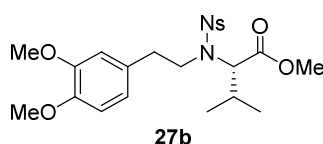
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(nosyl)-(*S*)-phenylalaninmethylester (27a)**

Nach AAV 3 werden 200 mg Amin **13a** (0.582 mmol) in 15.0 mL Pyridin mit 652 mg *p*-Nosylchlorid (2.91 mmol) und 71.1 mg DMAP (0.582 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 221 mg Produkt **27a** (0.419 mmol, 72%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.59 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.27-7.24 (m, 3H, Aryl-H), 7.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, Aryl-H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, Aryl-H), 6.71-6.68 (m, 2H, Aryl-H), 4.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H,

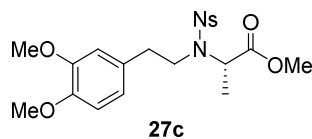
NCHBn), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (s, 3H, Ester-CH₃), 3.52-3.48 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.41-3.34 (m, 2H, CH₂CH₂N, Benzyl-CH₂), 2.98 (dd, $J = 14.2, 8.2$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.88-2.79 (m, 2H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 149.7, 149.0, 147.9, 145.5, 136.1, 130.5, 129.0, 128.7, 128.4, 127.1, 123.9, 120.6, 112.0, 111.4, 61.5, 55.9, 55.8, 52.3, 47.9, 36.6, 36.4; m/z (EI) (%): 252 (46), 165 (24), 91 (100, [C₇H₇]⁺); HRMS (C₂₆H₂₈N₂O₈SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 551.1459, gefunden: 551.1459; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1740, 1601, 1520, 1454, 1347, 1260, 1235, 1155, 1091, 1025, 952, 853, 810, 742, 699$ cm⁻¹.

N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(nosyl)-(*S*)-valinmethylester (**27b**)



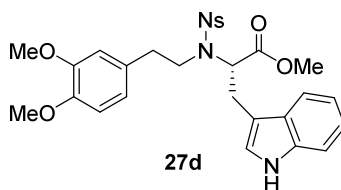
Nach AAV 3 werden 482 mg Amin **13b** (1.63 mmol) in 20.0 mL Pyridin mit 1.80 g *p*-Nosylchlorid (8.16 mmol) und 40.0 mg DMAP (0.327 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 400 mg Produkt **27b** (0.832 mmol, 51%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.28 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.74-6.71 (m, 2H, Aryl-H), 4.14 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H, NCHCO₂CH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.63-3.58 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.46 (s, 3H, Ester-CH₃), 3.37-3.32 (m, 1H, CH₂CH₂N), 2.93 (td, $J = 12.2, 4.5$ Hz, 1H, ArCH₂CH₂), 2.85 (td, $J = 12.3, 5.9$ Hz, 1H, ArCH₂CH₂), 2.23-2.16 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.07 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 170.4, 149.9, 149.0, 147.8, 145.6, 130.7, 128.6, 124.0, 120.7, 112.0, 111.4, 66.0, 55.9, 55.9, 51.7, 47.7, 36.9, 28.8, 19.6, 19.4; m/z (EI) (%): 151 (100, [C₉H₁₁O₂]⁺); HRMS (C₂₂H₂₈N₂O₈SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 503.1459, gefunden 503.1460; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1739, 1599, 1521, 1456, 1349, 1229, 1147, 1020, 852, 809, 740, 689$ cm⁻¹.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(nosyl)-(*S*)-alaninmethylester (27c)**

Nach AAV 3 werden 400 mg Amin **13c** (1.50 mmol) in 20.0 mL Pyridin mit 1.68 g *p*-Nosylchlorid (7.48 mmol) und 36.5 mg DMAP (0.299 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 514 mg Produkt **27c** (1.14 mmol, 76%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.11 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.71-6.68 (m, 2H, Aryl-H), 4.66 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H, NCHCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.51 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.49-3.43 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.29-3.21 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.01-2.94 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 2.90-2.83 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 1.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 149.8, 148.9, 147.8, 145.3, 130.6, 128.4, 124.0, 120.7, 112.1, 111.3, 55.8, 55.8, 55.8, 52.0, 48.2, 37.2, 16.9; m/z (EI) (%): 151 (100, $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$), 122 (27), HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 475.1151, gefunden: 475.1154; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1741$, 1600, 1521, 1454, 1347, 1232, 1150, 1085, 1022, 972, 935, 851, 809, 744 cm^{-1} .

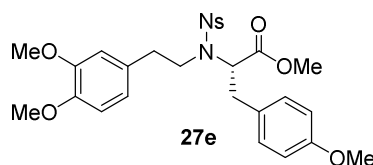
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(nosyl)-(*S*)-tryptophanmethylester (27d)**

Nach AAV 3 werden 37.0 mg Amin **13d** (0.0970 mmol) in 5.0 mL Pyridin mit 107 mg *p*-Nosylchlorid (0.485 mmol) und 2.30 mg DMAP (0.0190 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 31.8 mg Produkt **27b** (0.056 mmol, 58%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.65 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (br s, 1H, NH), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-H), 7.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.02 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHN}$), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.74-6.69 (m, 2H, Aryl-H), 4.90 (dd, $J = 9.2$, 6.0 Hz, 1H, $\text{NCHCO}_2\text{CH}_3$), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.61 (s, 3H,

CO₂CH₃), 3.60-3.57 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.52-3.43 (m, 2H, CH₂CH₂N, CH₂C=CH), 3.19 (dd, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H, CH₂C=CH), 2.95 (td, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H, ArCH₂CH₂), 2.86 (td, $J = 12.3, 5.4$ Hz, 1H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 171.0, 149.4, 149.0, 147.8, 145.2, 136.0, 130.7, 128.0, 126.7, 123.5, 122.9, 122.5, 120.7, 119.9, 118.2, 112.0, 111.3, 110.1, 60.0, 56.0, 55.9, 52.4, 47.8, 36.9, 26.5; m/z (EI) (%): 381 (48), 185 (62), 165 (32), 137 (100, [C₈H₉O₂]⁺); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3403, 1739, 1603, 1520, 1455, 1346, 1260, 1233, 1154, 1092, 1022, 953, 853, 810, 738, 704$ cm⁻¹.

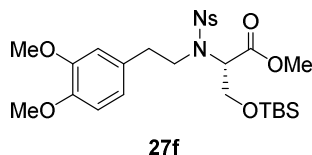
(S)-2-((N-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-nitrophenyl)sulfonamid)-3-(4-methoxyphenyl) methylpropionat (27e)



Nach AAV 3 werden 338 mg Amin **13e** (0.905 mmol) in 10.0 mL Pyridin mit 1.00 g *p*-Nosylchlorid (4.53 mmol) und 22.0 mg DMAP (0.181 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 258 mg Produkt **27e** (0.462 mmol, 51%) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{23} = -6.9$ ($c = 2.0$, CHCl₃); R_f 0.19 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.81-6.69 (m, 5H, Aryl-H), 4.77 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, NCHBn), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, ArOCH₃), 3.55 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.53-3.46 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.43-3.35 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.28 (dd, $J = 14.3, 7.2$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.92 (dd, $J = 14.3, 8.2$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.88-2.79 (m, 2H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.5, 158.7, 149.7, 149.0, 147.9, 145.5, 130.6, 130.0, 128.4, 127.9, 123.9, 120.6, 114.0, 112.0, 111.4, 77.3, 77.0, 76.7, 61.7, 55.9, 55.9, 55.1, 52.3, 47.9, 36.5, 35.7; m/z (EI) (%): 558 (20, [M]⁺), 377 (16), 151 (45), 121 (100, [C₈H₉O]⁺); HRMS (C₂₇H₃₀N₂O₉SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 581.1564, gefunden: 581.1548; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2949, 1740, 1604, 1518, 1453, 1347, 1245, 1152, 1022, 946, 818, 740$ cm⁻¹.

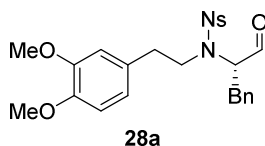
***O*-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-*N*-((nosyl)-*L*-serinmethylester (27f)**



Nach AAV 3 werden 30.0 mg Amin **13f** (51.0 μmol) in 5.0 mL Pyridin mit 37.1 mg *p*-Nosylchlorid (0.257 mmol) und 1.20 mg DMAP (10.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 19.3 mg Produkt **27f** (33.0 μmol , 65%) als gelbes Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3); R_f 0.45 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ns-H), 6.80-6.77 (m, 1H, Aryl-H), 6.72-6.69 (m, 2H, Aryl-H), 4.69 (dd, $J = 6.5, 4.3$ Hz, 1H, NCHC(O)), 4.08-4.01 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.54-3.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.02-2.93 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 0.84 (s, 9H, TBS- CH_3), 0.05 (d, $J = 10.4$ Hz, 6H, TBS- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 169.2, 149.9, 148.9, 147.7, 145.6, 131.0, 128.6, 124.0, 120.6, 112.0, 111.3, 62.8, 61.9, 55.9, 52.3, 48.9, 36.8, 25.7, 18.1, -5.5, -5.6; **m/z (EI)** (%): 525 (7), 165 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$), 151 (51); **HRMS** ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_9\text{SSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 605.1945, gefunden: 605.1946; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1789, 1792, 1608, 1520, 1353, 1347, 1279, 1153, 1085, 986, 828\text{ cm}^{-1}$.

(*S*)-*N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)nosylamid (28a)

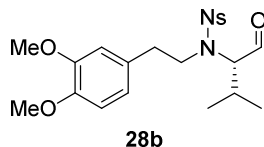


Nach AAV 4 werden 100 g Ester **27a** (0.189 mmol) in 10.0 mL Dichlormethan mit 0.19 mL Diisobutylaluminiumhydrid (0.189 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 84.8 mg Produkt **28a** (0.170 mmol, 90%) als farbloses Öl.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -9.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3); R_f 0.50 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 9.67 (s, 1H, CHO), 8.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.19-7.12 (m, 3H, Aryl-H), 7.03-7.00 (m, 2H, Aryl-H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.69-6.64 (m, 2H, Aryl-H), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 4.54 (dd, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H, NCHBn), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.49-3.35 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, Benzyl- CH_2), 2.89-2.74 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2CH_2);

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 198.3, 149.7, 149.1, 148.0, 145.3, 136.3, 129.6, 128.8, 128.7, 128.1, 127.0, 124.1, 120.6, 111.9, 111.4, 68.2, 55.9, 55.8, 48.1, 36.3, 32.8; **m/z (EI)** (%): 165 (34), 151 (82), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 498.1455, gefunden: 498.1461; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1735, 1600, 1455, 1346, 1260, 1236, 1154, 1090, 1024, 963, 852, 809, 739, 694 cm^{-1} .

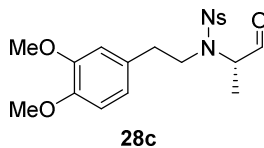
(S)-N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-(3-methyl-1-oxobutan-2-yl)nosylamid (28b)



Nach AAV 4 werden 380 mg Ester **27b** (0.791 mmol) mit 0.79 mL Diisobutylaluminiumhydrid (0.949 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 242 mg Produkt **28b** (0.538 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.58 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.63 (s, 1H, CHO), 8.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Aryl-H), 6.68-6.64 (m, 2H, Aryl-H), 4.03 (d, J = 10.2 Hz, 1H, NCHCHO), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.41-3.28 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.96-2.81 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 2.30-2.21 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH_3); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 198.1, 150.0, 149.1, 148.0, 145.8, 130.2, 128.5, 124.3, 120.6, 111.9, 111.4, 72.3, 55.9, 55.9, 49.1, 36.8, 27.7, 20.5, 20.0; **m/z (EI)** (%): 437 (18), 137 (46), 151 (77), 85 (100, $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 466.1410, gefunden: 466.1407; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1715, 1599, 1467, 1382, 1261, 1234, 1159, 1092, 965, 842, 813, 731 cm^{-1} .

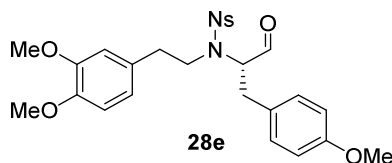
(S)-N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-(1-oxopropan-2-yl)nosylamid (28c)



Nach AAV 4 werden 1.00 g Ester **27c** (2.21 mmol) in 20.0 mL Dichlormethan mit 2.20 mL Diisobutylaluminiumhydrid (2.21 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 535 mg Produkt **28c** (1.27 mmol, 57%) als farbloses Öl.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -5.0$ ($c = 1.01$, CHCl_3); R_f 0.59 (1:1 n -Hex/EtOAc); **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 9.48 (s, 1H, CHO), 8.31 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 6.80-6.75 (m, 1H, Aryl-H), 6.66-6.64 (m, 2H, Aryl-H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, NCHCHO), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.38-3.35 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.85-2.83 (m, 2H, ArCH_2CH_2), 1.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3); **^{13}C NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 150.0, 148.9, 147.9, 145.5, 129.7, 128.3, 124.3, 120.7, 111.9, 111.3, 62.2, 55.8, 55.8, 48.1, 36.3, 12.3; **m/z (EI)** (%): 165 (42), 137 (100, $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 422.1186, gefunden: 422.1188; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1766, 1435, 1367, 1389, 1221, 1153, 1070, 1029, 923, 862, 811, 799\text{ cm}^{-1}$.

(S)-N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-N-(1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropan-2-yl)nosylamid (28e)

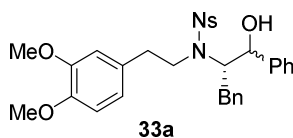


Nach AAV 4 werden 245 mg Ester **27e** (0.439 mmol) in 5.0 mL Dichlormethan mit 0.55 mL Diisobutylaluminiumhydrid (2.21 mmol) versetzt und 2 h gerührt. Nach der Aufarbeitung wird der entstandene Alkohol **29b** als Rohprodukt in 5.0 mL Dichlormethan gelöst, mit 190 mg Dess-Martin-Periodinan (0.448 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 10 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL n -Hexan/Diethylether (1:1) aufgenommen, über Celite filtriert und eingeeengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares Öl zurückbleibt. Säulenchromatographische Reinigung (n -Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 123 mg Produkt **28e** (0.233 mmol, 53%) als farbloses Öl.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} = -8.6$ ($c = 1.12$ CHCl_3); R_f 0.54 (1:1 n -Hex/EtOAc); **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.68 (s, 1H, CHO), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 6.92 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.70-6.65 (m, 4H, Aryl-H), 4.50 (dd, $J = 9.5, 5.4$ Hz, 1H, NCHC(O)), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.44 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.35 (dd, $J = 14.6, 5.1$ Hz, 1H, CH_2Ar), 2.91-2.82 (m, 1H,

CH₂Ar), 2.80-2.72 (m, 2H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 198.6, 158.8, 149.7, 149.2, 148.1, 145.5, 129.8, 129.7, 128.2, 128.0, 124.1, 120.7, 114.2, 111.9, 111.4, 68.5, 56.0, 55.9, 55.1, 48.1, 36.5, 32.0; *m/z* (EI) (%): 528 (4, [M]⁺), 165 (62), 151 (39), 121 (100, [C₈H₉O]⁺); HRMS (C₂₆H₂₈N₂O₈S, [M+H]⁺): 528.1566, gefunden: 528.1567; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1734, 1607, 1515, 1459, 1346, 1309, 1247, 1154, 1091, 1025, 963, 914, 851, 813, 738, 687 cm⁻¹.

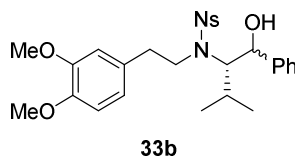
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-hydroxy-1,3-diphenylpropan-2-yl)nosylamid (33a)**



Nach AAV 5 werden 50.0 mg Aldehyd **28a** (0.100 mmol) mit 4.23 mg Lithiumchlorid (0.100 mmol), 13.6 mg Zinkchlorid (0.100 mmol) und 0.30 mL Phenylmagnesiumbromid (0.300 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 39.0 mg Produkt **33a** (0.0680 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.66 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ns-H), 7.44-7.40 (m, 5H, Aryl-H), 7.34-7.31 (m, 1H, Aryl-H), 6.99-6.96 (m, 1H, Aryl-H), 6.87-6.82 (m, 5H, Aryl-H), 6.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Aryl-H), 5.35 (br. s, 1H, OH), 4.17 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, PhCHOH), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.67-3.62 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.30-3.23 (m, 1H, NCHBn), 3.10-3.03 (m, 1H, Benzyl-CH₂), 2.95-2.88 (m, 2H, ArCH₂CH₂), 2.80 (dd, *J* = 15.2, 2.8 Hz, 1H, Benzyl-CH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 149.2, 149.0, 147.7, 145.6, 142.5, 138.0, 131.6, 128.7, 128.6, 128.2, 127.8, 127.7, 126.2, 125.4, 123.7, 120.8, 112.2, 111.4, 78.4, 67.9, 67.2, 55.9, 55.9, 47.4, 37.2, 29.6, 25.5; *m/z* (EI) (%): 469 (94), 165 (100, [C₁₀H₁₃O₂]⁺), 151 (36), 91 (82); HRMS (C₃₁H₃₂N₂O₇SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 599.1822, gefunden: 599.1817; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1762, 1705, 1604, 1518, 1485, 1457, 1393, 1344, 1305, 1287, 1251, 1151, 1099, 1066, 1009, 969, 851, 753, 700 cm⁻¹.

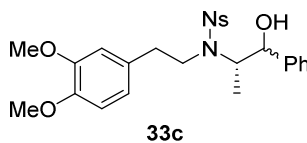
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-hydroxy-3-methyl-1-phenylbutan-2-yl)nosylamid (33b)**



Nach AAV 5 werden 200 mg Aldehyd **28b** (0.448 mmol) mit 19.0 mg Lithiumchlorid (0.448 mmol), 61.1 mg Zinkchlorid (0.448 mmol) und 1.35 mL Phenylmagnesiumbromid (1.35 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 176 mg Produkt **33b** (0.336 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.45 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.46-7.44 (m, 2H, Aryl-H), 7.37-7.33 (m, 2H, Aryl-H), 7.29-7.27 (m, 1H, Aryl-H), 6.79-6.77 (m, 1H, Aryl-H), 6.70-6.64 (m, 2H, Aryl-H), 5.18 (s br, 1H, PhOH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86-3.87 (m, 1H, PhCH(OH)), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.57-3.50 (m, 1H, CH₂CH₂N), 3.29-3.21 (m, 1H, CH₂CH₂N), 2.97-2.93 (m, 2H, CH₂CH₂N), 2.34-2.20 (m, 1H, NCH), 0.77 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 0.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 149.7, 149.1, 147.5, 145.1, 142.0, 138.3, 131.7, 128.9, 128.1, 127.8, 125.9, 123.2, 120.9, 112.1, 111.4, 72.5, 68.1, 56.2, 56.3, 47.4, 32.8, 24.1, 21.4, 21.3; ***m/z* (EI)** (%): 327 (16), 165 (100, [C₁₀H₁₃O₂]⁺), 137 (64); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1740, 1576, 1531, 1459, 1342, 1212, 1159, 1062, 1028, 943, 857, 811, 752, 701 cm⁻¹.

***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)nosylamid (33c)**

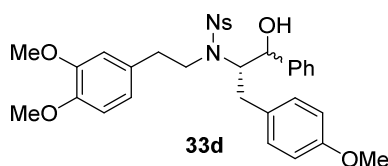


Nach AAV 5 werden 535 mg Aldehyd **28c** (1.28 mmol) mit 54.0 mg Lithiumchlorid (1.28 mmol), 173 mg Zinkchlorid (1.28 mmol) und 3.81 mL Phenylmagnesiumbromid (3.81 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 250 mg Produkt **33c** (0.450 mmol, 39%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.58 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ns-H), 7.36-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Aryl-H), 6.78-6.76 (m, 2H, Aryl-H), 5.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H, PhCHOH), 4.02 (qd, J = 7.0, 3.2 Hz, 1H,

NCHCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.55-3.43 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.11-3.06 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.99-2.94 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 149.8, 149.0, 147.8, 146.5, 141.9, 131.2, 128.6, 128.2, 128.0, 125.7, 124.3, 120.8, 112.2, 111.3, 77.7, 59.9, 55.9, 55.9, 47.4, 37.4, 10.8; m/z (EI) (%): 393 (44), 165 (100, [C₁₀H₁₃O₂]⁺); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1737, 1597, 1520, 1455, 1344, 1254, 1149, 1097, 1021, 952, 854, 812, 747, 700$ cm⁻¹.

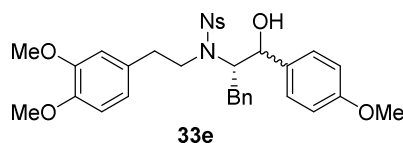
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-2-yl)nosylamid (33d)**



Nach AAV 5 werden 50 mg Aldehyd **28d** (0.095 mmol) mit 4.0 mg Lithiumchlorid (0.095 mmol), 13.0 mg Zinkchlorid (0.0950 mmol) und 0.29 mL Phenylmagnesiumbromid (0.290 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 35 mg Produkt **33d** (0.058 mmol, 61%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.39 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.54 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.48 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.46-7.42 (m, 2H, Aryl-H), 7.37-7.33 (m, 1H, Aryl-H), 6.87-6.83 (m, 3H, Aryl-H), 6.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.37 (br s, 1H, OH), 4.12 (ddd, $J = 11.1, 2.8, 1.8$ Hz, 1H, PhCHOH), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.88-3.85 (m, 2H, CH₂CH₂N), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.34-3.26 (m, 1H, Benzyl-CH₂), 3.17-3.08 (m, 1H, Benzyl-CH₂), 2.90-2.83 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.76-2.71 (m, 1H, ArCH₂CH₂); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.2, 149.1, 147.8, 145.9, 142.3, 131.6, 129.7, 129.6, 128.8, 128.0, 127.9, 125.5, 123.7, 120.8, 113.5, 112.3, 111.5, 78.7, 67.7, 56.0, 56.9, 54.9, 47.5, 37.4, 28.6; m/z (EI) (%): 589 (23), 165 (46), 137 (100, [C₈H₉O₂]⁺), 121 (61); HRMS (C₃₂H₃₄N₂O₈SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 627.1934, gefunden: 627.1928; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1700, 1634, 1567, 1349, 1244, 1112, 1083, 1011, 932, 899, 874, 712$ cm⁻¹.

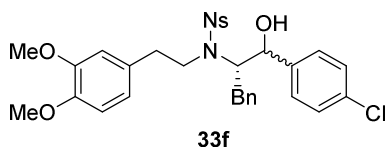
***N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-*N*-(1-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-2-yl)nosylamid (**33e**)**



Nach AAV 5 werden 50.0 mg Aldehyd **28a** (0.100 mmol) mit 4.23 mg Lithiumchlorid (0.100 mmol), 13.6 mg Zinkchlorid (0.100 mmol) und 0.30 mL 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (0.300 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 30.0 mg Produkt **33e** (0.0600 mmol, 50%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.41 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.46-7.43 (m, 4H, Ns-H, Aryl-H), 7.03-6.93 (m, 3H, Aryl-H), 6.91-6.82 (m, 5H, Aryl-H), 6.64-6.62 (m, 2H, Aryl-H), 5.32 (br. s, 1H, OH), 4.15-4.11 (m, 1H, CHOHAr), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.70-3.56 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, NCHBn), 3.28-3.21 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 3.10-3.02 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 2.94-2.82 (m, 2H, ArCH_2CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.1, 149.1, 148.9, 147.6, 145.6, 137.9, 134.2, 131.4, 128.6, 128.2, 127.6, 126.5, 126.1, 123.6, 120.6, 113.9, 112.1, 111.3, 78.1, 67.2, 55.8, 55.8, 55.1, 47.3, 37.1, 29.6, 29.6; **HRMS** ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 607.2115, gefunden: 607.2122; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3507, 2943, 1605, 1516, 1457, 1339, 1249, 1152, 1028, 970, 912, 836, 736 \text{ cm}^{-1}$.

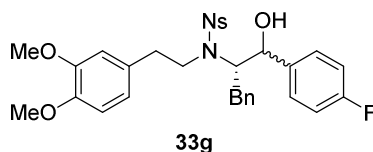
***N*-(1-(4-Chlorphenyl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)-*N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-4-nosylamid (**33f**)**



Nach AAV 5 werden 100 mg Aldehyd **28a** (0.201 mmol) mit 8.50 mg Lithiumchlorid (0.201 mmol), 27.0 mg Zinkchlorid (0.201 mmol) und 0.60 mL 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (0.603 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 84.0 mg Produkt **33f** (0.137 mmol, 68%) als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f 0.62 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ns-H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.41 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H, Aryl-H), 6.91-6.82 (m, 5H, Aryl-H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.36 (br. s, 1H, OH), 4.14-4.11 (m, 1H, HOCHAr), 3.92 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.70-3.60 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, NCHBn), 3.29-3.21 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 3.09-3.02 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 2.91 (dd, $J = 15.2, 11.1$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.76 (dd, $J = 15.2, 2.9$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 149.3, 149.1, 147.9, 145.6, 140.8, 137.7, 133.7, 131.4, 128.9, 128.7, 128.4, 127.7, 126.9, 126.4, 123.8, 120.8, 112.3, 111.5, 78.2, 67.3, 56.0, 55.9, 47.4, 37.3, 29.6; **HRMS** ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{SCl}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet 633.1438, gefunden: 633.1435; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3529, 2955, 1598, 1516, 1343, 1251, 1145, 1089, 1024, 964, 818, 738\text{ cm}^{-1}$.

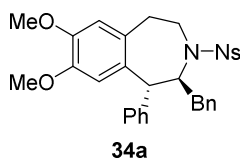
(S)-4-((3,4-Dimethoxyphenethyl)(1-(4-fluorophenyl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)amino)nosylamid (33g)



Nach AAV 5 werden 100 mg Aldehyd **28a** (0.201 mmol) mit 8.50 mg Lithiumchlorid (0.201 mmol), 27.0 mg Zinkchlorid (0.201 mmol) und 0.75 mL 4-Fluorphenylmagnesiumbromid (0.8 M in Tetrahydrofuran, 0.754 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 72.9 mg Produkt **33g** (0.123 mmol, 61%) als schwach gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.54-7.50 (m, 2H, Aryl-H), 7.44 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.14-7.10 (m, 2H, Aryl-H), 7.04-6.99 (m, 1H, Aryl-H), 6.92-6.80 (m, 5H, Aryl-H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.36 (s br. 1H, OH), 4.15-4.11 (m, 1H, CHOH), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.72-3.55 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, NCHBn), 3.29-3.21 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 3.09-3.02 (m, 1H, Benzyl- CH_2), 2.94-2.87 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 2.81-2.76 (m, 1H, ArCH_2CH_2).

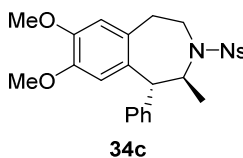
(1*R*,2*S*)-2-Benzyl-7,8-dimethoxy-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (34a)



Nach AAV 6 werden 30.0 mg Alkohol **33a** (52.0 μmol) mit 3.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (5.0 μmol) und 2.0 mg Bu_4NPF_6 (5.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 28.0 mg Benzazepin **34a** (50.0 μmol , 96%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.65 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{23} = -10.1$ ($c = 1.10$, CHCl_3); T_{Smp} 189-192 $^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.31-7.24 (m, 6H, Aryl-H), 7.20-7.18 (m, 2H, Aryl-H), 7.10-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 6.63 (s, 1H, Aryl-H), 6.36 (s, 1H, Aryl-H), 5.30 (dd, $J = 14.1, 5.4$ Hz, 1H, BnCHN), 4.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, ArCHPh), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (ddd, $J = 14.4, 6.6, 3.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.38 (ddd, $J = 14.3, 9.6, 2.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Benzyl- CH_2), 2.84 (ddd, $J = 14.6, 9.6, 3.6$ Hz, 1H, ArCH_2CH_2), 2.70 (ddd, $J = 15.5, 6.4, 2.2$ Hz, 1H, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 149.4, 147.7, 147.5, 146.2, 139.9, 137.8, 131.1, 129.4, 129.3, 128.6, 128.6, 128.5, 128.3, 127.0, 126.7, 123.8, 115.5, 113.8, 61.3, 55.9, 55.8, 53.7, 41.7, 38.5, 35.4; **m/z (EI) (%)**: 558 (18, $[\text{M}]^+$), 467 (47), 372 (89), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 581.1717, gefunden 581.1722; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3101, 3064, 2923, 2854, 2255, 1735, 1605, 1529, 1456, 1402, 1350, 1266, 1159, 1097, 1016, 941, 912, 854, 737, 701, 602$ cm^{-1} .

(1*R*,2*S*)-7,8-Dimethoxy-2-methyl-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (34c)

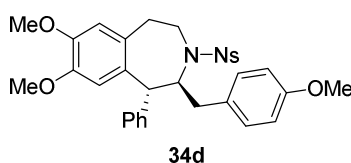


Nach AAV 6 werden 25.0 mg Alkohol **33c** (50.0 μmol) mit 3.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (5.0 μmol) und 1.9 mg Bu_4NPF_6 (5.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels semi-präparativer

HPLC werden 23.4 mg Benzazepin **34c** (47.0 μmol , 94%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.37 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{23} = -2.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3); T_{Smp} 191-193 $^{\circ}\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ns-H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ns-H), 7.35-7.31 (m, 2H, Aryl-H), 7.30-7.28 (m, 1H, Aryl-H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.50 (s, 1H, Aryl-H), 6.34 (s, 1H, Aryl-H), 5.02 (br, 1H, NCHCH_3), 4.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHPh), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.70-3.67 (m, 1H, NCH_2), 3.36-3.32 (m, 1H, NCH_2), 2.77-2.75 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 149.3, 147.5, 147.4, 146.2, 139.5, 130.5, 129.9, 128.6, 128.5, 128.2, 126.9, 123.7, 113.9, 113.4, 56.4, 55.8, 55.7, 54.6, 40.1, 34.2, 17.9; **HRMS** ($\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 611.1822, gefunden: 611.1810; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2912, 1722, 1579, 1510, 1456, 1389, 1225, 1067, 1058, 974, 821, 801\text{ cm}^{-1}$.

(1*R*,2*S*)-7,8-Dimethoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin (34d**)**

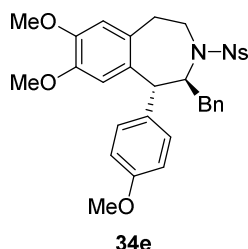


Nach AAV 6 werden 8.00 mg Alkohol **33d** (13.0 μmol) mit 0.78 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (1.0 μmol) und 0.50 mg Bu_4NPF_6 (1.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 7.1 mg **34d** (0.012 mmol, 91%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.44 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{23} = -8.9$ ($c = 1.00$, CHCl_3); T_{Smp} 190-192 $^{\circ}\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ns-H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ns-H), 7.28-7.24 (m, 3H, Aryl-H), 7.09-7.08 (m, 4H, Aryl-H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.63 (s, 1H, Aryl-H), 6.36 (s, 1H, Aryl-H), 5.21 (dd, $J = 12.4, 6.7$ Hz, 1H, BnCHN), 4.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H, ArCHPh), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 3.68-3.64 (m, 1H, Benzyl-CH_2), 3.39-3.35 (m, 1H, Benzyl-CH_2), 2.86-2.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, ArCH_2CH_2), 2.72-2.69 (m, 1H, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 158.6, 149.3, 147.7, 147.5, 146.3, 140.0, 130.2, 129.7, 128.6, 128.3, 126.7, 123.8, 114.0, 113.8, 61.6, 55.9, 55.8, 55.2, 53.6, 41.6, 37.5, 35.3; **m/z (EI) (%)**: 467 (54), 402 (13), 281 (100, $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2]^+$), 121 (72); **HRMS** ($\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 612.1923, gefunden 612.1920; **IR**

(KBr): $\tilde{\nu}$ = 3368, 2939, 1732, 1595, 1514, 1455, 1346, 1237, 1150, 1097, 1024, 912, 852, 811, 738 cm^{-1} .

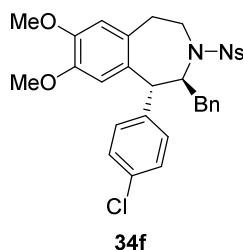
(1*R*,2*S*)-2-Benzyl-7,8-dimethoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (34e**)**



Nach AAV 6 werden 30.0 mg Alkohol **33e** (50.0 μmol) mit 2.97 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (5.00 μmol) und 1.92 mg Bu_4NPF_6 (5.00 μmol) umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 28.0 mg Benzazepin **34e** (0.047 mmol, 94%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.46 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{23}$ = -6.7 (c = 1.10, CHCl_3); T_{Smp} 190-192 $^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ns-H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ns-H), 7.31-7.25 (m, 3H, Aryl-H), 7.17 (d, J = 6.7 Hz, 2H, Aryl-H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Aryl-H), 6.62 (s, 1H, Aryl-H), 6.35 (s, 1H, Aryl-H), 5.17 (dd, J = 12.6, 7.1 Hz, 1H, NCHBn), 4.05 (d, J = 5.3 Hz, 1H, ArCHCHN), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 3.76-3.71 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.42-3.36 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Benzyl- CH_2), 2.85-2.82 (m, 1H, ArCH_2CH_2), 2.76-2.71 (m, 1H, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 158.4, 149.3, 147.6, 147.5, 146.4, 137.9, 131.7, 130.9, 129.5, 129.2, 128.6, 128.2, 126.9, 123.7, 115.3, 113.8, 113.7, 61.7, 55.9, 55.8, 55.2, 53.0, 41.7, 38.4, 35.3; **HRMS** ($\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 611.1822, gefunden: 611.1810; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1728, 1601, 1511, 1469, 1327, 1296, 1131, 1085, 1016, 943, 99, 813, 754, 705 cm^{-1} .

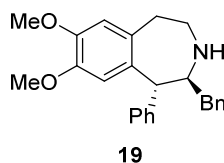
(1*R*,2*S*)-2-Benzyl-1-(4-chlorphenyl)-7,8-dimethoxy-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (34f**)**



Nach AAV 6 werden 20.0 mg Alkohol **33f** (33.0 μmol) mit 2.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (3.0 μmol) und 1.2 mg Bu_4NPF_6 (3.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 18.0 mg **34f** (29.0 μmol , 89%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.61 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $[\alpha]_D^{23} = -3.3$ ($c = 1.00$, CHCl_3); T_{Smp} 161-163 $^\circ\text{C}$; **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Ns-H), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Ns-H), 7.32-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.65 (s, 1H, Aryl-H), 6.34 (s, 1H, Aryl-H), 5.21 (dd, $J = 12.5, 7.1$ Hz, 1H, NCHBn), 4.05 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, ArCHCHN), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.73-3.71 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3.37-3.31 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.89-2.82 (m, 3H, ArCH_2CH_2 , Benzyl- CH_2), 2.75-2.70 (m, 1H, ArCH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 149.8, 147.9, 147.6, 146.2, 138.3, 137.6, 132.7, 129.9, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5, 128.2, 127.1, 123.9, 115.5, 114.0, 61.2, 55.9, 55.9, 53.3, 41.8, 38.1, 35.5, 29.7; **m/z (EI) (%)**: 592 (6, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 406 (49), 111 (100, $[\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_6\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 616.1436, gefunden 616.1438; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2923, 2858, 1604, 1519, 1461, 1341, 1260, 1158, 1096, 1018, 909, 853, 732$ cm^{-1} .

(1*R*, 2*S*)-2-Benzyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (19**)**

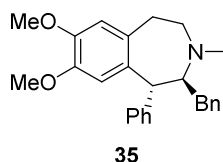


Es werden 100 mg Benzazepin **34a** (0.179 mmol) in 5.0 mL Acetonitril gelöst und nacheinander mit 99.0 mg Kaliumcarbonat (0.716 mmol, 4.00 Äquiv.) und 0.05 mL Thiophenol (0.537 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit

Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol 10:1). Es werden 45.0 mg Produkt **19** (0.120 mmol, 67%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f 0.30 (10:1 CH₂Cl₂/MeOH); $[\alpha]_D^{23} = -4.2$ ($c = 1.00$, MeOH); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 7.33-7.30 (m, 4H, Aryl-H), 7.24-7.20 (m, 4H, Aryl-H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.73 (s, 1H, Aryl-H), 6.53 (s, 1H, Aryl-H), 4.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, ArCHPh), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.89-3.84 (m, 1H, BnCHN), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (ddd, $J = 13.4, 11.2, 2.4$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.94 (ddd, $J = 11.0, 9.1, 3.4$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.91-2.84 (m, 3H, CH₂CH₂N, ArCH₂CH₂), 2.62-2.58 (m, 1H, ArCH₂CH₂); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 146.9, 146.6, 141.9, 139.8, 132.9, 131.6, 129.0, 128.4, 128.2, 127.8, 126.1, 126.0, 115.6, 113.7, 59.5, 56.4, 55.7, 55.7, 42.0, 38.8, 38.3; ***m/z* (EI)** (%): 373 (40, [M]⁺), 282 (100, [C₁₈H₂₀NO₂]⁺), 91 (19); **HRMS** (C₂₅H₂₈NO₂, [M+H]⁺) berechnet: 374.2115, gefunden: 374.2110; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2934, 1602, 1513, 1450, 1342, 1186, 1110, 1027, 855, 739$ cm⁻¹.

(1*R*,2*S*)-2-Benzyl-7,8-dimethoxy-3-methyl-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (35**)**

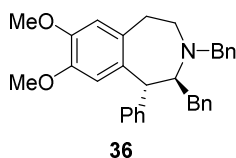


Zu einer Lösung von 56.0 mg Benzazepin **19** (0.150 mmol) in 5.0 mL Methanol werden 0.07 mL Formaldehyd (37%ig, 0.750 mmol, 5.00 Äquiv.) und 19.0 mg Natriumcyanoborhydrid (0.300 mmol, 2.00 Äquiv.) gegeben und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Methanol 10:1). Es werden 52.4 mg Produkt **35** (0.135 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten.

R_f 0.48 (10:1 CH₂Cl₂/MeOH); $[\alpha]_D^{23} = -5.6$ ($c = 1.00$, CHCl₃); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.24-7.11 (m, 6H, Aryl-H), 7.06-7.03 (m, 2H, Aryl-H), 6.70 (s, 1H, Aryl-H), 6.46 (s, 1H, Aryl-H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.92-3.85 (m, 2H, BnCHN, ArCHPh), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.05-2.76 (m, 3H, CH₂CH₂N, ArCH₂CH₂), 2.68-2.61 (m, 1H,

CH₂CH₂N), 2.55 (s, 3H, NCH₃), 2.50-2.38 (m, 2H, Benzyl-CH₂); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 147.2, 146.6, 142.3, 140.7, 133.9, 131.1, 129.3, 128.3, 128.0, 127.7, 126.0, 125.6, 116.5, 113.8, 66.7, 55.9, 52.6, 49.6, 45.8, 30.3, 29.7; *m/z* (EI) (%): 387 (8, [M]⁺), 296 (100, [C₁₉H₂₂NO₂]⁺), 91 (19); HRMS (C₂₆H₃₀NO₂, [M+H]⁺) berechnet: 388.2271, gefunden: 388.2268; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1600, 1513, 1453, 1343, 1235, 1173, 1120, 1085, 1007, 946, 918, 857, 785, 733, 699 cm⁻¹.

(1*R*,2*S*)-2,3-Dibenzyl-7,8-dimethoxy-1-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin (36)



Es werden 30.0 mg Benzazepin **19** (0.107 mmol) in 5.0 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 8.56 mg Natriumhydrid (0.214 mmol, 60%ig in Mineralöl, 1.20 Äquiv.) zugegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit 0.02 mL Benzylbromid (0.161 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Die leicht gelbliche Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 12 h gerührt. Anschließend wird die Reaktion durch Zugabe von 2.0 mL Wasser beendet. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan fünfmal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1). Es werden 44.1 mg Produkt **36** (95.0 μmol, 89%) als schwach gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.50 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.26-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 7.21-7.17 (m, 3H, Aryl-H), 7.16-7.13 (m, 3H, Aryl-H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Aryl-H), 6.96 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, Aryl-H), 6.70 (s, 1H, Aryl-H), 6.44 (s, 1H, Aryl-H), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 3.92-3.88 (m, 2H, BnCHN, NCHCHPh), 3.84 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H, NBenzyl-CH₂), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H, NBenzyl-CH₂), 3.01 (dd, *J* = 13.3, 3.1 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.95 (dd, *J* = 14.2, 11.9 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.89-2.85 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.66-2.63 (m, 1H, ArCH₂CH₂), 2.58-2.54 (m, 1H, CH₂N), 2.43 (dd, *J* = 14.3, 5.9 Hz, 1H, CH₂N); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 147.2, 146.6, 142.2, 140.6, 139.8, 134.1, 131.2, 129.3, 128.7, 128.3, 128.1, 128.1, 127.7, 126.9, 126.0, 125.4, 116.5, 113.9, 65.4, 61.6, 55.9, 55.9, 53.3, 47.5, 36.6, 31.7; *m/z* (EI) (%): 372 (100, [C₂₅H₂₆NO₂]⁺), 91 (76); HRMS (C₃₂H₃₄NO₂, [M+H]⁺) berechnet: 464.2584, gefunden: 464.2585; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1600, 1513, 1451, 1350, 1251, 1188, 1123, 1035, 948, 858, 732, 700 cm⁻¹.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 7: HWE-Reaktion

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (1.30 Äquiv., 60%ig in Mineralöl) in Tetrahydrofuran (0.2 M) wird bei 0 °C unter kräftigem Rühren Triethylphosphonoacetat (1.30 Äquiv.) vorsichtig getropft. Nach 30 min Rühren wird eine Lösung des entsprechenden Ketons (1.00 Äquiv.) bzw. Aldehyds (1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Es wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.⁷⁹

Allgemeine Arbeitsvorschrift 8: Reduktion der Ester zu Alkoholen mit LiAlH₄

Zu einer Suspension aus Lithiumaluminiumhydrid (1.50 Äquiv.) in Diethylether (0.3 M) wird bei 0 °C eine Lösung des entsprechenden Esters (1.00 Äquiv.) in Diethylether langsam getropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und durch Zugabe von Wasser hydrolysiert. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt bis eine klare Lösung entsteht. Die Lösung wird mit Natriumsulfat versetzt und 10 min gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt.⁸⁰

Allgemeine Arbeitsvorschrift 9: Bromierung von Alkoholen

Der entsprechende Alkohol (1.00 Äquiv.) wird in Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wird Phosphortribromid (2.80 Äquiv.) langsam zugetropft und die Lösung 15 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung zu einer eisgekühlten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.⁸¹

Allgemeine Arbeitsvorschrift 10: Monoalkylierung des Malonsäurediethylesters **45**

Unter Argonatmosphäre wird eine Lösung des Malonsäurediethylesters **45** (1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (0.15 M) oder Ethanol (0.15 M) bei 0 °C portionsweise mit Natriumhydrid (1.10 Äquiv, 60%ig in Mineralöl) unter kräftigem Rühren versetzt. Nach 30 min Rühren wird eine Lösung des entsprechenden Halogenids (1.20-1.50 Äquiv.) langsam zugetropft. Die

Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und danach vorsichtig mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 11: Zweitalkylierung der Monoalkylmalonester

Unter Argonatmosphäre wird Natriumhydrid (1.10 Äquiv., 60%ig in Mineralöl) in Tetrahydrofuran (0.1 M) oder *N,N*-Dimethylformamid (0.1 M) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Das entsprechende Monoalkylmalonester (1.00 Äquiv.) wird hinzuge tropft und die Reaktionslösung 30 min bei gleicher Temperatur gerührt. Anschließend wird das entsprechende Halogenid (1.20-1.50 Äquiv.) hinzugegeben und die Lösung 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Hydrolyse mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 12: Calcium-katalysierte Cycloisomerisierung

Das entsprechende Dien (1.00 Äquiv.) wird in 1,2-Dichlorethan (1.0 mL) gelöst. Es werden $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (10 Mol-%) und Bu_4NPF_6 (10 Mol-%) hinzugegeben und bis zur vollständigen Umsetzung des Diens gerührt (Reaktionskontrolle *via* DC und/oder GC). Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 13: Abspaltung der TBS-Gruppe mit TBAF

Der entsprechende TBS-geschützter Alkohol (1.00 Äquiv.) wird in Tetrahydrofuran gelöst und mit Tetrabutylammoniumfluorid (1.20-2.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird bis zur vollständigen Umsetzung des Edukts bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle *via* DC und/oder GC). Anschließend wird mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organische Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 14: Reduktion der Ester zu Alkoholen mit DIBAL-H

Der entsprechende Ester (1.00 Äquiv.) wird in Dichlormethan gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend wird Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 2.50 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionslösung eine Stunde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Anschließend wird mit Methanol und gesättigter wässriger Zitronenlösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 30 min Rühren werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 15: Oxidation der Alkohole zu Aldehyden mit DMP

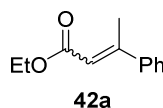
Der entsprechende Alkohol (1.00 Äquiv.) wird in Dichlormethan (0.11 M) gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit Dess-Martin-Periodinan (1.20 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 20 min gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in *n*-Hexan/Diethylether (1:1 v/v) aufgenommen, über Celite filtriert und das Lösungsmittel eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares Öl zurückbleibt. Der so erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion umgesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 16: WITTIG-Reaktion

Das entsprechende WITTIG-Reagenz (1.50 Äquiv.) wird unter Argonsatmosphäre in Tetrahydrofuran (0.45 M) suspendiert und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.30 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min Rühren wird der entsprechende Aldehyd (1.00 Äquiv.), gelöst in Tetrahydrofuran (0.74 M), zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird mit *n*-Hexan versetzt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis kein Feststoff mehr ausfällt. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

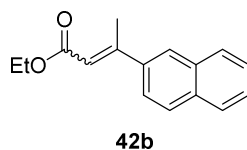
Allgemeine Arbeitsvorschrift 17: α -Alkylierung

Eine Lösung von Diisopropylamin (1.25 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (0.15 M) wird bei 0 °C mit *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.15 Äquiv.) versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird die Lösung auf –78 °C gekühlt und eine Lösung des entsprechenden Esters (1.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 30 min Rühren bei –78 °C wird mit Methyljodid (3.00 Äquiv.) bzw. Benzylbromid (1.20 Äquiv.) versetzt und die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Ethyl-3-phenylbut-2-enoat (42a)

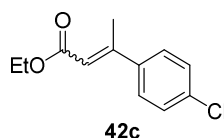
Nach AAV 7 werden 1.20 g Acetophenon **41a** (10.0 mmol) in 50.0 mL Tetrahydrofuran mit 520 mg Natriumhydrid (21.7 mmol) und 2.90 g Triethylphosphonacetat (13.0 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 1.88 g Produkt **42a** (9.99 mmol, quant., *E/Z* 83:17) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.71 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51-7.45 (m, 2H, Aryl-H), 7.41-7.31 (m, 3H, Aryl-H), 6.14 (q, J = 1.3 Hz, 1H, CH=C), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ester-CH₂), 2.59 (d, J = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 155.5, 142.2, 128.9, 128.5, 126.3, 117.2, 59.8, 17.9, 14.3; ***m/z* (EI)** (%): 190 (100, [C₁₂H₁₄O₂]⁺), 161 (33), 145 (76), 117 (20); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2980, 1709, 1627, 1445, 1343, 1271, 1161, 1041, 871, 765 cm⁻¹.

Ethyl-3-(naphthalen-2-yl)but-2-enoat (42b)

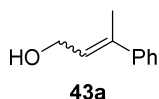
Nach AAV 7 werden 1.00 g 2-Acetylnaphthalin **41b** (5.88 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 305 mg Natriumhydrid (12.7 mmol) und 1.50 mL Triethylphosphonoacetat (7.65 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 1.20 g Produkt **42b** (5.00 mmol, 85%, *E/Z* 85:15) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.36 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.96 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Aryl-H), 7.90-7.81 (m, 3H, Aryl-H), 7.63-7.60 (m, 1H, Aryl-H), 7.54-7.46 (m, 2H, Aryl-H), 6.31 (q, J = 1.2 Hz, 1H, CH=C), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ester-CH₂), 2.71 (d, J = 0.9 Hz, 3H, CH₃), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 155.2, 139.3, 133.4, 133.1, 128.5, 128.1, 127.5, 126.6, 126.4, 125.9, 123.9, 117.5, 59.9, 17.9, 14.3; ***m/z* (EI)** (%): 240 (35), 195 (10, [C₁₄H₁₁O]⁺), 127 (24); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1710, 1624, 1580, 1547, 1442, 1382, 1272, 1163, 1043, 860, 817, 746, 562, 483 cm⁻¹.

Ethyl-3-(4-chlorophenyl)but-2-enoat (42c)

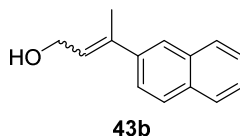
Nach AAV 7 werden 1.00 g 4'-Chloracetophenon **41c** (6.47 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 336 mg Natriumhydrid (14.0 mmol) und 1.70 mL Triethylphosphonoacetat (8.41 mmol) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 1.30 g Produkt **42c** (9.47 mmol, 90%, *E/Z* 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.47 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.38 (m, 2H, Aryl-H), 7.35-7.29 (m, 2H, Aryl-H), 6.11-6.10 (m, 1H, CH=C), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ester-CH₂), 2.54 (d, J = 1.3 Hz, 3H, CH₃), 1.31 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz; CDCl₃): δ 166.6, 154.0, 140.5, 134.9, 128.6, 128.3, 128.1, 127.6, 117.5, 59.9, 17.8, 14.3; ***m/z* (EI)** (%): 224 (85), 195 (24), 179 (100, [C₁₀H₈ClO]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1713, 1630, 1586, 1443, 1378, 1273, 1169, 1095, 1042, 874, 827, 503 cm⁻¹.

3-Phenylbut-2-en-1-ol (43a)

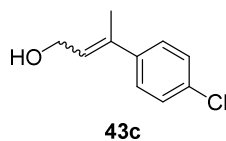
Nach AAV 8 werden 1.90 g Ester **42a** (9.99 mmol) in 33.0 mL Diethylether mit 570 mg Lithiumaluminiumhydrid (15.0 mmol) umgesetzt. Es werden 1.40 g Alkohol **43a** (9.49 mmol, 95%, *E/Z* 87:13) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.35 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.41 (m, 2H, Aryl-H), 7.37-7.32 (m, 2H, Aryl-H), 7.30-7.25 (m, 1H, Aryl-H), 5.99 (tq, J = 6.4, 1.2 Hz, 1H, CH=C), 4.38 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂OH), 2.10 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 142.8, 137.7, 128.3, 127.2, 126.5, 125.8; ***m/z* (EI)** (%): 148 (14, [M]⁺), 104 (84), 77 (100, [C₆H₅]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3431, 1655, 1444, 1383, 1264, 1019, 757, 697, 599 cm⁻¹.

3-(Naphthalin-2-yl)but-2-en-1-ol (43b)

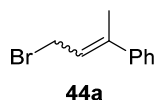
Nach AAV 8 werden 1.10 g Ester **42b** (4.58 mmol) mit 261 mg Lithiumaluminiumhydrid (6.87 mmol) umgesetzt. Es werden 898 mg Alkohol **43b** (4.53 mmol, 99%, *E/Z* 85:15) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.42 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85-7.80 (m, 4H, Aryl-H), 7.62-7.59 (m, 1H, Aryl-H), 7.48-7.44 (m, 2H, Aryl-H), 6.15 (tq, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H, CH=C), 4.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂OH), 2.20 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 139.9, 137.6, 133.3, 132.7, 128.1, 127.8, 127.5, 127.0, 126.1, 125.8, 124.5, 124.1, 60.0, 16.0; ***m/z* (EI)** (%): 198 (100, [M]⁺), 183 (22), 127 (60); **HRMS** (C₁₄H₁₄ONa, [M+H]⁺) berechnet: 221.0937, gefunden: 221.0937; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3273, 2918, 2859, 1633, 1594, 1498, 1449, 1376, 1239, 1210, 1078, 1003, 861, 810, 739 cm⁻¹.

3-(4-Chlorophenyl)but-2-en-1-ol (43c)

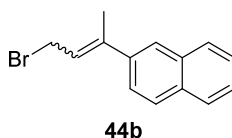
Nach AAV 8 werden 1.30 g Ester **42c** (5.79 mmol) mit 330 mg Lithiumaluminiumhydrid (8.92 mmol) umgesetzt. Es werden 994 mg Alkohol **43c** (5.44 mmol, 94%, *E/Z* 81:19) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.24 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.26 (m, 4H, Aryl-H), 5.98-5.92 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.35 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.04 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.2, 136.5, 133.0, 129.1, 128.3, 127.0, 59.8, 15.9; m/z (EI) (%): 182 (46, $[\text{M}]^+$), 167 (78), 147 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1633, 1594, 1498, 1449, 1376, 1275, 1239, 1210, 1078, 1003, 895, 861, 810, 739 \text{ cm}^{-1}$.

1-Brom-3-phenylbut-2-en (44a)

Nach AAV 9 werden 100 mg Alkohol **43a** (0.675 mmol) zu 139 mg 1-Brom-3-phenylbut-2-en **44a** (0.659 mmol, 98%, *E/Z* 89:11) umgesetzt.

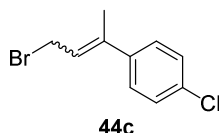
R_f 0.65 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-8.07 (m, 1H, Aryl-H), 7.30-7.62 (m, 4H, Aryl-H), 5.89 (tq, $J = 8.8, 1.0$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 4.00 (dq, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 2H, CH_2Br), 2.16 (s, 3H, CH_3).

1-Brom-3-naphthylbut-2-en (44b)

Nach AAV 9 werden 100 mg Alkohol **43b** (0.504 mmol) zu 132 mg 1-Brom-3-naphthylbut-2-en **44b** (0.504 mmol, quant., *E/Z* 86:14) umgesetzt.

R_f 0.58 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.14 (m, 4H, Aryl-H), 7.82-7.76 (m, 1H, Aryl-H), 7.58-7.54 (m, 2H, Aryl-H), 6.21 (tq, J = 6.9, 1.5 Hz, 1H, CH=C), 4.44 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.73 (s, 3H, CH₃).

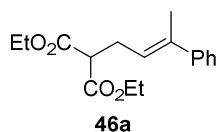
1-Brom-3-(4-chlorphenyl)but-2-en (44c)



Nach AAV 9 werden 50.0 mg Alkohol **43c** (0.274 mmol) zu 67.1 mg 1-Brom-3-(4-chlorphenyl)but-2-en **44c** (0.274 mmol, quant., *E/Z* 83:17) umgesetzt.

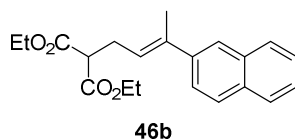
R_f 0.47 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Aryl-H), 7.30 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Aryl-H), 6.08 (tq, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H, CH=C), 4.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CH₂Br), 2.12 (d, J = 1.0 Hz, 3H, CH₃).

Diethyl-(*E*)-2-(3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (46a)



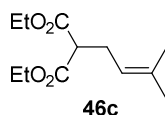
Nach AAV 10 werden 529 mg Malonsäurediethylester **45** (3.30 mmol) in 20.0 mL Ethanol mit 126 mg Natriumhydrid (3.15 mmol) und 633 g (4-Brombut-2-en-2-yl)benzol **44a** (3.00 mmol) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 654 mg Produkt **46a** (2.22 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.29 (10:1 Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.21 (m, 5H, Aryl-H), 5.74-5.67 (m, 1H, C=CH), 4.29-4.13 (m, 4H, Ester-CH₂), 3.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH), 2.86-2.80 (m, 2H, CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 169.2, 143.6, 137.9, 128.3, 127.0, 125.9, 123.4, 61.5, 52.1, 28.3, 16.1, 14.2; ***m/z*** (EI) (%): 290 (45, [M]⁺), 245 (6), 216 (19), 171 (11), 143 (100, [C₁₁H₁₁]⁺), 129 (26), 115 (12), 91 (11); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2982, 1733, 1446, 1371, 1330, 1224, 1159, 1030, 858, 756, 697 cm⁻¹.

Diethyl-2-(3-(naphthalin-2-yl)but-2-en-1-yl)malonat (46b)

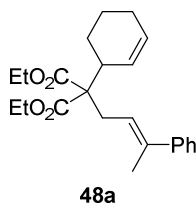
Nach AAV 10 werden 500 mg Malonsäurediethylester **45** (3.12 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 137 mg Natriumhydrid (5.72 mmol) und 1.16 g 1-Brom-3-naphthylbut-2-en **44b** (3.12 mmol) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 499 mg Produkt **46a** (1.47 mmol, 47%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.29 (10:1 Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.09-8.16 (m, 4H, Aryl-H), 7.84-7.77 (m, 1H, Aryl-H), 7.59-7.53 (m, 2H, Aryl-H), 5.89-5.73 (m, 1H, C=CH), 4.29-4.13 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.95-2.91 (m, 2H, CH_2), 2.73 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.1, 141.6, 134.9, 133.5, 133.2, 128.3, 128.1, 126.3, 126.4, 127.9, 125.7, 125.1, 112.5, 61.3, 54.1, 25.1, 15.8, 14.2; m/z (EI) (%): 181 (13), 127 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_7]^+$), 73 (28); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2982, 1733, 1446, 1371, 1330, 1224, 1159, 1030, 858, 756, 697 cm^{-1} .

Diethyl-(*E*)-2-(3-methylbut-2-enyl)malonat (46c)

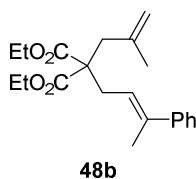
Nach AAV 10 werden 500 mg Malonsäurediethylester **45** (3.12 mmol) in 20.0 mL Ethanol mit 137 mg Natriumhydrid (5.72 mmol) und 0.35 mL Prenylchlorid **51** (3.12 mmol) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 530 mg Produkt **46c** (2.32 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.48 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.08-5.02 (m, 1H, CH=C), 4.17 (q, J = 7.2 Hz, 4H, Ester- CH_2), 3.31 (t, J = 7.7 Hz, 1H, $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}$), 2.57 (t, J = 7.5 Hz, 2H, CH_2), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.4, 134.9, 119.8, 61.4, 52.4, 27.7, 25.9, 17.9, 14.2; m/z (EI) (%): 227 (10, $[\text{M-H}]^+$), 155 (47), 57 (100, $[\text{C}_4\text{H}_7]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2981, 2929, 1738, 1450, 1372, 1332, 1149, 1037, 860 cm^{-1} .

Diethyl-2-(cyclohex-2-en-1-yl)-2-(3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (48a)

Nach AAV 11 werden 50.0 mg monoalkyliertes Malonat **46a** (0.172 mmol) mit 7.0 mg Natriumhydrid (0.29 mmol) und 0.02 mL Bromid **47** (0.206 mmol) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) liefert 51.2 mg Produkt **48a** (0.138 mmol, 80%) als farbloses Öl.

R_f 0.46 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.28 (m, 4H, Aryl-H), 7.23-7.20 (m, 1H, Aryl-H), 5.76-5.73 (m, 2H, $\text{CHCH}=\text{C}$), 5.70 (td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 4.23-4.13 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.02-2.98 (m, 1H, CCH), 2.90-2.82 (m, 2H, CCH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.97-1.93 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.85-1.79 (m, 2H, CH_2), 1.59-1.51 (m, 1H, CHCH_2), 1.43-1.37 (m, 1H, CHCH_2), 1.24 (td, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 6H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 170.9, 170.7, 143.8, 137.3, 128.3, 128.2, 128.1, 126.7, 125.7, 122.7, 61.1, 61.0, 60.9, 39.5, 31.7, 24.9, 24.4, 22.4, 16.1, 14.1; m/z (EI) (%): 297 (16), 289 (29), 131 (43); **HRMS** ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 370.2139, gefunden: 370.2134; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1729, 1582, 1447, 1379, 1217, 1036, 864, 755, 700\text{ cm}^{-1}$.

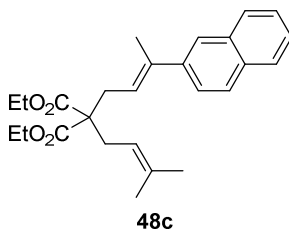
Diethyl-2-(2-methylallyl)-2-(3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (48b)

Nach AAV 11 werden 100 mg monoalkyliertes Malonat **50** (0.467 mmol) mit 21.0 mg Natriumhydrid (0.856 mmol) und 135 mg Bromid **44a** (0.640 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 120 mg Produkt **48b** (0.350 mmol, 75%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.65 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.28 (m, 4H, Aryl-H), 7.25-7.20 (m, 1H, Aryl-H), 5.62 (ddd, $J = 8.6, 6.0, 1.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 4.89-4.88 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.75 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 2.84 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.78 (s, 2H, CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3).

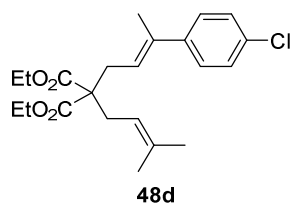
Ester-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 143.8, 140.6, 138.1, 128.2, 126.8, 125.8, 121.9, 115.6, 61.3, 57.2, 40.3, 31.5, 23.3, 16.3, 14.0; *m/z* (EI) (%): 131 (82); HRMS (C₂₁H₂₈O₄Na, [M+Na]⁺) berechnet: 367.1880, gefunden: 367.1876; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1732, 1448, 1377, 1272, 1194, 1062, 899, 755, 697 cm⁻¹.

Diethyl-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-(3-(naphthalin-2-yl)but-2-en-1-yl)malonat (48c)



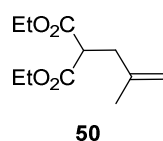
Nach AAV 11 werden 100 mg monoalkyliertes Malonat **46c** (0.438 mmol) in 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 19.0 mg Natriumhydrid (0.803 mmol), 150 mg Bromid **44b** (0.574 mmol) und einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid versetzt und 12 h bei 100 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 123 mg Produkt **48c** (0.302 mmol, 69%, *E/Z* 90:10) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.33 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82-7.73 (m, 4H, Aryl-H), 7.51 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H, Aryl-H), 7.48-7.40 (m, 2H, Aryl-H), 5.76 (td, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H, CH=CNapht), 5.03 (ddd, *J* = 7.4, 6.1, 1.3 Hz, 1H, CH=C(CH₃)₂), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H, Ester-CH₂), 2.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, Ester-CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.4, 140.9, 137.9, 135.6, 133.4, 132.5, 128.0, 127.6, 127.5, 126.0, 125.5, 124.4, 124.2, 122.6, 117.8, 61.2, 57.8, 31.6, 31.2, 26.1, 18.0, 16.1, 14.1; *m/z* (EI) (%): 227 (26), 165 (88), 181 (74), 73 (100, [C₃H₅O₂]⁺); HRMS (C₂₆H₃₂O₄Na, [M+Na]⁺) berechnet: 408.2301, gefunden: 408.2297; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1721, 1501, 1478, 1375, 1225, 1218, 1192, 1083, 1049, 1012, 825 cm⁻¹.

Diethyl-2-(3-(4-chlorphenyl)but-2-en-1-yl)-2-(3-methylbut-2-en-1-yl)malonat (48d)

Nach AAV 11 werden 50.0 mg monoalkyliertes Malonat **46c** (0.219 mmol) in 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 10.0 mg Natriumhydrid (0.402 mmol) und 60.1 mg Bromid **44c** (0.244 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 56.0 mg Produkt **48d** (0.142 mmol, 65%, *E/Z* 86:14) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.58 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.22-7.21 (m, 4H, Aryl-H), 5.56 (ddd, $J = 8.8, 6.2, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CAr}$), 4.99-4.95 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 2.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH_2), 2.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.96 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 142.1, 136.9, 135.5, 132.5, 129.2, 128.2, 127.0, 122.5, 117.7, 61.1, 57.6, 31.4, 31.2, 25.9, 17.9, 15.9, 14.0; m/z (**EI**) (%): 323 (26), 165 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClO}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 415.1647, gefunden: 415.1646; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1731, 1491, 1444, 1374, 1291, 1218, 1190, 1096, 1053, 1013, 823\text{ cm}^{-1}$.

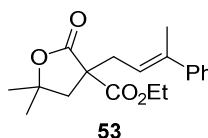
Diethyl-2-(2-methylallyl)malonat (50)

Nach AAV 10 werden 1.00 g Malonsäurediethylester **45** (6.24 mmol) in 40.0 mL Ethanol mit 250 mg Natriumhydrid (10.4 mmol) und 0.60 mL Metallylchlorid **49** (6.24 mmol) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 1.12 g Produkt **50** (5.24 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.41 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4.77-4.71 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 3.56 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}$), 2.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 141.6, 112.2, 61.3, 50.5, 36.4, 22.6, 22.2, 14.0; m/z (**EI**) (%): 159 (67), 141

(100, $[\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$), 73 (35); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1738, 1451, 1373, 1331, 1228, 1153, 1034, 894 \text{ cm}^{-1}$.

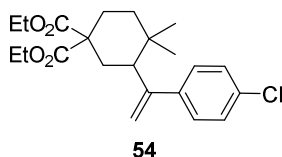
(E)-Ethyl-5,5-dimethyl-2-oxo-3-(3-phenylbut-2-enyl)tetrahydrofuran-3-carboxylat (53)



Nach AAV 12 werden 50.0 mg Dien **48b** (0.145 mmol), 8.7 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.015 mmol, 10 Mol-%) und 5.6 mg Bu_4NPF_6 (0.015 mmol, 10 Mol-%) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 40.1 mg Produkt **53** (0.126 mmol, 87%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.48 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 7.34-7.20 (m, 5H, Aryl-H), 5.57 (ddd, $J = 8.2, 6.7, 1.4 \text{ Hz}$, 1H, Vinyl-CH), 4.19 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, Ester- CH_2), 2.89 (dd, $J = 14.7, 8.5 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.73 (ddd, $J = 14.7, 6.6, 0.8 \text{ Hz}$, 1H, CH_2), 2.62 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.05 (d, $J = 13.6 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$), 2.00 (s, 3H, CH_3), 1.43 (d, $J = 9.5 \text{ Hz}$, 6H, $\text{CH}_3 \times 2$), 3.90 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H, Ester- CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 170.5, 143.1, 139.7, 128.2, 127.2, 125.7, 120.0, 82.4, 62.3, 56.9, 42.8, 34.7, 29.8, 28.4, 16.3, 14.0; **m/z (EI) (%)**: 316 (58), 185 (88), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2981, 1768, 1732, 1274, 1448, 1143, 1025, 935, 759, 699 \text{ cm}^{-1}$.

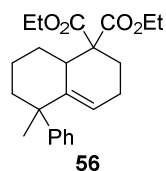
Diethyl-3-(1-(4-chlorophenyl)vinyl)-4,4-dimethylcyclohexan-1,1-dicarboxylat (54)



Nach AAV 12 werden 30.0 mg Dien **48d** (76.0 μmol), 4.6 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (8.0 μmol , 10 Mol-%) und 3.0 mg Bu_4NPF_6 (8.0 μmol , 10 Mol-%) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 17.0 mg Produkt **54** (43.0 μmol , 56%) als farbloses Öl erhalten.

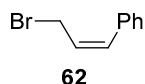
R_f 0.35 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 4H, Aryl-H), 5.31 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.00 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 4.35-4.26 (m, 2H, Ester- CH_2), 4.23-4.15 (m, 2H, Ester- CH_2), 2.69 (dd, $J = 13.5, 2.9$ Hz, 1H, CCH_2CH), 2.37 (dt, $J = 13.7, 2.7$ Hz, 1H, CCH_2CH), 2.22 (ddd, $J = 13.9, 5.9, 3.1$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 2.04 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 2.01-1.96 (m, 1H, CCH_2CH), 1.42-1.34 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.56 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 172.3, 171.3, 150.5, 144.4, 132.7, 128.3, 127.7, 115.4, 61.4, 61.2, 55.9, 47.2, 38.7, 33.9, 33.8, 31.4, 27.0, 19.0, 14.2, 14.0; m/z (EI) (%): 392 (38, $[\text{M}]^{+}$), 347 (19), 319 (100, $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClO}_2]^{+}$), 246 (38); HRMS ($\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{ClO}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) berechnet: 415.1647, gefunden: 415.1642; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2958, 1727, 1238, 839\text{ cm}^{-1}$.

Ethyl-1-((ethylperoxy)-12-methyl)-5-methyl-5-phenyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1-carboxylat (56)



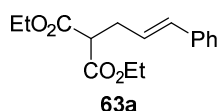
Nach AAV 12 werden 30.0 mg Dien **48a** (81.0 μmol), 4.9 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (8.0 μmol , 10 Mol-%) und 3.1 mg Bu_4NPF_6 (8.0 μmol , 10 Mol-%) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 19.1 mg Produkt **56** (0.051 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.43 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): δ 7.45-7.40 (m, 5H, Aryl-H), 5.71-5.64 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 4.20-4.00 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.25-3.20 (t, $J = 5.6$, CH), 2.57-2.39 (m, 2H, CH_2), 2.32-2.24 (m, 2H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 2.24-2.13 (m, 2H, CH_2), 2.06-1.05 (m, 2H, CH_2), 1.56-1.44 (m, 2H, CH_2), 1.45 (s, 3H, CH_3), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 149.1, 139.5, 128.2, 121.6, 127.5, 127.3, 125.4, 56.7, 36.4, 42.1; m/z (EI) (%): 297 (53), 77 (100, $[\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$); HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) berechnet: 370.2144, gefunden: 370.2142; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2961, 1735, 1478, 1241, 1169, 1011, 748, 695\text{ cm}^{-1}$.

(Z)-(3-Bromprop-1-en-1-yl)benzol (62)

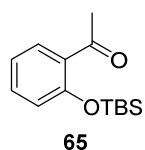
Nach AAV 9 werden 80.0 mg Alkohol **71** (0.597 mmol) zu 102 mg (Z)-Bromid **62** (0.519 mmol, 87%, Z/E 95:5) umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27-7.46 (m, 5H, Aryl-H), 6.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H, PhCH=CH), 6.00 (dt, J = 11.3, 8.6 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.18 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 2H, CH₂Br); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 135.7, 133.6, 128.8, 128.7, 127.8, 127.1, 29.0.

Diethyl-2-cinnamylmalonat (63a)

Nach AAV 10 werden 100 mg Malonsäurediethylester **45** (0.624 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 27.0 mg Natriumhydrid (1.14 mmol, 1.83 Äquiv.) und 148 mg Bromid **62** (0.749 mmol, 1.20 Äquiv.) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 110 mg Produkt **63a** (0.398 mmol, 64%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.72 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.37-7.22 (m, 5H, Aryl-H), 6.52 (d, J = 11.7 Hz, 1H, PhCH=CH), 5.61 (dt, J = 11.6, 7.2 Hz, 1H, PhCH=CH), 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 4H, Ester-CH₂), 3.44 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH(CO₂Et)₂), 2.95 (td, J = 7.4, 1.8 Hz, 2H, CH₂), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 168.8, 136.8, 131.4, 128.6, 128.2, 127.3, 126.8, 61.4, 52.0, 27.6, 14.0; ***m/z* (EI) (%)**: 276 (85, [M]⁺), 129 (100, [C₁₀H₉]⁺), 117 (34); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2984, 1740, 1450, 1372, 1326, 1159, 1097, 1034, 968, 743, 695 cm⁻¹.

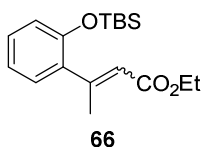
1-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethanon (65)

Es werden 2.50 g 1-(2-Hydroxyphenyl)ethanon **64** (18.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20.0 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und nacheinander mit 1.50 g Imidazol (22.0 mmol,

1.20 Äquiv), 3.04 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (20.2 mmol, 1.10 Äquiv.) und 225 mg 4-(Dimethylamino)pyridin (1.84 mmol, 0.10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt. *N,N*-Dimethylformamid wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 20 mL Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach der destillativen Reinigung im Vakuum (HV, Sdp.: 100-103 °C) werden 4.05 g **65** (16.2 mmol, 88%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.75 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60-7.58 (m, 1H, Aryl-H), 7.36-7.31 (m, 1H, Aryl-H), 7.00-6.96 (m, 1H, Aryl-H), 6.88-6.85 (m, 1H, Aryl-H), 2.60 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.26 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 201.0, 154.8, 133.0, 131.5, 130.1, 121.3, 120.3, 31.4, 26.0, 18.6, -3.9; m/z (EI) (%): 251 (4, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 193 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Si}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 251.1462, gefunden: 251.1457; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2861, 1683, 1597, 1477, 1358, 1290, 1251, 1120, 912, 834, 778, 585 cm^{-1} .

Ethyl-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)but-2-enoat (**66**)

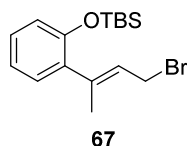


Nach AAV 7 werden 300 mg Keton **65** (1.20 mmol) mit 62.0 mg Natriumhydrid (2.60 mmol) und 0.30 mL Triethylphosphonacetat (1.56 mmol) umgesetzt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 350 mg Produkt **66** (1.09 mmol, 91%, *E/Z* 53:47) als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f 0.56 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.21-7.12 (m, 3H, Aryl-H), 7.02-7.00 (m, 1H, Aryl-H), 5.91-5.90 (m, 2H, $\text{CH}=\text{C}$, *E/Z*), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ester- CH_2 , *E*), 3.96 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Ester- CH_2 , *Z*), 2.49 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 , *E*), 2.15 (d, J = 1.4 Hz, 3H, CH_3 , *Z*), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester- CH_3 , *E*), 1.03 (t, J = 7.0 Hz, 3H, Ester- CH_3 , *Z*), 0.97 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.17 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 154.1, 152.3, 135.6, 129.0, 128.9, 128.4, 119.8, 59.6, 25.7, 20.0, 18.0, 14.3, -4.3; m/z (EI) (%): 263 (100, $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$)

berechnet: 343.1700, gefunden: 343.1700; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2859, 1716, 1639, 1484, 1446, 1370, 1257, 1163, 1045, 918, 837, 781, 758 cm^{-1} .

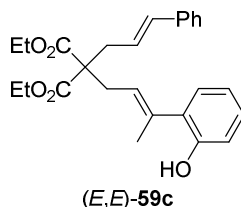
(E)-(2-(4--Brombut-2-en-2-yl)phenoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (67)



Eine Suspension von 69.0 mg Lithiumaluminiumhydrid (1.87 mmol, 2.00 Äquiv.) in 10.0 mL Diethylether wird bei 0 °C mit 300 mg Ester **66** (0.936 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung bei 0 °C mit 2 mL Wasser hydrolysiert und mit 20 mg Natriumsulfat versetzt. Nach 10 min Rühren wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Trennung des Isomerengemischs (220 mg, 0.791 mmol, 84%, *E/Z* 60:40) werden 101 mg (*E*)-Alkohol (0,364 mmol, 38%) als farbloses Öl erhalten. Der Alkohol wird nach AAV 9 zu 116 mg (*E*)-Bromid **67** (0.339 mmol, 93%) umgesetzt.

R_f 0.49 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.10 (m, 3H, Aryl-H), 7.04-7.02 (m, 1H, Aryl-H), 5.64 (tq, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H, C=CHCH₂), 4.31 (d, J = 6.7 Hz, 2H, CH₂Br), 2.01 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.17 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 152.5, 138.7, 136.4, 129.6, 128.1, 128.0, 116.1, 59.7, 25.7, 18.1, 17.5, -4.2; ***m/z* (EI) (%)**: 261 (17), 221 (100, [C₁₂H₁₇O₂Si]⁺), 115 (38); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3462, 2982, 1716, 1451, 1372, 1276, 1168, 1026, 860, 703 cm^{-1} .

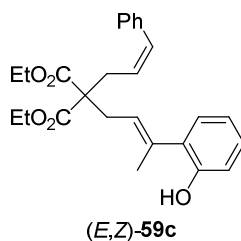
Diethyl-2-cinnamyl-2-((E)-3-(2-hydroxyphenyl)but-2-en-1-yl)malonat (59c)



Nach AAV 13 werden 230 mg (*E,E*)-**68a** (0.428 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 134 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.514 mmol, 1.20 Äquiv.) eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 156 mg Produkt (*E,E*)-**59c** (0.368 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

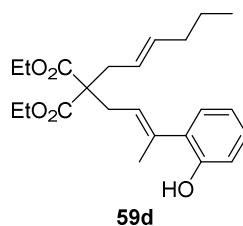
R_f 0.34 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 7.21-7.16 (m, 1H, Aryl-H), 7.15-7.13 (m, 1H, Aryl-H), 7.01 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.84 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.10 (s br., 1H, OH), 6.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH=CH), 6.09-6.00 (m, 1H, CH=CH), 5.61-5.58 (m, 1H, CH=C), 4.32-4.17 (m, 4H, 2xEster- CH_2), 2.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CCH_2), 2.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CCH_2), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2xEster- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 152.3, 136.9, 135.5, 134.4, 130.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.5, 126.2, 125.1, 123.5, 119.9, 115.9, 61.7, 58.3, 36.8, 31.8, 18.1, 14.1; m/z (EI) (%): 422 (2, $[\text{M}]^+$), 235 (69), 229 (21), 145 (100, $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}]^+$), 121 (52), 117 (80); HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 445.1986, gefunden: 445.1981; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3459, 2981, 2920, 1725, 1580, 1487, 1448, 1380, 1287, 1197, 1036, 969, 859, 749, 695\text{ cm}^{-1}$.

Diethyl-2-((*E*)-3-(2-hydroxyphenyl)but-2-en-1-yl)-2-((*Z*)-3-phenylallyl)malonat (59c**)**



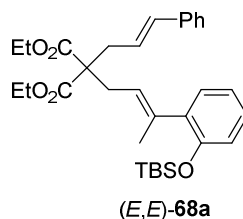
Nach AAV 13 werden 230 mg (*E/Z*)-**68a** (0.428 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 134 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.514 mmol, 1.20 Äquiv.) 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 39.7 mg Produkt (*E/Z*)-**59c** (94.2 μmol , 22%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.35 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 7.21-7.16 (m, 1H, Aryl-H), 7.15-7.13 (m, 1H, Aryl-H), 7.01 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.84 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.10 (s br., 1H, OH), 6.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, CH=CH), 6.09-6.00 (m, 1H, CH=CH), 5.61-5.58 (m, 1H, CH=C), 4.32-4.17 (m, 4H, 2xEster- CH_2), 2.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CCH_2), 2.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, CCH_2), 1.91 (s, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, 2xEster- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 153.0, 135.8, 135.6, 132.4, 130.7, 128.5, 128.3, 128.0, 127.5, 126.2, 125.1, 123.5, 119.9, 115.9, 61.7, 58.3, 36.8, 31.8, 18.1, 14.1; m/z (EI) (%): 422 (3, $[\text{M}]^+$), 235 (58), 229 (26), 145 (100, $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}]^+$), 121 (49); HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 445.1986, gefunden: 445.1981; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3460, 2981, 2931, 1722, 1581, 1487, 1448, 1380, 1295, 1197, 1036, 969, 867, 751\text{ cm}^{-1}$.

Diethyl 2-((*E*)-Hex-2-en-1-yl)-2-((*E*)-3-(2-Hydroxyphenyl)but-2-en-1-yl)malonat (59d**)**

Nach AAV 13 werden 200 mg TBS-geschütztes Malonat **68b** (0.398 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 208 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.796 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung des Rohprodukts (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 83 mg **59d** (0.215 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.47 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.12 (m, 1H, Aryl-H), 7.03 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.93-6.91 (m, 1H, Aryl-H), 6.85 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.11 (s br., 1H, OH), 5.56-5.51 (m, 2H, Vinyl- CH_2), 5.30-5.23 (m, 1H, Vinyl-CH), 4.25-4.16 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, CCH_2), 2.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CCH_2), 1.99-1.94 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.93 (s, 3H, CH_3), 1.39-1.32 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 152.3, 135.8, 135.2, 130.7, 128.3, 127.9, 125.3, 123.1, 119.8, 115.8, 61.5, 58.3, 36.2, 34.7, 31.4, 22.4, 18.1, 14.1, 13.6; m/z (**EI**) (%): 305 (11), 147 (29), 145 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 389.2323, gefunden: 389.2322; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3462, 2925, 1728, 1451, 1382, 1194, 1045$ cm^{-1} .

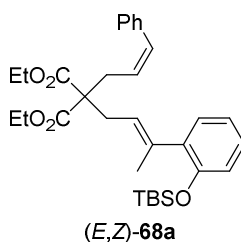
Diethyl-2-((*E*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)but-2-en-1-yl)-2-cinnamylmalonat (68a**)**

Nach AAV 11 werden 50.0 mg des monoalkylierten Diethylmalonats **69** (0.119 mmol) in 5.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 7.20 mg Natriumhydrid (0.298 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min Rühren werden 26.0 mg Bromid **62** (0.131 mmol, 1.10 Äquiv) hinzugegeben und die Reaktionslösung 12 h bei 80 °C gerührt.

Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 25.0 mg (*E,E*)-**68a** (0.047 mmol, 39%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.52 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.18-7.12 (m, 3H, Aryl-H), 7.01-6.97 (m, 2H, Aryl-H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.91-6.89 (m, 2H, Aryl-H), 6.36-6.25 (m, 1H, Vinyl-CH), 6.01-5.89 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.20-5.10 (m, 1H, C=CH), 4.25-4.16 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.70-2.61 (m, 4H, $2\times\text{CCH}_2$), 1.86 (s, 3H, CH_3), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.82 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.01 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 152.1, 135.9, 133.2, 130.7, 128.6, 128.3, 127.9, 125.3, 123.1, 121.8, 119.8, 112.3, 61.3, 61.0, 57.5, 52.0, 34.1, 30.9, 27.2, 25.6, 18.1, 14.1, -4.2; m/z (EI) (%): 479 (16), 333 (28), 235 (62), 117 (100, $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2929, 2858, 2661, 2322, 2104, 1927, 1731, 1478, 1445, 1370, 1255, 1191, 1097, 1045, 912, 833, 776\text{ cm}^{-1}$.

Diethyl-2-((*E*)-3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)but-2-en-1-yl)-2-((*Z*)-3-phenylallyl)malonat (68a**)**

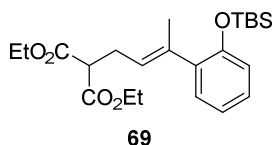


Nach AAV 11 werden 50.0 mg des monoalkylierten Diethylmalonats **69** (0.119 mmol) in 5.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C portionsweise mit 7.20 mg Natriumhydrid (0.298 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 30 min Rühren werden 26.0 mg (*Z*)-Bromid **62** (0.131 mmol, 1.10 Äquiv.) hinzugegeben und 18 h bei 40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 26.1 mg Produkt (*E/Z*)-**68a** (0.049 mmol, 41%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.16-7.02 (m, 3H, Aryl-H), 6.90-6.85 (m, 2H, Aryl-H), 6.82-6.73 (m, 1H, Aryl-H), 6.70-6.65 (m, 1H, Aryl-H), 6.60-6.55 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.31-5.38 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.09-5.01 (m, 1H, C=CH), 4.25-4.18 (m, 2H, Ester- CH_2), 4.17-4.11 (m, 2H, Ester- CH_2), 2.86-2.75 (m, 4H, $2\times\text{CH}_2$), 1.99 (s, 3H, CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.98 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.11 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 152.3, 135.8, 133.2,

130.7, 128.6, 128.3, 127.9, 125.3, 123.1, 121.8, 119.8, 112.3, 61.3, 61.0, 57.5, 52.1, 34.2, 30.9, 27.2, 25.6, 18.1, 14.1, -4.2; **m/z** (**EI**) (%): 479 (15), 333 (28), 235 (61), 117 (100, $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2661, 2322, 2105, 1927, 1730, 1478, 1445, 1370, 1255, 1192, 1097, 1041, 912, 834, 747, 691 cm^{-1} .

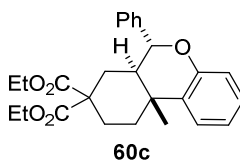
Diethyl (*E*)-2-(3-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)but-2-en-1-yl)malonat (69**)**



Nach AAV 10 werden 50.0 mg Diethylmalonat **45** (0.313 mmol) in 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 14.1 mg Natriumhydrid (0.583 mmol) und 60.0 mg Bromid **67** (0.176 mmol, 1.78 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 164 mg **69** (0.391 mmol, 80%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.13-7.09 (m, 1H, Aryl-H), 7.03-7.02 (m, 1H, Aryl-H), 6.89-6.86 (m, 1H, Aryl-H), 6.77-6.76 (m, 1H, Aryl-H), 5.36-5.33 (m, 1H, C=CH), 4.25-4.18 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.43 (t, J = 7.6 Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.99 (s, 3H, CH_3), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.97 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.14 (s, 6H, TBS: 2x CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 152.6, 152.5, 138.4, 136.9, 129.8, 127.8, 124.6, 121.1, 119.5, 61.4, 52.0, 27.7, 25.7, 18.2, 14.1, -4.3; **m/z** (**EI**) (%): 421 (1, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 363 (100, $[\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{Si}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$): berechnet 421.2405, gefunden: 421.2406; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2935, 2859, 1738, 1596, 1484, 1445, 1369, 1256, 1156, 1036, 918, 837, 781, 690 cm^{-1} .

Diethyl-10a-methyl-6-phenyl-6a,7,10,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-8,8(9*H*)-dicarboxylat (60c**)**

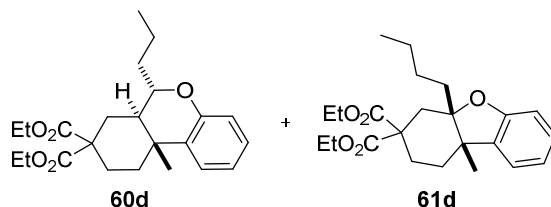


Nach AAV 12 werden 40.0 mg (*E,E*)-**68a** bzw. (*E,Z*)-**68a** (90.0 μmol , 1.00 Äquiv.) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 5.70 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (9.00 μmol , 10 Mol-%) und 3.71 mg Bu_4NPF_6 (9.00 μmol , 10 Mol-%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei

Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 44.7 mg Produkt **60c** (0.106 mmol, 85%) als farbloser Feststoff erhalten. Die relative Konfiguration wurde durch Röntgendiffraktometrie bestätigt.

R_f 0.56 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.34 (m, 5H, Aryl-H), 7.20 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.14-7.12 (m, 1H, Aryl-H), 6.91 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.85 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.92 (d, $J = 11$ Hz, *CHPh*), 4.10 (qd, $J = 7.1, 3.0$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 4.03 (dddd, $J = 17.9, 10.8, 7.1, 3.7$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 2.45- 2.42 (m, 1H, CH_2), 2.23 (dt, $J = 7.0, 3.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.01-1.98 (m, 2H, CH_2), 1.78 (dt, $J = 13.7, 2.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.74-1.67 (m, 1H, CH), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.07 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 172.1, 170.3, 153.2, 139.9, 132.7, 128.5, 128.4, 127.5, 127.4, 124.3, 120.2, 116.7, 79.5, 61.5, 61.2, 54.8, 42.2, 33.4, 33.2, 27.8, 26.8, 21.7, 13.9, 13.8; m/z (EI) (%): 442 (100, $[\text{M}]^+$), 331 (32), 257 (44); **HRMS** ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 445.1986, gefunden: 445.1983; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2971, 1725, 1450, 1227, 1179, 1106, 1019, 750, 703\text{ cm}^{-1}$.

Diethyl-10a-methyl-6-propyl-6a,9,10,10a-tetrahydro-6*H*-benzo[*c*]chromen-8,8(7*H*)-dicarboxylat (60d) und Diethyl-4a-butyl-9b-methyl-1,4,4a,9b-tetrahydrodibenzo[*b,d*]furan-3,3(2*H*)-dicarboxylat (61d)



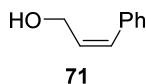
Nach AAV 12 werden 50.0 mg (*E,E*)-**59d** (0.129 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 7.7 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (13 μmol , 10 Mol-%) und 5.0 mg Bu_4NPF_6 (13 μmol , 10 Mol-%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 20.5 mg Produkt **60d** (53.0 μmol , 41%) als farbloses Öl erhalten, sowie 33.5 mg Produkt **61d** (73.5 μmol , 57%).

60d: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.06 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.4 Hz, 1H, Aryl-H), 7.03-6.98 (dd, $J = 7.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H, Aryl-H), 6.86-6.82 (td, $J = 7.3$ Hz, 1.4 Hz, 1H, Aryl-H), 6.71-6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.27-4.11 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.73-2.70 (m, 1H, $\text{CH}(\text{O})$), 2.20-2.18 (m, 1H, CH), 1.98-1.87 (m, 1H, CH_2), 1.87-1.78 (m, 1H, CH_2), 1.78-

1.65 (m, 3H, CH₂), 1.42-1.31 (m, 1H, CH₂), 1.27-1.21 (m, 4H, CH₂), 1.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₃), 0.98 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz; C₆D₆): δ 172.5, 171.4, 157.6, 136.4, 128.0, 122.3, 120.5, 110.0, 91.4, 61.5, 61.2, 52.5, 46.5, 34.7, 32.3, 27.3, 25.8, 21.0, 14.0, 13.9, 7.8; **m/z (EI) (%)**: 345.1 (67), 316.2 (36), 77 (100, [C₃H₅O₂]⁺); **HRMS** (C₂₃H₃₂O₅Na, [M+Na]⁺) berechnet: 411.2147, gefunden: 411.2146; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3458, 2975, 2324, 2105, 1729, 1599, 1457, 1371, 1228, 1096, 1031, 970, 922, 866, 750, 702$ cm⁻¹.

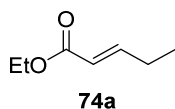
61d: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 6.89-6.84 (m, 1H, Aryl-H), 6.83-6.79 (m, 1H, Aryl-H), 4.24-4.11 (m, 4H, Ester-CH₂), 2.48-2.39 (m, 1H, CH₂), 2.25-2.19 (m, 1H, CH₂), 2.13-1.99 (m, 3H, CH₂), 1.98-1.90 (m, 1H, CH₂), 1.65-1.56 (m, 4H, CH₂), 1.35 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.31 (s, 3H, CH₃), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester-CH₃), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, Ester-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, C₆D₆): δ 172.1, 170.6, 152.5, 133.5, 127.4, 124.4, 120.1, 117.3, 74.5, 61.6, 61.4, 55.2, 39.7, 36.0, 33.0, 28.5, 26.8, 22.2, 17.5, 14.0; **HRMS** (C₂₃H₃₂O₅Na, [M+Na]⁺) berechnet: 411.2147, gefunden: 411.2142; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3465, 2978, 2320, 21110, 1730, 1452, 1375, 1235, 1174, 1094, 972, 926, 860, 750, 705$ cm⁻¹.

(Z)-3-Phenylprop-2-en-1-ol (71)



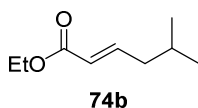
Eine Lösung von 100 mg **70** (0.758 mmol, 1.00 Äquiv.) wird in 5.0 mL Ethylacetat mit 53 mg Palladium auf Calciumcarbonat (5 % Pd, vergiftet mit Blei) und 3 Tropfen Chinolin versetzt. Die Reaktionsmischung wird unter Wasserstoffatmosphäre (Ballon) 3 h gerührt. Anschließend wird die Lösung über Celite filtriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. Es werden 84 mg Produkt **71** (0.63 mmol, 83%, *E/Z* 95:5) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.59 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 7.17-7.39 (m, 5H, Aryl-H), 6.59 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, PhCH=CH), 5.88 (dt, $J = 11.8, 6.4$ Hz, 1H, PhCH=CH), 4.40-4.48 (m, 2H, CH₂OH); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 136.6, 131.3, 131.2, 128.9, 128.4, 127.4, 59.8; **m/z (EI) (%)**: 134 (11, [M]⁺), 103 (49), 77 (100, [C₅H₅]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3328, 1498, 1015, 772, 705$ cm⁻¹.

(E)-Ethyl-pent-2-enoat (74a)

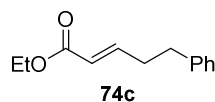
Nach AAV 7 werden 1.00 g Propanal **73a** (17.2 mmol) in 40.0 mL Tetrahydrofuran mit 896 mg Natriumhydrid (37.3 mmol) und 4.50 mL Triethylphosphonoacetat (22.4 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

R_f 0.76 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.00 (dt, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 5.80 (dt, $J = 15.7, 1.7$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 2.25-2.17 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 150.6, 120.4, 60.1, 25.2, 14.2, 12.1.

(E)-Ethyl-5-methylhex-2-enoat (74b)

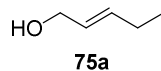
Eine Lösung von 500 mg Isoveraldehyd **73b** (5.81 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran wird bei Raumtemperatur mit 1.38 mL Triethylphosphonoacetat (6.97 mmol, 1.20 Äquiv.) und 781 mg Kalium-*tert*-butanolat (6.97 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Nach Hydrolyse mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 906 mg Produkt **74b** (5.81 mmol, quant.) als farbloses, viskoses Öl erhalten.⁸²

R_f 0.67 (9:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.94-6.87 (m, 1H, C(O)CH=CH), 5.77 (dt, $J = 15.6, 1.5$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 2.05 (ddd, $J = 7.5, 6.8, 1.5$ Hz, 2H, CH_2), 1.78-1.76 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.88 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.6, 148.1, 122.2, 60.0, 41.4, 27.7, 22.3, 14.2; m/z (EI) (%): 111 (10), 57 (100, $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3454, 2925, 1726, 1382, 1268, 1037 \text{ cm}^{-1}$.

(E)-Ethyl-5-phenylpent-2-enoat (74c)

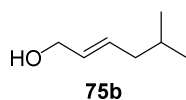
Nach AAV 7 werden 2.00 g 3-Phenylpropanal **73c** (14.9 mmol) in 35.0 mL Tetrahydrofuran mit 775 mg Natriumhydrid (19.4 mmol) und 3.80 mL Triethylphosphonoacetat (19.4 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 2.05 g Produkt **74c** (11.0 μ mol, 72%) als farbloses Öl erhalten.⁸³

R_f 0.33 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.23-7.18 (m, 3H, Aryl-H), 7.02 (dt, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 5.86 (dt, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, C(O)CH=CH), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester-CH₂), 2.80-2.77 (m, 2H, CH₂Ph), 2.56-2.50 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 166.5, 148.0, 140.7, 128.4, 128.3, 126.1, 121.8, 60.1, 34.3, 33.8, 14.2; m/z (EI) (%): 158 (12), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2927, 1717, 1654, 1452, 1367, 1266, 1187, 1039, 975, 851, 700 \text{ cm}^{-1}$.

(E)-2-Penten-1-ol (75a)

Nach AAV 14 werden 550 mg Ethylpent-2-enoat **74a** (4.30 mmol) mit 9.0 mL Diisobutylaluminiumhydrid (8.96 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 330 mg 2-Penten-1-ol **75a** (3.83 mmol, 89%) als farbloses Öls erhalten.

R_f 0.33 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.56-5.52 (m, 1H, CH), 5.33-5.29 (m, 1H, CH), 3.60-3.54 (m, 2H, CH₂OH), 2.10-2.02 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 135.0, 120.4, 60.1, 25.24, 14.2.

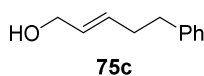
(E)-5-Methyl-2-hexen-1-ol (75b)

Nach AAV 14 werden 480 mg **74b** (3.08 mmol) mit 6.70 mL Diisobutylaluminiumhydrid (6.67 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung

(*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 116 mg 5-Methylhex-2-en-1-ol **75b** (1.02 mmol, 33%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.68-5.59 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.07 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, CH_2CH), 1.71 (s, 1H, OH), 1.62 (dp, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88 (s, 3H, CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 132.0, 130.0, 63.7, 41.5, 28.2, 22.3; m/z (**EI**) (%): 97 (25), 83 (34), 57 (100, $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3428, 2921, 1456, 1383, 1074, 1011 \text{ cm}^{-1}$.

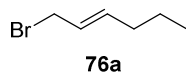
(*E*)-5-Phenylpent-2-en-1-ol (**75c**)



Nach AAV 14 werden 2.00 g **74c** (10.5 mmol) mit 22.0 mL Diisobutylaluminiumhydrid (21.9 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt. Es werden 1.66 g Alkohol **75c** (10.2 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

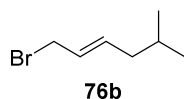
R_f 0.32 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.28 (m, 2H, Aryl-H), 7.22-7.18 (m, 3H, Aryl-H), 5.80-5.65 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.75-2.72 (m, 2H, PhCH_2), 2.39-2.38 (m, 2H, PhCH_2CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 141.6, 129.0, 128.4, 128.3, 128.2, 125.8, 63.6, 35.5, 33.9.

(*E*)-1-Bromhex-2-en (**76a**)



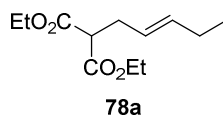
Nach AAV 9 werden 600 mg *trans*-2-Hexen-1-ol **75a** (5.99 mmol) mit 1.40 mL Phosphortribromid (15.0 mmol) zu 736 mg *trans*-1-Brom-2-hexen **76a** (4.49 mmol, 75%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.82-5.61 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2Br), 2.04 (dd, $J = 14.0, 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 1.47-1.35 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3).

(E)-1-Brom-5-methylhex-2-en (76b)

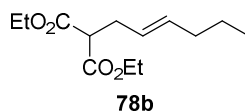
Nach AVV 9 werden 50.0 mg 5-Methylhex-2-en-1-ol **75b** (0.438 mmol) mit 0.06 mL Phosphortribromid (0.657 mmol) zu 62.0 mg 1-Brom-5-methylhex-2-en **76b** (0.350 mmol, 80%) umgesetzt.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.81-5.58 (m, 2H, CH=CH), 3.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CH₂Br), 1.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 1.70-1.56 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.89 (s, 3H, CH₃), 0.86 (s, 3H, CH₃).

Diethyl-2-((E)-pent-2-enyl)malonat (78a)

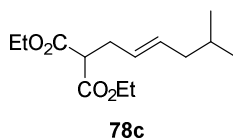
Nach AAV 10 werden 530 mg Malonsäurediethylester **45** (3.31 mmol) mit 199 mg Natriumhydrid (8.28 mmol, 1.50 Äquiv.) und 400 mg Bromid **76a** (2.72 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 558 mg Produkt **78a** (2.45 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.53 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 5.60-5.52 (m, 1H, CHCH₂CH=CH), 5.39-5.31 (m, 1H, CHCH₂CH=CH), 4.18 (qd, J = 7.1, 0.9 Hz, 4H, Ester-CH₂), 3.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H, CH(CO₂Et)₂), 2.58-2.54 (m, 2H, CHCH₂), 2.01-1.93 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 6H, Ester-CH₃), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 169.0, 135.5, 135.4, 124.3, 61.2, 52.3, 31.8, 25.5, 14.1, 13.6; ***m/z* (EI)** (%): 228 (13, [M]⁺), 160 (42), 125 (88), 73 (100, [C₃H₅O₂]⁺), 69 (61); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2929, 1739, 1227, 1155 cm⁻¹.

Diethyl-2-((*E*)-hex-2-enyl)malonat (78b)

Nach AAV 10 werden 300 mg Malonsäurediethylester **45** (1.99 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 88.1 mg Natriumhydrid (3.65 mmol, 1.50 Äquiv.) und 357 mg (*E*)-1-Bromhex-2-en **76d** (2.19 mmol, 1.10 Äquiv.) behandelt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 300 mg Produkt (1.24 mmol, 62%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.60 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.57-5.47 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.41-5.30 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.18 (qd, $J = 7.1, 0.8$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 3.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CH}$), 2.57 (ddd, $J = 7.7, 6.8, 1.0$ Hz, 2H, $(\text{CO}_2\text{Et})_2\text{CHCH}_2$), 1.98-1.90 (m, 2H, CH_2), 1.40-1.30 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.1, 133.7, 125.4, 61.3, 52.3, 34.5, 31.9, 22.4, 14.1, 13.5, 13.0; m/z (**EI**) (%): 242 (10), 173 (8), 83 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 265.14103, gefunden: 265.14096; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2961, 2923, 2854, 1737, 1445, 1376, 1227, 1155, 1036, 971\text{ cm}^{-1}$.

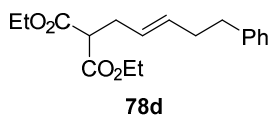
Diethyl-2-((*E*)-5-methylhex-2-enyl)malonat (78c)

Nach AAV 10 werden 50.0 mg Malonsäurediethylester **45** (0.312 mmol) mit 19.0 mg Natriumhydrid (0.780 mmol, 1.50 Äquiv.) und 83.0 mg Bromid **76b** (0.468 mmol, 1.50 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. Es werden 63.2 mg Produkt **78c** (0.246 mmol, 79%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.40 (9:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.53-5.44 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.26-5.18 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 3.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 2.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 1.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.60-1.53 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26-1.22 (m, 6H, Ester- CH_3), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.4, 134.3, 125.0, 61.3, 52.7, 42.3,

35.8, 28.7, 22.5, 14.4; **m/z** (**EI**) (%): 83 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958, 1729, 1466, 1368, 1220, 1152, 1035, 973, 858 cm^{-1}

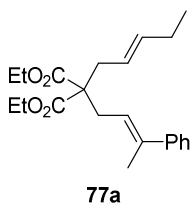
Diethyl-2-((*E*)-5-phenylpent-2-enyl)malonat (**78d**)



Nach AAV 10 werden 1.00 g Malonsäurediethylester **45** (6.25 mmol) in 40.0 mL Tetrahydrofuran mit 375 mg Natriumhydrid (15.6 mmol, 1.50 Äquiv.) und 1.40 g Bromid **76c** (6.22 mmol, 1.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 1.20 g Produkt **78d** (3.94 mmol, 63%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.62 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.26 (m, 2H, Aryl-H), 7.19-7.15 (m, 3H, Aryl-H), 5.63-5.56 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 5.45-5.40 (m, 1H, $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 4.23-4.15 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.39-3.35 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 2.65 (t, J = 7.8 Hz, 2H, CHCH_2), 2.58 (t, J = 7.2 Hz, 2H, PhCH_2), 2.29 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.28-1.25 (m, 6H, Ester- CH_3); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ 169.0, 141.7, 132.8, 128.3, 128.2, 126.0, 125.7, 61.2, 52.2, 35.7, 34.2, 31.8, 14.1; **m/z** (**EI**) (%): 304 (100, $[\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2923, 1742, 1456, 699 cm^{-1} .

Diethyl-2-((*E*)-pent-2-en-1-yl)-2-((*E*)-3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (**77a**)

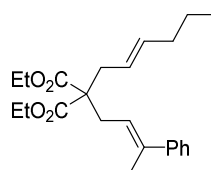


Nach AAV 11 werden 60.0 mg monoalkyliertes Malonat **78a** (0.263 mmol) in 10.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 21.2 mg Natriumhydrid (0.877 mmol, 2.00 Äquiv.) und 72.0 mg (*E*)-(4-Brombut-2-en-2-yl)benzol **44a** (0.341 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 70.3 mg Produkt **77a** (0.195 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.59 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 5.65-5.63 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CPh}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.31-5.25 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.23-4.16 (m, 4H,

Ester-CH₂), 2.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CCH₂), 2.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CCH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃), 2.04-1.98 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester-CH₃), 0.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 171.1, 143.8, 138.1, 137.0, 128.1, 126.8, 125.8, 122.5, 121.8, 61.1, 57.9, 35.8, 31.5, 25.7, 16.2, 14.1, 13.7; m/z (EI) (%): 289 (19), 243 (72), 171 (60), 131 (89), 129 (100, [C₅H₅O₄]⁺); HRMS (C₂₂H₃₁O₄, [M+H]⁺) berechnet: 359.2217, gefunden: 359.2214; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3455, 2924, 1733, 1450, 1383, 1193, 1040, 753, 697$ cm⁻¹.

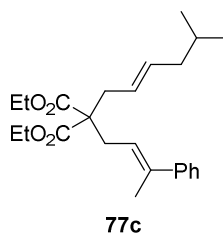
Diethyl-2-(hex-2-en-1-yl)-2-(3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (**77b**)



77b

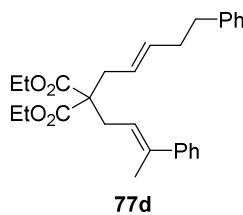
Nach AAV 11 werden 100 mg monoalkyliertes Malonat **78b** (0.413 mmol) in 15.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 0.62 mL Kaliumhexamethyldisilazid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.620 mmol, 1.50 Äquiv.) und 113 mg (*E*)-(4-Brombut-2-en-2-yl)benzol **44a** (0.537 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 114 mg **77b** (0.306 mmol, 74%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.48 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31-7.27 (m, 4H, Aryl-H), 7.24-7.19 (m, 1H, Aryl-H), 5.59 (ddd, $J = 8.8, 6.2, 1.4$ Hz, 1H, CH=CPh), 5.54-5.46 (m, 1H, CH=CH), 5.31-5.23 (m, 1H, CH=CH), 4.17 (qd, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 4H, Ester-CH₂), 2.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, CCH₂CH=C), 2.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, CCH₂CH=C), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.98-1.93 (m, 2H, CH=CHCH₂), 1.39-1.30 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.24 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ethyl-CH₃), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.1, 143.8, 138.1, 135.3, 128.1, 126.8, 125.8, 123.6, 121.7, 61.1, 57.8, 35.8, 34.7, 31.4, 22.5, 16.2, 14.1, 13.6; m/z (EI) (%): 289 (35), 243 (100, [C₁₃H₂₄O₄]⁺), 185 (54), 131 (38); HRMS (C₂₃H₃₂O₄Na, [M+Na]⁺) berechnet: 395.21928, gefunden: 395.21927; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2962, 2, 1445, 1280, 1195, 1051, 756, 698$ cm⁻¹.

Diethyl-2-((*E*)-5-methylhex-2-en-1-yl)-2-((*E*)-3-phenylbut-2-en-1-yl)malonat (77c**)**

Nach AAV 11 werden 190 mg monoalkyliertes Malonat **78c** (0.741 mmol) in 20.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 59.3 mg Natriumhydrid (2.47 mmol, 2.00 Äquiv.) und 203 mg (*E*)-(4-Brom-2-buten-2-yl)benzol **44a** (0.963 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 121 mg Produkt **77c** (0.313 mmol, 42%) als farbloses Öl erhalten.

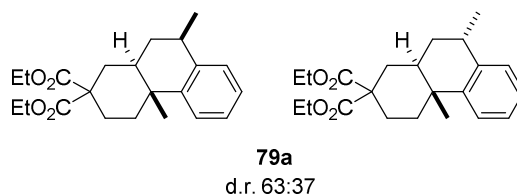
R_f 0.62 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.60 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CPh}$), 5.54-5.46 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.32-5.23 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.21-4.16 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CPh}$), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.57-1.55 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (dd, $J = 9.3, 5.0$ Hz, 6H, Ester- CH_3), 0.87 (s, 3H, CH_3), 0.85 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 138.1, 134.2, 128.2, 126.8, 125.8, 124.5, 121.8, 61.2, 57.8, 42.0, 35.9, 31.5, 28.3, 22.2, 16.2, 14.1; m/z (**EI**) (%): 289 (37), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 395.21928, gefunden: 395.21927; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2954, 1733, 1205, 1185, 1141, 971, 920, 848\text{ cm}^{-1}$.

Diethyl-2-((*E*)-3-phenylbut-2-en-1-yl)-2-((*E*)-5-phenylpent-2-en-1-yl)malonat (77d**)**

Nach AAV 11 werden 500 mg monoalkyliertes Malonat **78d** (1.64 mmol) in 30.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 131 mg Natriumhydrid (5.47 mmol, 2.00 Äquiv.), 450 mg (*E*)-(4-Brom-but-2-en-2-yl)benzol **44a** (2.13 mmol, 1.30 Äquiv.) und einer Spatelspitze Tetrabutylammoniumiodid umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 516 mg **77d** (1.18 mmol, 72%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.64 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 7.26-7.14 (m, 5H, Aryl-H), 5.66-5.53 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CPh}$, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.38-5.30 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.25-4.12 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CCH_2), 2.78 (dd, $J = 7.5$, 0.7 Hz, 2H, CCH_2), 2.69-2.63 (m, 3H, PhCH_2CH_2 , CCH_2), 2.33 (dd, $J = 14.8$, 6.8 Hz, 2H, PhCH_2CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 143.8, 141.7, 138.1, 128.4, 128.3, 128.2, 128.2, 126.8, 125.8, 125.8, 124.3, 121.7, 61.2, 57.8, 35.8, 34.4, 31.5, 29.7, 16.2, 14.1; m/z (EI) (%): 434 (2, $[\text{M}]^{++}$), 289 (10), 131 (55), 105 (32), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 435.2529, gefunden: 435.2530; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2924$, 1732, 1449, 1194, 698 cm^{-1} .

Diethyl-4a,9-dimethyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophenanthren-2,2(1*H*)-dicarboxylat (79a)

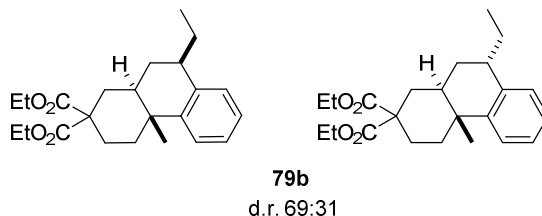


Nach AAV 12 werden 30.0 mg 1,6-Dien **77a** (83.7 μmol) mit 5.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (8.0 μmol) und 3.3 mg Bu_4NPF_6 (8.0 μmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 20.4 mg **79a** (56.9 μmol , 68%, d.r. = 63:37) als farbloses Öl erhalten. Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

R_f 0.42 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ 7.14-7.10 (m, 2H, Aryl-H), 7.08-7.07 (m, 2H, Aryl-H), 3.99-3.95 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.84-2.76 (m, 2H, CHCH_3 , dr1/dr2), 2.69-2.64 (m, 2H, CCH_2CH_2 , dr1/dr2), 2.47 (dt, $J = 13.2$, 2.5 Hz, 1H, CCH_2CH_2 , *M*), 2.42 (dt, $J = 13.2$, 2.4 Hz, 1H, CCH_2CH_2 , dr2), 2.20-2.13 (m, 2H, CCH_2CH_2 , dr1/dr2), 2.09-2.04 (m, 2H, CH_2CHCH_2 , CCH_2CH), 2.01-1.95 (m, 2H, CCH_2CH_2 , dr1/dr2), 1.91 (tt, $J = 13.0$, 2.6 Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 1.74 (td, $J = 13.8$, 3.6 Hz, 1H, CCH_2CH), 1.52 (ddd, $J = 13.3$, 7.5, 2.6 Hz, 1H, CH_2CHCH_3), 1.24 (dd, $J = 12.9$, 2.1 Hz, 1H, CH_2CHCH_3), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CHCH_3 , dr2), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3 , dr1), 1.01 (s, 3H, CH_3 , dr1), 0.96 (s, 3H, CH_3 , dr2), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): δ 172.4, 172.3, 171.0, 170.9, 147.2, 146.9, 140.7, 140.6, 130.1, 128.4, 126.3, 126.2, 126.1, 126.0, 124.9, 124.7, 61.3, 61.1, 61.0, 55.8, 55.5, 38.4, 36.9, 36.8, 35.4, 35.1, 35.0, 34.2, 34.1, 33.9, 33.4, 33.2, 32.8, 28.0, 27.9, 25.7, 23.4, 22.1, 21.5, 14.2,

14.1; **m/z** (**EI**) (%): 77 (100, $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_2]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 358.2144, gefunden: 358.2140; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3438, 2925, 1741, 1458, 1021, 912 cm^{-1} .

Diethyl-9-ethyl-4a-methyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophenanthren-2,2(1*H*)-dicarboxylat (79b)

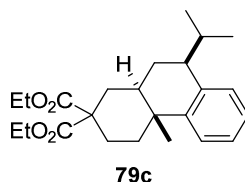


Nach AAV 12 werden 30.0 mg 1,6-Dien **77b** (80.0 μmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 4.8 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (8.0 μmol) und 3.0 mg Bu_4NPF_6 (8.0 μmol) 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 21.1 mg **79b** (58.0 μmol , 72%, d.r. = 69:31) als farbloses Öl erhalten. Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

R_f 0.44 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **Hauptisomer**: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.23 (m, 2H, Aryl-H), 7.14-7.12 (m, 2H, Aryl-H), 4.20-4.15 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.94 (td, J = 10.6, 3.2 Hz, 1H, CHCH_2CH_3), 2.46-2.41 (m, 1H, CCH_2CH_2), 2.22 (dt, J = 13.6, 2.9 Hz, 2H, CCH_2CH_2), 2.07-2.00 (m, 1H, CCH_2CH_2), 1.97-1.90 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.76 (ddd, J = 13.2, 7.9, 2.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.69 (tt, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H, CHCH_2CH), 1.62-1.51 (m, 3H, CH_2CH_3 , CCH_2CH), 1.45-1.39 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ethyl- CH_3), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.13 (s, 3H, CH_3), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3); **Nebenisomer**: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.23 (m, 2H, Aryl-H), 7.14-7.12 (m, 2H, Aryl-H), 4.20-4.15 (m, 4H, Ester- CH_2), 2.71-2.68 (m, 1H, CHCH_2CH_3), 2.46-2.41 (m, 1H, CCH_2CH_2), 2.22 (dt, J = 13.6, 2.9 Hz, 2H, CCH_2CH_2), 2.07-2.00 (m, 1H, CCH_2CH_2), 1.97-1.90 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.76 (ddd, J = 13.2, 7.9, 2.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.76 (ddd, J = 13.2, 7.9, 2.8 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.69 (tt, J = 12.7, 2.9 Hz, 1H, CHCH_2CH), 1.62-1.51 (m, 3H, CH_2CH_3 , CCH_2CH), 1.45-1.39 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_3$), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_2CH_3); **Hauptisomer**: $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 172.5, 171.0, 147.5, 139.3, 128.2, 125.7, 125.4, 124.1, 61.3, 61.1, 55.1, 38.9, 37.4, 36.0, 34.6, 33.6, 31.3, 30.4, 28.3, 27.2, 21.7, 14.0, 10.8, **Nebenisomer**: $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 172.4, 171.1, 146.7, 140.1, 129.8, 125.7, 125.6, 124.4, 61.3, 61.1, 55.4, 39.6, 36.5, 36.0, 34.4, 33.7, 31.6, 28.3, 27.3, 21.5,

14.0, 12.7; **m/z** (**EI**) (%): 372 (100, $[M]^{+}$), 357 (57), 298 (59), 269 (93), 209 (73); **HRMS** ($C_{23}H_{33}O_4$, $[M+H]^{+}$) berechnet: 373.2301, gefunden: 373.2297; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2964, 1731, 1457, 1244, 1026, 761 cm^{-1} .

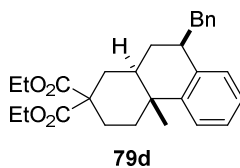
Diethyl-9-isopropyl-4a-methyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophenanthren-2,2(1H)-dicarboxylat (79c)



Nach AAV 12 werden 120 mg 1,6-Dien **77c** (0.310 mmol) in 2.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 18.6 mg $Ca(NTf_2)_2$ (31.0 μ mol) und 12.0 mg Bu_4NPF_6 (31.0 μ mol) 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 84.2 mg **79c** (0.217 mmol, 70%) mit Spuren von **80** als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.46 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.27 (m, 1H, Aryl-H), 7.23-7.22 (m, 1H, Aryl-H), 7.13-7.11 (m, 2H, Aryl-H), 4.19-4.16 (m, 2H, Ester- CH_2), 4.16-4.13 (m, 2H, Ester- CH_2), 3.03-2.99 (m, 1H, $CHCH(CH_3)_2$), 2.48-2.43 (m, 1H, $CH(CH_3)_2$), 2.42-2.38 (m, 1H, CCH_2CH), 2.21-2.17 (m, 2H, CCH_2CH_2), 2.04-1.99 (m, 1H, CCH_2CH), 1.64-1.61 (m, 1H, CH_2CHCH_2), 1.53-1.48 (m, 3H, CCH_2CH_2 , $CHCH_2CH$), 1.47-1.40 (m, 1H, $CHCH_2CH$), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.05 (d, J = 6.9 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$), 0.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H, $CH(CH_3)_2$); **^{13}C -NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ 172.5, 171.1, 148.0, 138.9, 127.6, 125.7, 125.3, 124.2, 61.3, 61.1, 55.1, 43.1, 37.1, 35.9, 34.8, 33.7, 31.8, 27.2, 24.8, 21.4, 20.7, 15.9, 14.0; **m/z** (**EI**) (%): 343 (100, $[C_{21}H_{27}O_4]^{+}$), 269 (54), 91 (28); **HRMS** ($C_{24}H_{34}O_4Na$, $[M+Na]^{+}$) berechnet: 457.2349, gefunden: 457.2342; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3446, 2924, 1729, 1454, 1028 cm^{-1} .

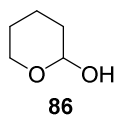
Diethyl-9-benzyl-4a-methyl-3,4,4a,9,10,10a-hexahydrophenanthren-2,2(1H)-dicarboxylat (79d)



Nach AAV 12 werden 50.0 mg 1,6-Dien **77d** (0.115 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 7.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.012 mmol) und 4.5 mg Bu_4NPF_6 (0.012 mmol) 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 30.0 mg **79d** (69.0 μmol , 60%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.57 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): δ 7.15-7.06 (m, 7H, Aryl-H), 6.98-6.97 (m, 2H, Aryl-H), 3.96-3.91 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.17-3.14 (m, 1H, CHCH_2Ph), 3.11 (dd, $J = 13.1, 3.9$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.58 (dd, $J = 13.3, 9.3$ Hz, 1H, CH_2Ph), 2.62 (ddd, $J = 13.9, 6.0, 3.2$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 2.32 (dt, $J = 13.2, 2.5$ Hz, 1H, CCH_2CH), 2.12 (td, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 2.04 (dt, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 1.89 (tt, $J = 12.7, 2.7$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 1.81 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H, CCH_2CH), 1.70 (td, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H, CCH_2CH_2), 1.48-1.44 (m, 1H, CHCH_2CH), 1.34 (td, $J = 13.1, 10.2$ Hz, 1H, CHCH_2CH), 0.93 (s, 3H, CH_3), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): δ 172.2, 170.9, 148.1, 140.4, 138.9, 129.6, 128.9, 128.5, 126.2, 126.1, 126.0, 124.6, 61.1, 61.0, 55.3, 44.8, 39.3, 38.0, 36.3, 35.1, 34.0, 32.0, 27.7, 21.6, 14.0, 13.9; m/z (**EI**) (%): 357 (15, $[\text{M}]^{+}$), 91 (67); **HRMS** ($\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) berechnet: 457.2349, gefunden: 457.2340; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3470, 2935, 1741, 1467, 1011, 998\text{ cm}^{-1}$.

Tetrahydro-2H-pyran-2-ol (86)

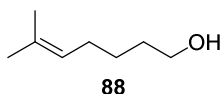


Zu einer Lösung von 10.0 mL 3,4-Dihydro-2H-pyran **85** (11.0 mmol) in 100 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 20.0 mL 1 M Salzsäure gegeben und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 15.0 mL 1 M Natronlauge neutralisiert und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Hilfe einer Kugelrohr-Apparatur destillativ gereinigt. Es werden 10.6 g eines farblosen Öls (10.4 mmol, 95%) erhalten.⁸⁴

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.88-4.86 (m, 1H, CHOH), 4.02-3.97 (m, 1H, CH₂O), 3.54-3.48 (m, 1H, CH₂O), 1.86-1.75 (m, 2H, CH₂CH), 1.54-1.47 (m, 4H, 2xCH₂); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 94.4, 63.8, 31.9, 25.2, 20.2; ***m/z* (EI)** (%): 85 (100, [C₅H₉O]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3482, 2926, 1647, 1457, 1193 cm⁻¹.

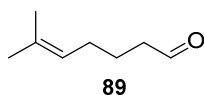
6-Methylhept-5-en-1-ol (**88**)



Zu einer Suspensin von 9.09 g Isopropyltriphenylphosphoniumiodid **87** (21.0 mmol, 1.05 Äquiv.) in 40.0 mL Tetrahydrofuran werden bei –78 °C 2.58 g Kalium-*tert*-butoxid (23.0 mmol, 1.15 Äquiv.) gegeben. Nach 5 min Rühren wird die tiefrote Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und 30 min gerührt. Anschließend werden 2.04 g Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ol **86** (20.0 mmol, 1.0 Äquiv.) in 10 mL Tetrahydrofuran zugetropft und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit 50 mL Wasser hydrolysiert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 1.33 g Alkohol **88** (10.4 mmol, 52%) als schwach gelbes Öl erhalten.⁸⁷ Der Alkohol wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

R_f 0.36 (4:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ 5.12-5.10 (m, 1H, C=CH), 3.63 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂OH), 2.00-1.95 (m, 2H, CH₂), 1.84 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H, CH₂), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.40 (m, 2H, CH₂); **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 131.7, 124.2, 62.9, 32.4, 27.9, 26.0, 25.7, 17.8.

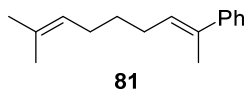
6-Methylhept-5-enal (**89**)



Nach AAV 15 werden 1.30 g Alkohol **88** (0.010 mmol) mit 1.82 g Dess-Martin-Periodinan (4.30 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 1.02 g Aldehyd **89** (0.081 mmol, 81%) als schwach gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHO), 5.09 (m, 1H, C=CH), 2.42 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H, CH_2CHO), 2.03-1.99 (m, 2H, CH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.66-1.59 (m, 2H, CH_2), 1.60 (s, 3H, CH_3).

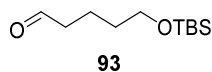
(8-Methylnona-2,7-dien-2-yl)benzol (**81**)



Nach AAV 16 werden 252 mg Aldehyd **89** (2.00 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.34 g Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid **90** (3.00 mmol) und 1.63 mL *n*-Butyllithium (2.60 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 159 mg Produkt **81** (0.740 mmol, 37%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.41 (*n*-Hexan); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.36 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.27 (m, 3H, Aryl-H), 5.81 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, C=CH), 5.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, C=CH), 2.25-2.11 (m, 2H, CH_2), 2.04 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.48-1.39 (m, 4H, CH_2CH_2); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 142.1, 134.8, 131.6, 128.1, 127.9, 126.3, 125.8, 124.5, 30.3, 28.8, 27.6, 25.5, 17.6, 15.8; **m/z (EI)** (%): 214 (63, $[\text{M}]^+$), 171 (68), 143 (83), 129 (100); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}$) berechnet: 214.1716, gefunden: 214.1717; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2922, 2857, 1444, 1381, 1066, 1027, 755, 696, 543\text{cm}^{-1}$.

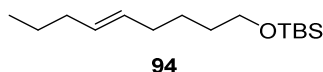
5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pentanal (**93**)



Es werden 2.00 g Tetrahydro-2*H*-pyran-2-ol **86** (19.6 mmol) in 50.0 mL Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 3.09 g Imidazol (39.2 mmol, 2.00 Äquiv.), 5.92 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (39.2 mmol, 2.00 Äquiv.) und 134 mg 4-(Dimethylamino)pyridin (1.20 mmol, 5 Mol-%) versetzt. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 20 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei maximal 60 mbar und 30 °C entfernt. Nach der säulenchromatographischen Reinigung (*iso*-Hexan/Diethylether 50:1) werden 3.45 g eines farblosen Öls (17.0 mmol, 75%) erhalten.

R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.76 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHO), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.45 (td, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H, CH_2CHO), 1.72-1.67 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$), 1.59-1.52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.88 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 202.7, 62.6, 43.6, 32.1, 25.9, 18.6, 18.3, -5.4; m/z (EI) (%): 175 (68), 131 (10), 75(100, $[\text{C}_2\text{H}_7\text{OSi}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2935, 2863, 1718, 1461, 1387, 1252, 1100, 836\text{ cm}^{-1}$.

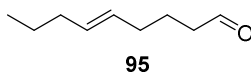
(*E*)-*tert*-Butyldimethyl(non-5-en-1-yloxy)silan (94)



Nach AAV 16 werden 1.00 g Aldehyd **93** (4.62 mmol) in 40.0 mL Tetrahydrofuran mit 2.80 g *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid **91** (6.93 mmol) und 3.80 mL *n*-Butyllithium (3.75 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 1.12 g Produkt **94** (4.39 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.41 (20:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.40-5.34 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.61 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.06-1.94 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.55-1.51 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 1.41-1.34 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3CH_2), 0.90 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.05 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 129.9, 129.8, 63.1, 32.5, 29.3, 27.0, 26.0, 22.9, 18.4, 13.8, -5.3; m/z (EI) (%): 199 (21), 141 (100, $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}]^+$), 57 (71); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3483, 2971, 1728, 1477, 1256, 1103, 851\text{ cm}^{-1}$.

(*E*)-Non-5-enal (95)

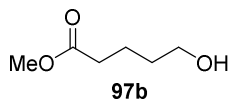


Nach AAV 13 werden 640 mg des TBS-geschützten Alkohols **94** (2.50 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.60 g Tetrabutylammoniumfluorid (5.00 mmol, 2.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das erhaltene Rohprodukt (180 mg, 1.27 mmol) gemäß AAV 15 in 12.0 mL Dichlormethan mit 645 mg Dess-Martin-Periodinan (1.52 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 169 mg Aldehyd **95** (1.21 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.62 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 9.77 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO), 5.44-5.40 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.37-5.31 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.44-2.41 (m, 2H, CH_2CHO),

2.10-2.06 (m, 2H, CH=CHCH₂), 2.00-1.97 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.69 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.39-1.33 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.92-0.89 (m, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 202.7, 131.1, 128.4, 43.3, 29.3, 26.5, 22.8, 22.1, 13.8.

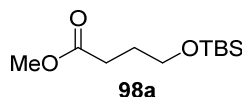
Methyl-5-hydroxypentanoat (**97b**)



Zu einer Lösung von 3.00 g δ -Valerolacton **96b** (30.0 mmol, 1.00 Äquiv.) in 60.0 mL Methanol werden 5 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure gegeben und die Reaktionslösung 12 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit 350 mg Natriumhydrogencarbonat versetzt. Nach 10 min Rühren wird der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel bei 20 °C unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 3.96 g Produkt **97b** (30.0 mmol, quant.) als farbloses, viskoses Öl erhalten.⁸⁵

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.64-3.62 (m, 2H, CH₂OH), 2.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, C(O)CH₂), 1.74-1.66 (m, 2H, C(O)CH₂CH₂), 1.61-1.54 (m, 2H, CH₂CH₂OH); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.2, 62.1, 51.5, 33.6, 32.0, 21.0; m/z (EI) (%): 115 (64), 101 (100, [C₅H₉O₂]⁺), 59 (28); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3427, 2946, 1732, 1441, 1229, 1063$ cm⁻¹.

Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butanoat (**98a**)

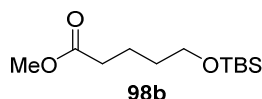


Zu einer Lösung von 3.00 g γ -Butyrolacton **96a** (35.300 mmol) in 30.0 mL Methanol werden 5 Tropfen konzentrierte Schwefelsäure getropft und die Reaktionslösung 12 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur gekühlt und mit 120 mg Imidazol (1.77 mmol) versetzt. Nach 10 min Rühren wird Methanol bei 25 °C unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 30.0 mL *N,N*-Dimethylformamid aufgenommen. Es werden 3.60 g Imidazol (53.0 mmol, 1.50 Äquiv.), 8.00 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (53.0 mmol, 1.50 Äquiv.) und 216 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.77 mmol, 5 Mol-%) hinzugefügt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* konzentriert und der Rückstand in 40 mL Diethylether und 30 mL Wasser aufgenommen. Anschließend werden die Phasen getrennt und die organische Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1). Es werden 8.11 g Produkt **98a** (35.0 mmol, quant.) als schwach gelbes Öl erhalten.⁸⁶

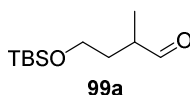
R_f 0.29 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (t, J = 6.1 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.39 (t, J = 7.4 Hz, 2H, C(O)CH₂), 1.83 (tt, J = 7.3, 6.0 Hz, 2H, CH₂CH₂OTBS), 0.88 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.03 (s, 6H, TBS-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 62.0, 51.5, 30.5, 27.9, 25.9, 18.3, -5.41; ***m/z* (EI)** (%): 201 (31), 175 (87), 115 (9), 101 (100, [C₅H₉O₂]⁺), 73 (30), 59 (62); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2945, 2866, 1742, 1452, 1252, 1174, 1100, 838 cm⁻¹.

Methyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentanoat (**98b**)



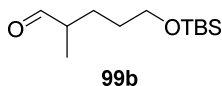
Die Durchführung erfolgt analog zu **98a**. Es werden 2.00 g Ester **97b** (15.2 mmol) in 50.0 mL *N,N*-Dimethylformamid mit 1.50 g Imidazol (22.7 mmol, 1.50 Äquiv.), 3.30 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (22.7 mmol, 1.50 Äquiv.) und 93 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (0.760 mmol, 5 Mol-%) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 3.50 g Produkt **98b** (35.0 mmol, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.45 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (s, 3H, OCH₃), 3.61 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂OTBS), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H, C(O)CH₂), 1.71-1.64 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 1.57-1.50 (m, 2H, C(O)CH₂CH₂), 0.88 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.03 (s, 6H, TBS-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 62.6, 51.4, 33.8, 32.2, 25.9, 21.4, 18.3, -5.4; ***m/z* (EI)** (%): 215 (33), 189 (70), 115 (100, [C₆H₁₅Si]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2860, 1743, 1253, 1101, 838 cm⁻¹.

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylbutanal (99a**)**

Nach AAV 17 werden 5.58 g Ester **98a** (24.0 mmol) in 100 mL Tetrahydrofuran mit 4.00 mL Diisopropylamin (28.8 mmol), 18.0 mL *n*-Butyllithium (18.0 mmol, 1.20 Äquiv.) und 15.5 mL Iodmethan (240 mmol, 10.0 Äquiv.) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt (5.20 g, 21.1 mmol) wird gemäß AAV 14 in 50.0 mL Dichlormethan gelöst, bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 19.0 mL Diisobutylaluminiumhydrid (19.4 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 4 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 5:1) werden 3.20 g Aldehyd **99a** (14.8 mmol, 70%) als farbloses Öl erhalten.⁸⁷

R_f 0.57 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.64 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO), 3.72-3.63 (m, 2H, CH_2OTBS), 2.54-2.45 (m, 1H, CH_3CH), 1.95 (dtd, $J = 12.4, 7.0, 5.4$ Hz, 1H, CHCH_2), 1.62 (dtd, $J = 14.0, 6.3, 5.2$ Hz, 1H, CHCH_2), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 0.87 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.03 (s, 6H, TBS- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 204.8, 60.2, 43.5, 33.7, 25.9, 18.2, 13.1, $-5.4, -5.5$; m/z (**EI**) (%): 201 (21), 101 (16), 57 (100, $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2938, 1710, 1461, 1253, 1101, 834\text{ cm}^{-1}$.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-methylpentanal (99b**)**

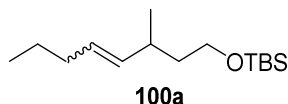
Nach AAV 17 werden 500 mg Ester **98b** (2.03 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 0.36 mL Diisopropylamin (2.54 mmol), 1.50 mL *n*-Butyllithium (2.33 mmol) und 0.34 mL Methyljodid (6.09 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt in der Folgereaktion eingesetzt.

Nach AAV 14 werden 390 mg Rohprodukt (1.50 mmol) in 15.0 mL Dichlormethan mit 1.12 mL Diisobutylaluminiumhydrid (19.4 mmol, 1.10 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 292 mg des Alkohols (1.26 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten, welcher ohne Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt wird.

Nach AAV 15 werden 292 mg Rohprodukt (1.26 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan mit 640 mg Dess-Martin-Periodinan (1.51 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise versetzt und 10 min gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 287 mg Aldehyd **99b** (1.25 mmol, 99%) erhalten.

R_f 0.63 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, CHO), 3.62 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.40-2.31 (m, 1H, CHCH_3), 1.80-1.70 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.62- 1.50 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$, CHCH_2), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 0.89 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 205.1, 62.8, 46.0, 30.0, 26.9, 26.9, 14.1, 13.4, -5.3 .

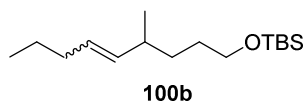
***tert*-Butyldimethyl((3-methyloct-4-en-1-yl)oxy)silan (100a)**



Nach AAV 16 werden 3.20 g Aldehyd **99a** (14.8 mmol) in 60.0 mL Tetrahydrofuran mit 7.70 g *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (19.2 mmol) und 12.0 mL *n*-Butyllithium (12.0 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 1.90 g **100a** (7.40 mmol, 50%, *E/Z* 72:18) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.70 (*n*-Hexan); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.37-5.26 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.12 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.63-3.52 (m, 2H, CH_2OTBS), 2.63-2.56 (m, 1H, CH), 2.05-1.97 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.56-1.50 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.43-1.34 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3CH_2), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.89 (s, 12H, TBS: *t*-Butyl- CH_3 , CH_2CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS: 2x CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 135.8, 128.6, 61.4, 40.5, 29.5, 28.1, 26.0, 23.0, 21.3, 18.3, 13.8, -5.3 ; m/z (**EI**) (%): 199 (25), 141 (100, $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}]^+$), 115 (33), 57 (63); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2956, 2868, 1459, 1389, 1253, 1101, 840, 835$ cm^{-1} .

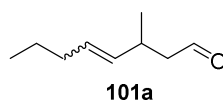
***tert*-Butyldimethyl((4-methylnon-5-en-1-yl)oxy)silan (100b)**



Nach AAV 16 werden 800 mg Aldehyd **99b** (3.47 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 2.00 g *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (5.21 mmol) und 2.80 mL *n*-Butyllithium (2.82 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 660 mg Produkt **100b** (2.44 mmol, 70%, *E/Z* 79:21) als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f 0.75 (20:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 5.33-5.27 (m, 1H, Vinyl- CH_2), 5.14-5.10 (m, 1H, Vinyl- CH_2), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.46-2.39 (m, 1H, CHCH_3), 2.02-1.98 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.55-1.44 (m, 2H, CHCH_2), 1.39-1.32 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$, CH_2CH_3), 1.23-1.17 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.89 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS: $2\times\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 136.3, 128.3, 63.4, 33.6, 31.5, 30.9, 29.6, 26.0, 23.0, 21.4, 18.4, 13.8, -5.3; m/z (**EI**) (%): 213 (58), 155 (100, $[\text{C}_6\text{H}_{16}\text{Si}]^+$), 57 (43); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2889, 1467, 1323, 1247, 1105, 846\text{ cm}^{-1}$.

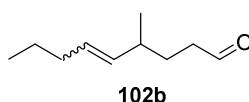
3-Methyloct-4-enal (**101a**)



Nach AAV 13 werden 1.90 g des geschützten Alkohols **100a** (7.44 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 3.50 g Tetrabutylammoniumfluorid (11.1 mmol, 1.50 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 880 mg Alkohol (6.19 mmol, 83%) als gelbes Öl erhalten. Der Alkohol wird nach AAV 15 in 30.0 mL Dichlormethan mit 3.15 g Dess-Martin-Periodinan (7.43 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 858 mg Aldehyd **101a** (6.13 mmol, 99%, *E/Z* 78:22) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.24 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H, CHO), 5.38-5.29 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.10-5.01 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.52-2.34 (m, 3H, CH_2CHO , CHCH_3), 2.00-1.90 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.73-1.59 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.50-1.41 (m, 1H, CH_3CH_2), 0.95 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 202.7, 129.7, 126.1, 50.2, 31.2, 29.5, 23.0, 21.3, 14.4.

4-Methylnon-5-enal (**101b**)

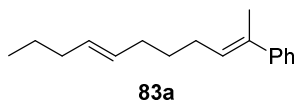


Nach AAV 13 werden 660 mg TBS-geschützter Alkohol **100b** (2.44 mmol) mit 2.90 mL Tetrabutylammoniumfluorid (1 M in Tetrahydrofuran, 2.93 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 336 mg Rohprodukt erhalten. Das erhaltene Rohprodukt (336 mg, 2.15 mmol) wird nach AAV 15 in 20.0 mL Dichlormethan mit 1.10 g Dess-Martin-

Periodinan (2.58 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 212 mg Aldehyd **101b** (1.38 mmol, 64%, *E/Z* 79:21) als farbloses Öl erhalten.

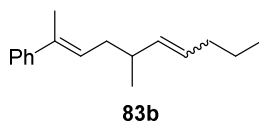
R_f 0.21 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.74 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, CHO), 5.40-5.31 (m, 1H, CH=CH), 5.09-5.03 (m, 1H, CH=CH), 2.51-2.31 (m, 3H, CH_2CHO , CHCH₃), 2.01-1.91 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.72-1.63 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.50-1.41 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.40-1.30 (m, 2H, CHCH₂), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 202.7, 134.8, 129.7, 42.1, 31.2, 29.5, 29.4, 22.9, 21.3, 13.8.

((2*E*,7*E*)-Undeca-2,7-dien-2-yl)benzol (83a**)**



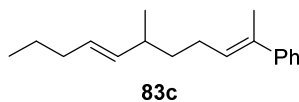
Nach AAV 16 werden 180 mg Aldehyd **96** (1.28 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 861 mg Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid (1.93 mmol) und 1.00 mL *n*-Butyllithium (1.04 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 173 mg Produkt **83a** (0.748 mmol, 55%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.31 (*n*-Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.42-7.39 (m, 1H, Aryl-H), 7.36-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.28-7.19 (m, 2H, Aryl-H), 5.83-5.79 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.51-5.40 (m, 2H, Vinyl-CH₂), 2.27-2.20 (m, 2H, CH=CHCH₂), 2.16-2.11 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}$), 2.06 (s, 3H, CH₃), 2.03-1.98 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.58-1.51 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.44-1.36 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.0, 134.8, 130.1, 128.4, 128.1, 128.0, 126.4, 125.6, 29.7, 29.3, 28.4, 26.9, 22.9, 15.8, 13.8; m/z (**EI**) (%): 185 (62), 128 (34), 143 (67), 117 (54), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$), 77 (20); **HRMS** ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 228.1873, gefunden: 228.1876; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2931, 2867, 1723, 1456, 1254, 698\text{ cm}^{-1}$.

(5-Methyldeca-2,6-dien-2-yl)benzol (83b)

Nach AAV 16 werden 800 mg Aldehyd **102a** (5.71 mmol) in 50.0 mL Tetrahydrofuran mit 3.30 g Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid **90** (7.43 mmol) und 4.60 mL *n*-Butyllithium (4.58 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 660 mg 1,5-Dien **83b** (2.91 mmol, 51%, *E/Z* 77:23) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.39 (*n*-Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.36 (m, 2H, Aryl-H), 7.33-7.29 (m, 2H, Aryl-H), 7.24-7.19 (m, 1H, Aryl-H), 5.82-5.77 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.41-5.31 (m, 1H, Vinyl-CH₂), 5.29-5.22 (m, 1H, Vinyl-CH₂), 2.69-2.58 (m, 1H, CHCH₃), 2.25-2.10 (m, 2H, CH₂CH), 2.10-1.99 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃), 1.43-1.33 (m, 2H, CH₃CH₂), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃), 0.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 135.8, 135.2, 128.5, 128.1, 127.0, 126.4, 125.6, 36.5, 32.3, 29.6, 23.0, 21.0, 16.0, 13.8; m/z (EI) (%): 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$), 97 (9); **HMRS** ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 228.1873, gefunden: 228.1873; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2958, 2869, 1452, 754, 696 \text{ cm}^{-1}$.

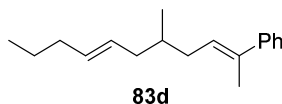
6-Methylundeca-2,7-dien-2-yl)benzol (83c)

Nach AAV 16 werden 210 mg Aldehyd **102b** (1.37 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 914 mg Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid **90** (2.04 mmol) und 1.10 mL *n*-Butyllithium (1.11 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 181 mg Produkt **83c** (0.748 mmol, 55%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.35 (*n*-Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39-7.29 (m, 5H, Aryl-H), 5.48-5.35 (m, 1H, CH=C), 5.21-5.15 (m, 2H, CH=CH), 2.58-2.47 (m, 1H, CHCH₃), 2.25-2.11 (m, 2H, CH₂CH=C), 2.03 (s, 3H, CH₃), 2.00-1.92 (m, 2H, CH₂CH=CH), 1.47-1.31 (m, 4H, CH₃CH₂CHCH₂), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH₂); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 136.1, 133.8, 133.6, 128.7, 128.4, 128.1, 127.9, 126.4, 125.6, 37.4, 31.5, 29.6, 26.8, 23.1, 21.4, 15.8, 13.9; m/z (EI) (%): 242 (31, $[\text{M}]^+$), 199 (18), 131 (100,

$[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$, 91 (50); **HMRS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}$) berechnet: 242.2035, gefunden: 242.2029; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2958, 2865, 1439, 744, 667 \text{ cm}^{-1}$.

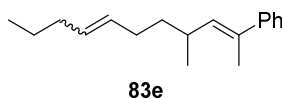
5-Methylundeca-2,7-dien-2-yl)benzol (83d)



Nach AAV 16 werden 900 mg Aldehyd **106** (4.45 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 2.30 g *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (5.78 mmol) und 3.60 mL *n*-Butyllithium (3.61 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 511 mg Produkt **83d** (2.11 mmol, 47%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.53 (100% *n*-Hexan); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.38 (m, 2H, Aryl-H), 7.35-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.25-7.21 (m, 1H, Aryl-H), 5.83-5.80 (m, 1H, C=CH), 5.50-5.41 (m, 2H, CH=CH), 2.26-2.21 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.14-2.06 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CHCH₂), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.01-1.93 (m, 3H, CHCH₂, CH₂CH=C), 1.85-1.79 (m, 1H, CH₂CH=C), 1.69-1.62 (m, 1H, CHCH₃), 1.42-1.37 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.95 (d, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 3H, CHCH₃), 0.93-0.91 (m, 3H, CH₃); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 144.2, 135.3, 130.8, 128.4, 128.1, 127.4, 126.4, 125.6, 35.7, 34.5, 34.3, 29.4, 22.9, 19.7, 16.0, 13.9; **m/z (EI) (%)**: 242 (38), 199 (32), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$), 117 (40); **HMRS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 242.2029, gefunden: 242.2030; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2957, 2870, 1454, 1378, 1026, 1026, 755, 697 \text{ cm}^{-1}$.

4-Methylundeca-2,7-dien-2-yl)benzol (83e)

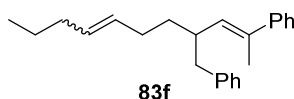


Nach AAV 16 werden 257 mg Aldehyd **109b** (1.22 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 910 mg Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid (1.59 mmol) und 1.00 mL *n*-Butyllithium (1.59 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 201 mg Produkt **83e** (0.840 mmol, 69%, *E/Z* 81:19) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.52 (100% *n*-Hexan); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.41-7.37 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.31 (m, 3H, Aryl-H), 5.55-5.50 (m, 1H, C=CH), 5.42-5.33 (m, 2H, CH=CH), 2.60-2.51 (m, 1H, CH₂CH₂CH), 2.04 (s, 3H, CH₃), 2.08-1.92 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 1.47-1.22 (m,

4H, CH_3CH_2 , CH_2CH), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.93-0.91 (t, $J = 3.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 144.1, 135.0, 133.4, 129.8, 128.1, 128.0, 126.4, 125.7, 37.8, 32.8, 31.6, 29.3, 22.9, 21.4, 20.9, 13.8; m/z (**EI**) (%): 242 (55), 199 (33), 185 (19), 145 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}]^+$), 143 (55), 117 (43), 105 (41); **HMRS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 242.2029, gefunden: 242.2031; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3052, 3010, 2957, 2924, 2866, 1492, 1379, 1026, 968, 869, 756, 696\text{ cm}^{-1}$.

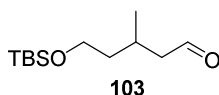
(2-Hept-3-en-1-yl)pent-3-en-1,4-diyl)dibenzol (**83f**)



Nach AAV 13 werden 700 mg **108b** (2.02 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 960 mg Tetrabutylammoniumfluorid (3.03 mmol, 1.50 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 453 mg des Rohprodukts (1.62 mmol) gemäß AAV 15 mit 823 mg Dess-Martin-Periodinan (1.94 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 304 mg Aldehyd (1.09 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

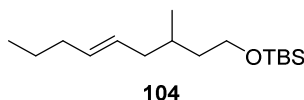
Nach AAV 16 werden 304 mg Aldehyd (1.09 mmol) mit 567 mg *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (1.42 mmol, 1.30 Äquiv.) und 0.90 mL *n*-Butyllithium (0.89 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 181 mg 1,6-Dien **83f** (0.568 mmol, 52%, *E/Z* 74:26) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.37 (*n*-Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.35 (m, 2H, Aryl-H), 7.31-7.29 (m, 3H, Aryl-H), 7.27-7.21 (m, 3H, Aryl-H), 7.17-7.15 (m, 2H, Aryl-H), 5.74-5.72 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 5.39-5.36 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.17-5.14 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.69-2.66 (m, 2H, Benzyl- CH_2), 2.56-2.51 (m, 1H, CH), 2.28-2.21 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 2.14-2.07 (m, 1H, CHCH_2CH_2), 2.00 (s, 3H, CH_3), 1.90-1.82 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.80-1.74 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.64-1.58 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.38-1.32 (m, 1H, CH_3CH_2), 1.25-1.19 (m, 1H, CHCH_2), 1.17-1.11 (m, 1H, CHCH_2), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 144.0, 140.8, 134.6, 133.5, 130.6, 129.3, 128.6, 128.1, 128.0, 126.4, 125.7, 125.6, 42.5, 39.2, 35.1, 29.6, 26.7, 22.7, 15.8, 13.8; m/z (**EI**) (%): 275 (16), 227 (12), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$), 91 (43); **HRMS** ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 318.2342, gefunden: 318.2345; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2925, 2859, 1450, 750, 697\text{ cm}^{-1}$.

5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3-methylpentanal (103**)**

Zu einer Suspension von 372 mg Natriumhydrid (60%ig in Mineralöl, 15.5 mmol, 1.10 Äquiv.) in 40.0 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 1.00 mL Diol **103** (8.46 mmol, 1.00 Äquiv.) getropft und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und portionsweise 1.29 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (8.54 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben. Nach 16 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Lösung mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.⁸⁸ Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 1.40 g Produkt (6.02 mmol), welches gemäß AAV 15 in 55.0 mL Dichlormethan mit 3.00 g Dess-Martin-Periodinan (7.20 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt wird. Nach der Aufarbeitung werden 1.30 g Aldehyd **103** (5.64 mmol, 95%) als schwach gelbes Öl erhalten. Der Aldehyd wird ohne weitere Reinigung direkt in der Folgereaktion eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H, CHO), 3.73-3.60 (m, 2H, CH₂OTBS), 1.76-1.68 (m, 1H, CHCH₃), 1.63-1.53 (m, 2H, CHCH₂), 1.47-1.33 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃), 0.89 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.04 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 201.3, 61.3, 61.0, 39.8, 39.7, 26.5, 26.0, 20.0, 18.3, -5.3.

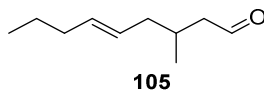
***tert*-Butyldimethyl((3-methylnon-5-en-1-yl)oxy)silan (**104**)**

Nach AAV 16 werden 1.30 g Aldehyd **103** (5.64 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 3.40 g *n*-Butyltriphenylphosphoniumbromid (8.46 mmol) und 4.60 mL *n*-Butyllithium (4.58 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan 100%) werden 773 mg Produkt **104** (2.86 mmol, 49%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.64 (100% *n*-Hexan); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 5.44-5.35 (m, 2H, CH=CH), 3.69-3.61 (m, 2H, CH₂OTBS), 2.06-1.95 (m, 3H, CH, CH₃CH₂CH₂), 1.93-1.88 (m, 1H, CH₃CH₂CH₂), 1.66-1.56 (m, 2H, CH₂CH₂OTBS), 1.39-1.33 (m, 2H, CH₃CH₂), 0.91 (d, J = 7.4 Hz, 3H, CHCH₃) 0.90 (s, 12H, TBS: *t*-Butyl-CH₃, CH₂CH₃), 0.05 (s, 6H, TBS: 2xCH₃);

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 130.7, 128.3, 61.5, 39.7, 34.6, 30.1, 29.5, 26.0, 22.9, 19.6, 18.3, -5.3 ; **m/z (EI)** (%): 139 (12), 125 (21), 111 (32), 69 (36), 57 (100, $[\text{C}_4\text{H}_9]^+$); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3443, 2924, 2354, 1451, 669 cm^{-1} .

3-Methylnon-5-enal (**105**)

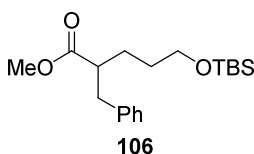


Nach AAV 13 werden 750 mg TBS-geschützter Alkohol **104** (2.77 mmol) in 11.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.75 g Tetrabutylammoniumfluorid (5.54 mmol, 2.00 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 240 mg Alkohol als Rohprodukt erhalten.

Nach AAV 15 werden 240 mg Alkohol (1.70 mmol) in 14.0 mL Dichlormethan mit 781 mg Dess-Martin-Periodinan (1.85 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 200 mg Aldehyd **105** (1.30 mmol, 84%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.60 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **^1H -NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 9.76-9.74 (m, 1H, CHO), 5.50-5.30 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 2.46-2.40 (m, 1H, CH_2CHO), 2.25-2.18 (m, 1H, CH_2CHO), 2.15-2.08 (m, 1H, CHCH_3), 2.04-1.96 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 1.41-1.32 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CHCH_3), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2); **^{13}C -NMR** (100 MHz, CDCl_3): δ 202.9, 131.9, 127.0, 50.5, 34.3, 29.4, 28.7, 22.8, 20.0, 13.8.

Methyl-2-benzyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentanoat (**106**)

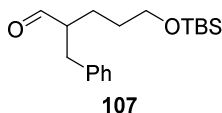


Nach AAV 17 werden 300 mg Ester **98b** (1.22 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 0.22 mL Diisopropylamin (1.59 mmol, 1.30 Äquiv.), 0.99 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 1.59 mmol, 1.30 Äquiv.) und 0.17 mL Benzylbromid (1.46 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 312 mg **106** (0.927 mmol, 76%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.55 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.31 (m, 2H, Aryl-H), 7.26-7.23 (m, 1H, Aryl-H), 7.21-7.20 (m, 2H, Aryl-H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.75-2.70 (m, 2H, CH_2OTBS), 3.00 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.80 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.75-2.70 (m, 1H, CH), 1.71-1.53 (m, 4H, CHCH_2 , CHCH_2CH_2), 0.92 (s, 9H,

TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.08 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 176.0, 139.3, 128.8, 128.3, 126.3, 62.7, 51.4, 47.4, 38.5, 30.5, 28.3, 25.9, 18.3, -5.3; *m/z* (EI) (%): 279 (100, [C₁₅H₂₃O₃Si]⁺), 91 (28); HRMS (C₁₉H₃₂O₃SiNa, [M+Na]⁺) berechnet: 359.2013, gefunden: 359.2018; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2859, 1737, 1455, 1254, 1164, 1101, 837 cm⁻¹.

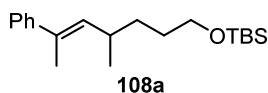
2-Benzyl-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentanal (**107**)



Zu einer Lösung von 1.10 g Ester **106** (3.27 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan werden bei -78 °C langsam 3.50 mL Diisobutylaluminiumhydrid (1.2 M in Toluol, 3.54 mmol, 1.30 Äquiv.) getropft und 2 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 10 mL Methanol und 10 mL gesättigter, wässriger Zitronensäurelösung versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 890 mg Produkt **107** (2.90 mmol, 89%) als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f 0.59 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CHO), 7.31-7.15 (m, 5H, Aryl-H), 3.62-3.56 (m, 2H, CH₂OTBS), 3.00 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.73 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.68-2.59 (m, 1H, CHCH₂Ph), 1.65-1.48 (m, 4H, CHCH₂, CHCH₂CH₂), 0.87 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.02 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 201.2, 139.7, 128.2, 128.5, 127.4, 62.9, 55.1, 35.7, 26.4, 26.0, 19.8, 18.1, -5.2.

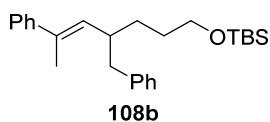
tert-Butyldimethyl((4-methyl-6-phenylhept-5-en-1-yl)oxy)silan (**108a**)



Nach AAV 16 werden 800 mg Aldehyd **99b** (3.48 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.87 g Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid **90** (4.17 mmol, 1.20 Äquiv.) und 2.61 mL *n*-Butyllithium (4.17 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 599 mg **108a** (1.88 mmol, 54%) als farbloses Öl erhalten.

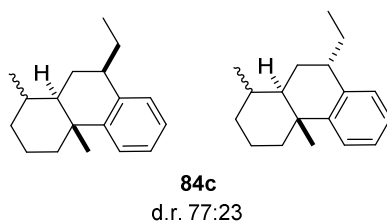
R_f 0.74 (10:1 *n*-Hex/EtAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38-7.19 (m, 5H, Aryl-H), 5.53 (dd, $J = 9.5, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.58-2.46 (m, 1H, CHCH_3), 2.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.59-1.28 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CHCH_3), 0.88 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.04 (s, 6H, TBS: $2 \times \text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 144.0, 135.0, 128.1, 127.8, 126.4, 125.6, 63.4, 33.8, 33.0, 30.9, 25.9, 21.1, 18.4, 16.0, -5.28; m/z (EI) (%): 261 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{OSi}]^+$), 185 (14), 143 (20), 105 (22); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3057, 3025, 2932, 2859, 1809, 1733, 1673, 1598, 1464, 1383, 1253, 1098, 936, 836, 774, 696 \text{ cm}^{-1}$.

((4-Benzylnon-5-en-1-yl)oxy)*tert*-butyldimethylsilan (108b)



Nach AAV 16 werden 890 mg Aldehyd **107** (2.90 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.39 g Triphenyl(1-phenylethyl)phosphoniumbromid **90** (3.49 mmol, 1.20 Äquiv.) und 2.20 mL *n*-Butyllithium (3.49 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) werden 700 mg **108b** (2.02 mmol, 70%, *E/Z* 85:15) als gelbes Öl erhalten.

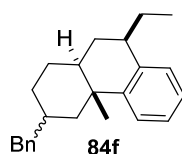
R_f 0.82 (10:1 *n*-Hex/EtAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.23 (m, 2H, Aryl-H), 7.16-7.11 (m, 3H, Aryl-H), 5.35-5.30 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.12-5.08 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3.56 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH_2OTBS), 2.65 (dd, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 2.62-2.56 (m, 1H, CH), 2.49 (dd, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 1H, Benzyl- CH_2), 1.86-1.80 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.77-1.70 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.60-1.48 (m, 2H, CH_3CH_2), 1.47-1.39 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 1.24-1.15 (m, 2H, CHCH_2), 1.15-1.07 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}$), 0.88 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.03 (s, 6H, TBS: $2 \times \text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 140.9, 133.6, 130.2, 129.3, 127.9, 125.6, 63.3, 42.5, 39.2, 31.4, 30.7, 29.6, 26.0, 22.7, 13.8, -5.3; m/z (EI) (%): 289 (100, $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{OSi}]^+$), 91 (27); HRMS ($\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{OSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 419.2590, gefunden: 419.2588; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3452, 2931, 1456, 1098, 835 \text{ cm}^{-1}$.

9-Ethyl-1,4a-dimethyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren (84c)

Nach AAV 12 werden 30.0 mg 1,6-Dien **83c** (0.124 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 7.4 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.012 mmol) und 5.0 mg Bu_4NPF_6 (0.012 mmol) 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 21.9 mg **84c** (90.5 μmol , 73%, d.r. 77:23) als farbloses Öl erhalten.

Eine Trennung der Diastereomere war nicht möglich.

R_f 0.35 (*n*-Hexan); Hauptisomer: **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, C_6D_6): δ 7.23-7.22 (m, 1H, Aryl-H), 7.16-7.14 (m, 1H, Aryl-H), 7.09-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 2.75 (td, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H, CH_2CHCH_2), 2.12-2.10 (m, 1H, CH_2CHCH_3), 1.93 (ddd, $J = 13.0, 7.9, 2.5$ Hz, 1H, CHCH_2CH), 1.58-1.55 (m, 2H, CCH_2CH_2), 1.53-1.50 (m, 2H, CCH_2CH_2), 1.30-1.24 (m, 4H, CHCH_3 , CH_2CHCH_3 , CH_2CH_3), 1.14-1.08 (m, 1H, CH_2CHCH_3), 1.04 (s, 3H, CH_3), 1.02-1.01 (m, 1H, CHCHCH_2), 0.85 (s, 3H, CH_3), 0.83-0.82 (m, 3H, CH_2CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, C_6D_6): δ 149.0, 139.2, 128.3, 125.8, 125.7, 124.8, 48.3, 39.5, 38.7, 37.4, 36.3, 31.9, 30.6, 27.5, 23.5, 22.5, 20.7, 10.8; **HRMS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{27}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 243.2035, gefunden: 243.2027; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2913, 2876, 1451, 701, 748, 699 \text{ cm}^{-1}$.

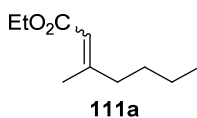
1-Benzyl-9-ethyl-4a-methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren (84f)

Nach AAV 12 werden 30.0 mg 1,6-Dien **83f** (94.1 μmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 5.7 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (9.0 μmol) und 3.6 mg Bu_4NPF_6 (9.0 μmol) 12 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und Aufreinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 24.3 mg **84f** (76.2 μmol , 81%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.43 (*n*-Hexan); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.32 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.10-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 6.98-6.95 (m, 1H, Aryl-H), 6.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, Aryl-H), 3.31 (dd, $J = 17.6, 9.8$ Hz, 1H,

Benzyl-CH₂), 2.45 (dd, $J = 17.6, 4.9$ Hz, 1H, Benzyl-CH₂), 2.42-2.36 (m, 1H, CHCH₂Ph), 2.25 (dt, $J = 10.7, 2.4$ Hz, 1H, CH₂CHCH₂), 2.06-2.03 (m, 1H, CCH₂), 1.97 (dt, $J = 12.4, 2.8$ Hz, 1H, CHCHCH₂), 1.73-1.67 (m, 3H, CCH₂CH₂, CHCH₂CH, CCH₂CH₂), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.46-1.44 (m, 1H, CCH₂CH₂), 1.32-1.25 (m, 2H, CCH₂, CCH₂CH₂), 1.23-1.16 (m, 1H, CHCH₂CH), 1.06-0.99 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 150.2, 145.5, 135.8, 128.9, 128.1, 127.5, 125.8, 125.7, 125.5, 124.2, 51.2, 51.1, 45.1, 42.6, 41.6, 37.1, 35.7, 32.6, 32.5, 28.4, 22.9, 21.2, 20.0, 14.4; m/z (EI) (%): 318 (100, [M]⁺), 275 (41), 197 (34); HRMS (C₂₄H₃₀, [M+H]⁺) berechnet: 318.2342, gefunden: 318.2347; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3463, 2923, 1452, 1380, 1035, 752, 701$ cm⁻¹.

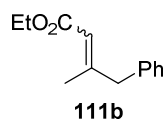
Ethyl-3-methyl-2-heptenoat (111a)



Nach AAV 7 werden 1.20 mL Hexanon **109a** (9.98 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 173 mg Natriumhydrid (12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) und 2.40 mL Triethylphosphonoacetat (**110**) (12.0 mmol, 1.20 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 600 mg Ethyl-3-methyl-2-heptenoat **111a** (3.52 mmol, 35%, E/Z 76:24) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.63 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 5.65-5.63 (m, 1H, CH=C), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester-CH₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.12-2.10 (m, 2H, CH₂C=CH), 1.47-1.41 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.34-1.29 (m, 2H, CH₃CH₂), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester-CH₃), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 166.9, 160.3, 115.4, 59.4, 40.6, 29.5, 22.3, 18.7, 14.3, 13.9; m/z (EI) (%): 170 (42), 141 (56), 127 (100, [C₇H₁₁O₂]⁺), 125 (67), 113 (85); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2931, 2866, 1716, 1648, 1455, 1381, 1221, 1147, 1106, 1040, 859$ cm⁻¹.

Ethyl-3-methyl-4-phenylbut-2-enoat (111b)

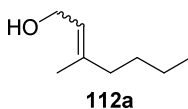


Nach AAV 7 werden 1.00 mL Phenylacetone **109b** (7.45 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran mit 358 mg Natriumhydrid (14.9 mmol) und 1.80 mL Triethylphosphonoacetat (8.94 mmol)

umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 786 mg Ethyl-3-methyl-4-phenyl-2-butenolat **111b** (3.85 mmol, 52%, *E/Z* 86:14) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.29 (m, 2H, Aryl-H), 7.27-7.23 (m, 1H, Aryl-H), 7.18-7.17 (m, 2H, Aryl-H), 5.69-5.68 (m, 1H, CH=C), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 3.43 (s, 2H, PhCH_2), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 158.2, 137.7, 129.1, 128.5, 126.7, 117.2, 59.6, 47.1, 18.6, 14.3; m/z (EI) (%): 204 (21), 159 (24), 131 (43), 127 (100, $[\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$), 91 (64); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1714, 1649, 1447, 1379, 1218, 1147, 1045, 740, 700 \text{ cm}^{-1}$.

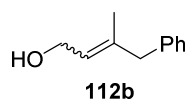
3-Methyl-2-hepten-1-ol (**112a**)



Nach AAV 14 werden 580 mg Ester **111a** (3.41 mmol) in 20.0 mL Dichlormethan mit 4.30 mL Diisobutylaluminiumhydrid (4.25 mmol, 1.50 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 410 mg Alkohol **112a** (3.20 mmol, 94%, *E/Z* 91:9) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.40 (tdq, $J = 6.8, 2.6, 1.3$ Hz, 1H, CH=C), 4.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.43-1.35 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 1.33-1.27 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3CH_2), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 140.1, 123.1, 59.4, 39.2, 29.9, 22.3, 16.1, 14.0; m/z (EI) (%): 128 (13, $[\text{M}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3328, 2951, 2929, 2877, 1460, 996 \text{ cm}^{-1}$.

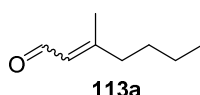
3-Methyl-4-phenyl-2-buten-1-ol (**112b**)



Nach AAV 14 werden 786 mg Ester **111b** (3.86 mmol) in 20.0 mL Dichlormethan mit 5.00 mL Diisobutylaluminiumhydrid (4.81 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 494 mg Alkohol **112b** (3.05 mmol, 79%, *E/Z* = 84:16) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.28 (m, 2H, Aryl-H), 7.23-7.16 (m, 3H, Aryl-H), 5.51-5.48 (m, 1H, C=CH), 4.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.33 (s, 2H, CH_2Ph), 1.63 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 139.4, 138.8, 128.9, 128.3, 126.1, 125.2, 59.4, 46.0, 16.1; m/z (EI) (%): 145 (25), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$), 85 (32), 71 (87); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3346, 2917, 1666, 1599, 1445, 1387, 1073, 1004, 735, 700, 615 \text{ cm}^{-1}$.

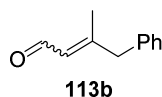
3-Methyl-2-heptenal (113a)



Es werden 300 mg Alkohol **112a** (2.34 mmol, 1.00 Äquiv.) in 30.0 mL Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit 2.00 g Mangan(IV)oxid (23.4 mmol, 10.0 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene Aldehyd **113a** (290 mg, 2.30 mmol, 98%, *E/Z* 89:11) ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

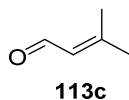
R_f 0.50 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHO), 5.87 (ddt, $J = 8.2, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, CH=C), 2.15 (s, 3H, CH_3), 1.54-1.45 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{CH}$), 1.39-1.30 (m, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_3CH_2), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 191.7, 165.3, 128.7, 40.6, 32.5, 29.5, 22.9, 18.8, 14.2.

3-Methyl-4-phenyl-2-butenal (113b)



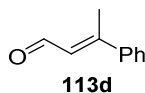
Es werden 300 mg Alkohol **112b** (1.85 mmol) mit 2.00 g Mangan(IV)oxid (18.5 mmol, 10.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 281 mg Aldehyd **113b** (95%, *E/Z* 87:13) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

R_f 0.39 (15:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, CHO), 7.36-7.32 (m, 2H, Aryl-H), 7.24-7.13 (m, 3H, Aryl-H), 5.87 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, CH=C), 3.50 (s, 2H, CH_2Ph), 2.14 (s, 3H, CH_3).

3-Methyl-2-butenal (113c)

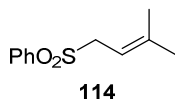
Es werden 500 mg Alkohol **112c** (5.82 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40.0 mL *n*-Pentan gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise 5.00 g Mangan(IV)oxid (58.2 mmol, 10.0 Äquiv.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei gleicher Temperatur gerührt, über Celite fitriert, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe eingesetzt.

R_f 0.42 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CHO), 5.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH=C), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.95 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 192.6, 158.7, 124.8, 27.6, 21.3.

3-Phenylbut-2-enal (113d)

Es werden 200 mg Alkohol **43a** (1.35 mmol) mit 1.17 g Mangan(IV)oxid (13.5 mmol, 10.0 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 175 mg Aldehyd **113d** (1.20 mmol, 89%, *E/Z* = 85:15) als farbloses Öl erhalten. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

R_f 0.39 (15:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, CHO), 7.56–7.53 (m, 2H, Aryl-H), 7.43–7.38 (m, 3H, Aryl-H), 6.40 (dq, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, C=CH), 2.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H, CH_3).

((3-Methylbut-2-en-1-yl)sulfonyl)benzol (114)

Zu einer Lösung von 4.00 g Allylbromid **44d** (26.8 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40.0 mL *N,N*-Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur portionsweise 6.60 g Benzylsulfonat (40.3 mmol, 1.50 Äquiv.) gegeben und die Reaktionslösung 16 h gerührt. Anschließend wird mit 40 mL Diethylether verdünnt und mit 10 mL 1 M Salzsäure versetzt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit

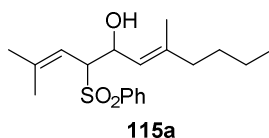
gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung werden 4.68 g Allylsulfon **114** (22.3 mmol, 83%) erhalten.⁸⁹

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Aryl-H), 7.64-7.62 (m, 1H, Aryl-H), 7.55-7.52 (m, 2H, Aryl-H), 5.18 (dddt, J = 7.9, 6.6, 2.6, 1.4 Hz, 1H, CH=C), 3.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 142.9, 138.7, 133.5, 128.9, 128.4, 110.4, 56.2, 25.8, 17.7; ***m/z* (EI)** (%): 210 (31), 131 (39), 91 (28), 77 (56), 69 (100, [C₅H₉]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1667, 1585, 1447, 1305, 1146, 1128, 1084, 772, 737, 688 cm⁻¹.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 18: Addition der Aldehyde an Allylsulfon 115

Allylsulfon **114** (1.00 Äquiv.) wird unter Argonatmosphäre in Tetrahydrofuran (0.11 M) gelöst und bei -78 °C langsam mit *sec*-Butyllithium (1.4 M in Cyclohexan, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach 15 min Rühren wird eine Lösung des entsprechenden Aldehyds (1.20 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (1.0 M) hinzugefügt und für die angegebene Zeit bei -78 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Dichlormethan dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.⁵⁰

2,7-Dimethyl-4-(phenylsulfonyl)undeca-2,6-dien-5-ol (**115a**)

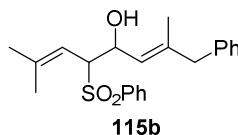


Nach AAV 18 werden 350 mg Allylsulfon **114** (1.67 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.40 mL *sec*-Butyllithium (1.43 mmol) und 290 mg Aldehyd **113a** (2.00 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei -78 °C gerührt und anschließend hydrolysiert. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 120 mg Produkt **115a** (0.357 mmol, 21%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.43 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 7.84-7.82 (m, 2H, Aryl-H), 7.65-7.62 (m, 1H, Aryl-H), 7.55-7.52 (m, 2H, Aryl-H), 5.49-5.46 (m, 1H, C=CH), 5.13-5.11

(m, 1H, C=CH), 4.77-4.72 (m, 1H, CHOH), 3.90-3.87 (m, 1H, CHSO₂Ph), 1.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH=CCH₂), 1.67 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.34-1.28 (m, 4H, CH₃CH₂, CH₃CH₂CH₂), 1.08 (s, 3H, CH₃), 0.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 134.5, 134.3, 130.8, 126.8, 122.1, 121.9, 121.8, 115.8, 63.3, 59.8, 32.1, 22.6, 18.7, 14.9, 10.8, 9.9, 6.9.

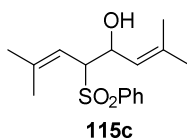
2,7-Dimethyl-1-phenyl-5-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-4-ol (**115b**)



Nach AAV 18 werden 203 mg Allylsulfon **115** (0.965 mmol) mit 0.76 mL *sec*-Butyllithium (0.76 mmol) und 170 mg Aldehyd **114b** (1.06 mmol) 3 h bei -78 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 120 mg Produkt **116b** (0.357 mmol, 21%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.51 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86-7.80 (m, 2H, Aryl-H), 7.64-7.56 (m, 2H, Aryl-H), 7.57-7.52 (m, 1H, Aryl-H), 7.31-7.24 (m, 5H, Aryl-H), 5.57-5.53 (m, 1H, C=CH), 5.25-5.23 (m, 1H, C=CH), 4.92-4.86 (m, 1H, CHOH), 4.02-4.00 (m, 1H, CHSO₂Ph), 3.25 (s, 2H, PhCH₂), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.11 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 137.4, 133.2, 132.5, 132.1, 129.8, 129.1, 129.0, 128.9, 128.5, 128.1, 125.6, 123.1, 122.9, 72.3, 61.9, 43.2, 25.1, 18.6.

2,7-Dimethyl-5-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-4-ol (**115c**)

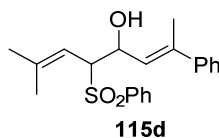


Nach AAV 18 werden 200 mg Allylsulfon **114** (0.952 mmol) mit 0.71 mL *sec*-Butyllithium (0.72 mmol) und 96 mg Aldehyd **113c** (1.14 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 5 h bei -78 °C gerührt und anschließend hydrolysiert. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 129 mg Produkt **115c** (0.438 mmol, 46%) als schwach gelbes Öl erhalten.

R_f 0.32 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84-7.81 (m, 2H, Aryl-H), 7.65-7.61 (m, 1H, Aryl-H), 7.55-7.51 (m, 2H, Aryl-H), 5.49-5.45 (m, 1H, C=CH), 5.24-5.21

(m, 1H, C=CH), 4.85-4.65 (m, 1H, CHOH), 3.92-3.87 (m, 1H, CHSO₂Ph), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.09 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.1, 141.8, 137.9, 133.8, 129.1, 128.9, 128.8, 122.9, 70.2, 66.8, 25.8, 18.6, 17.8; *m/z* (EI) (%): 277 (10), 153 (38), 141 (100, [C₆H₅O₂S]⁺), 85 (34); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1745, 1539, 1278, 1108, 1045, 934 cm⁻¹.

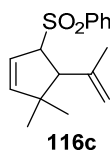
7-Methyl-2-phenyl-5-(phenylsulfonyl)octa-2,6-dien-4-ol (**115d**)



Nach AAV 18 werden 190 mg Allylsulfon **114** (0.905 mmol) mit 0.80 mL *sec*-Butyllithium (0.78 mmol) und 175 mg Aldehyd **113d** (1.20 mmol) 1 h bei -78 °C und weitere 4 h bei -40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 120 mg Produkt **115d** (0.357 mmol, 21%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.48 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.87-7.85 (m, 2H, Aryl-H), 7.67-7.63 (m, 1H, Aryl-H), 7.57-7.53 (m, 2H, Aryl-H), 7.32-7.27 (m, 5H, Aryl-H), 5.56-5.52 (m, 1H, C=CH), 5.24-5.20 (m, 1H, C=CH), 4.91-4.87 (m, 1H, CHOH), 4.02-4.00 (m, 1H, CHSO₂Ph), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 137.4, 134.1, 133.4, 132.5, 129.8, 129.5, 129.3, 128.7, 128.5, 127.5, 126.3, 122.5, 119.7, 71.3, 62.0, 24.6, 18.6, 15.9.

((4,4-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclopent-2-en-1-yl)sulfonyl)benzol (**116c**)

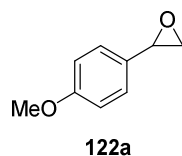


Es werden 30.0 mg **115c** (0.102 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 6.1 mg Ca(NTf₂)₂ (0.010 mmol, 10 Mol-%) und 4.9 mg Bu₄NSbF₆ (0.010 mmol, 10 Mol-%) 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung werden 9.0 mg **116c** (0.033 mmol, 32%) als farbloses Öl erhalten.

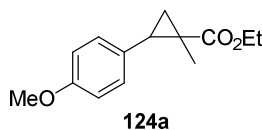
R_f 0.51 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.82-7.80 (m, 2H, Aryl-H), 7.63-7.60 (m, 1H, Aryl-H), 7.53-7.50 (m, 2H, Aryl-H), 6.20 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CH=CH), 5.66 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 1H, CH=CH), 5.20 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHSO_2Ph), 5.02 (s, 1H, C=CH₂), 4.94 (s, 1H, C=CH₂), 1.84 (s, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 141.8, 141.0, 139.7, 137.7, 135.4, 129.3, 128.6, 120.1, 115.2, 108.2, 68.9, 43.9, 35.1, 26.0, 18.4, 18.3; m/z (EI) (%): 141 (55), 135 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{15}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2389, 1456, 1306, 1234, 1054, 890, 704\text{ cm}^{-1}$.

2-(4-Methoxyphenyl)oxiran (**122a**)



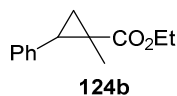
Es werden 500 mg Anisaldehyd (3.67 mmol) in 15.0 mL Acetonitril gelöst und nacheinander mit 749 mg Trimethylsulfoniodid (3.67 mmol, 1.00 Äquiv.), 412 mg Kaliumhydroxid (7.35 mmol, 2.00 Äquiv.) und 0.02 mL Wasser (0.918 mmol, 0.25 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei 65 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und der ausgefallene Feststoff (Kaliumiodid) nochmals abfiltriert. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis kein Feststoff mehr ausfällt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 491 mg Produkt **122a** (3.27 mmol, 89%) als gelblicher Feststoff erhalten.⁹⁰

R_f 0.25 (*n*-Hexan); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 3.82 (dd, $J = 4.0, 2.7$ Hz, 1H, ArCH), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.12 (dd, $J = 5.3, 4.0$ Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 2.81 (dd, $J = 5.3, 2.6$ Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 159.6, 129.4, 126.8, 114.0, 55.3, 52.2, 50.9; m/z (EI) (%): 149 (100, $[\text{M-H}]^+$), 119 (25); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3463, 2923, 1609, 1514, 1385, 1249, 1032, 827\text{ cm}^{-1}$.

Ethyl-2-(4-Methoxyphenyl)methylcyclopropan-2-carboxylat (124a)

Zu einer Lösung von 0.85 mL Triethyl-2-phosphonopropionat **123** (3.88 mmol, 2.00 Äquiv.) in 10.0 mL 1,2-Dimethoxyethan werden 2.50 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan 2.48 mmol, 2.00 Äquiv.) bei Raumtemperatur getropft. Nach 5 min Rühren werden 300 mg Oxiran **122a** (1.94 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 235 mg Ester **124a** (1.00 mmol, 50%) erhalten.

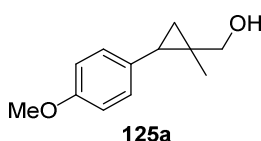
R_f 0.54 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl-H), 4.16 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 2.73 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 1.66 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.09 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H, ArCH), 0.97 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 175.7, 158.4, 130.3, 129.0, 113.6, 60.6, 55.2, 31.0, 25.0, 20.1, 14.5, 14.2; m/z (EI) (%): 235 (93, $[\text{M}]^+$), 162 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}]^+$), 189 (58); HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 234.1256, gefunden: 257.1144; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 1713, 1513, 1250, 1161, 1035, 834, 765\text{ cm}^{-1}$.

Ethyl-1-methyl-2-phenylcyclopropan-1-carboxylat (124b)

Die Durchführung erfolgt analog zu **124a** mit 300 mg Styroloxid (2.50 mmol), 3.13 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 4.99 mmol, 2.00 Äquiv.) und 1.07 mL Triethyl-2-phosphonopropionat (4.99 mmol, 2.00 Äquiv.). Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 506 mg **124b** (2.48 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.46 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.25-7.18 (m, 3H, Aryl-H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 2.83-2.79 (m, 1H, PhCH), 1.69 (dd, $J = 9.2, 4.5$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 1.16 (dd, $J = 7.0, 4.5$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.98 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 175.5, 137.0, 129.3, 128.1, 126.6, 60.7, 31.6, 25.1, 19.9, 14.5, 14.2; m/z (EI) (%): 204 (18, $[\text{M}]^+$), 176 (18), 159 (18), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3461, 2925, 2525, 1717, 1455, 1384, 1275, 1164, 1030, 869, 761, 700\text{ cm}^{-1}$.

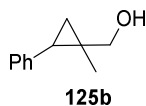
3-(4-Methoxyphenyl)-2-methyloxiran-2-yl)-2-ol (125a)



Nach AAV 8 werden 235 mg Ester **124a** (1.00 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 55.9 mg Lithiumaluminiumhydrid (1.51 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 180 mg Alkohol **125a** (0.489 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.50 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Aryl-H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Aryl-H), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, CH_2OH), 1.98 (dd, $J = 8.8, 5.9$ Hz, 1H, ArCH), 0.92-0.89 (m, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.87 (s, 3H, CH_3), 0.80-0.76 (m, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 157.8, 130.8, 130.0, 113.4, 71.7, 55.2, 25.9, 24.8, 15.8, 15.2; m/z (EI) (%): 161 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}]^+$), 192 (72), 189 (58); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3368, 2934, 1513, 1246, 1030, 833\text{ cm}^{-1}$.

(1-Methyl-2-phenylcyclopropyl)methanol (125b)

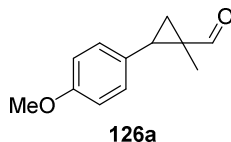


Nach AAV 8 werden 560 mg Ester **124b** (2.74 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 152 mg Lithiumaluminiumhydrid (4.11 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 439 mg Alkohol **125b** (2.71 mmol, 99%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.28 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.21-7.17 (m, 3H, Aryl-H), 3.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H, CH_2OH), 2.05 (dt, $J = 12.1, 6.0$ Hz, 1H, PhCH), 0.93 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.89 (s, 3H, CH_3), 0.88-0.86 (m,

1H, CH₂, (Cyclopropan)); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 138.8, 129.1, 128.0, 125.9, 71.7, 26.7, 25.1, 15.7, 15.1; *m/z* (EI) (%): 131 (100, [C₁₀H₁₁]⁺), 107 (42), 104 (79); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393, 2923, 2867, 1452, 1387, 1027, 700 cm⁻¹.

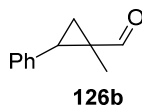
2-(4-Methoxyphenyl)-1-methylcyclopropanecarbaldehyd (126a)



Nach AAV 15 werden 180 mg Alkohol **125a** (0.936 mmol) in 10.0 mL Dichlormethan mit 476 mg Dess-Martin-Periodinan (1.12 mmol) 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 165 mg Aldehyd **126a** (0.870 mmol, 93%) erhalten. Der Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe umgesetzt.

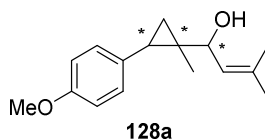
R_f 0.29 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (s, 1H, CHO), 7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Aryl-H), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.02 (dd, *J* = 8.8, 6.1 Hz, 1H, ArCH), 0.91-0.87 (m, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 0.89 (s, 3H, CH₃), 0.82-0.74 (m, 1H, CH₂, (Cyclopropan)); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 204.9, 157.7, 131.3, 129.1, 114.4, 55.1, 43.2, 42.9, 36.1, 21.3.

1-Methyl-2-phenylcyclopropanecarbaldehyd (126b)



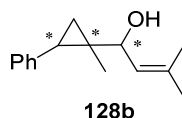
Nach AAV 15 werden 50.0 mg Alkohol **125b** (0.308 mmol) mit 196 mg Dess-Martin-Periodinan (0.462 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 44.4 mg Aldehyd **126b** (0.277 mmol, 90%) erhalten. Der Aldehyd wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktionsstufe umgesetzt.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.96 (s, 1H, CHO), 7.35-7.25 (m, 3H, Aryl-H), 7.19-7.15 (m, 2H, Aryl-H), 2.73 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H, PhCH), 1.68 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 1.43 (dd, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 0.98 (s, 3H, CH₃).

1-(2-(4-Methoxyphenyl)-1-methylcyclopropyl)-3-methylbut-2-en-1-ol (128a)

Zu einer Lösung von 159 mg Aldehyd **126a** (0.836 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 2.01 mL 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid **127** (0.5 M in Tetrahydrofuran, 2.01 mmol, 1.20 Äquiv.) getropft und die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 119 mg Produkt **128a** (0.485 mmol, 58%, d.r. 50:50) als gelbes Öl erhalten.

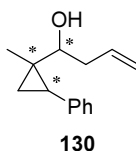
R_f 0.48 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.36 (ddt, $J = 8.8, 2.7, 1.4$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$, dr1), 5.32 (ddt, $J = 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CHOH , dr), 4.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CHOH , dr), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3 , dr), 2.08 (dd, $J = 8.9, 6.0$ Hz, 1H, ArCH, dr), 2.03 (dd, $J = 8.9, 5.9$ Hz, 1H, ArCH, dr), 1.79 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.74 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.79 (s, 3H, CH_3), 0.79 (s, 3H, CH_3), 0.76 (dd, $J = 5.8, 4.9$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.68 (dd, $J = 5.9, 5.0$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 157.7, 136.1, 135.8, 130.1, 130.0, 125.3, 125.1, 113.4, 74.8, 74.0, 55.2, 27.3, 27.2, 26.0, 25.7, 24.5, 18.6, 18.5, 15.8, 14.7, 14.3, 13.9; m/z (EI) (%): 169 (63), 168 (85), 120 (74), 85 (100, $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$); HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 269.1512, gefunden: 269.1513; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3444, 2923, 1612, 1508, 1449, 1385, 1244, 1171, 1033, 830\text{ cm}^{-1}$.

3-Methyl-1-(1-methyl-2-phenylcyclopropyl)but-2-en-1-ol (128b)

Die Durchführung erfolgt analog zu **128a**. Es werden 90.0 mg Aldehyd **126b** (0.562 mmol) mit 1.35 mL 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid **127** (1.35 mmol) umgesetzt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 100 mg Produkt **128b** (0.463 mmol, 82%, d.r. 53:47) als farbloses Öl erhalten.

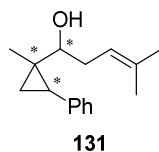
R_f 0.46 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.25 (m, 2H, Aryl-H), 7.19-7.16 (m, 2H, Aryl-H), 7.13-7.12 (m, 1H, Aryl-H), 5.34 (dddt, $J = 18.4, 8.8, 2.7, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 4.14 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H, CHOH), 1.79 (dd, $J = 10.1, 1.3$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.75 (dd, $J = 11.7, 1.3$ Hz, 3H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (dd, $J = 8.9, 5.0$ Hz, 1H, PhCH), 0.83 (dd, $J = 5.9, 5.0$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.80 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.76 (dd, $J = 6.0, 5.1$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 139.3, 136.3, 129.1, 127.9, 125.7, 125.3, 74.7, 26.5, 26.0, 25.3, 18.5, 15.6, 14.7; m/z (EI) (%): 199 (36), 112 (29), 85 (100, $[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3438, 2923, 1452, 1026, 872, 698\text{ cm}^{-1}$.

1-(1-Methyl-2-phenylcyclopropyl)but-3-en-1-ol (**130**)



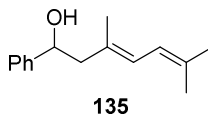
Die Durchführung erfolgt analog zu **128a** mit 190 mg Aldehyd **126b** (1.19 mmol) und 2.40 mL 2-Propenylmagnesiumbromid **130** (1 M in Diethylether, 2.38 mmol, 2.00 Äquiv.). Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 155 mg Alkohol **130** (0.766 mmol, 64%, d.r. 52:48) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.23/0.37 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.27 (m, 4H, Aryl-H, *dr1/dr2*), 7.21-7.16 (m, 6H, Aryl-H, *M/m*), 5.98-5.85 (m, 2H, $\text{CH}=\text{C}$, *dr1/dr2*), 5.23-5.13 (m, 4H, $\text{CH}=\text{CH}_2$, *dr1/dr2*), 3.19 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H, CHOH , *m*), 3.11 (dd, $J = 8.9, 4.4$ Hz, 1H, CHOH , *dr1*), 2.53-2.44 (m, 2H, CH_2 , *dr2*), 2.42-2.30 (m, 2H, CH_2 , *dr1*), 2.10 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H, PhCH, *dr2*), 2.03 (dd, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H, PhCH, *dr1*), 0.99-0.95 (m, 2H, Cyclopropan, *dr1/dr2*), 0.91-0.88 (m, 1H, Cyclopropan, *dr1*), 0.86-0.83 (m, 1H, Cyclopropan, *dr2*), 0.81 (s, 3H, CH_3 , *dr1*), 0.79 (s, 3H, CH_3 , *dr2*); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 138.9, 138.6, 135.5, 135.4, 129.1, 129.0, 128.0, 125.9, 125.8, 117.7, 117.6, 78.8, 77.8, 39.0, 38.9, 27.5, 27.2, 27.1, 26.6, 16.5, 15.2, 13.1, 12.8; m/z (EI) (%): 202 (9, $[\text{M}]^+$), 185 (21), 161 (23), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$), 143 (67); HRMS ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 225.1250, gefunden: 225.1249; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3441, 3067, 2928, 1953, 1639, 1602, 1496, 1448, 1385, 1310, 1231, 1035, 916, 867, 778, 737, 699, 640\text{ cm}^{-1}$.

4-Methyl-1-(1-methyl-2-phenylcyclopropyl)pent-3-en-1-ol (131)

Zu einer Lösung von 135 mg Alkohol **130** (0.667 mmol, 1.00 Äquiv.) in 2.0 mL Isopenten werden 57.0 mg Grubbs II-Katalysator (67.0 μ mol, 10 Mol-%) gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 117 mg Produkt **131** (0.507 mmol, 76%, d.r. = 60:40) als gelbes Öl erhalten.

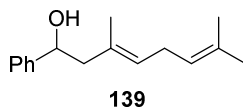
R_f 0.54/0.65 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.27 (m, 2H, Aryl-H), 7.20-7.15 (m, 3H, Aryl-H), 5.28-5.22 (m, 1H, $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3.14 (dd, $J = 7.9, 5.2$ Hz, 1H, CHOH , *dr1*), 3.06 (dd, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H, CHOH , *dr2*), 2.39-2.32 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.09 (dd, $J = 8.8, 6.1$ Hz, 1H, PhCH , *dr1*) 2.02 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H, PhCH , *dr2*), 1.79 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.69 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 0.98-0.93 (m, 1H, CH_2 , Cyclopropan), 0.89-0.82 (m, 1H, CH_2 , Cyclopropan), 0.80 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 139.1, 138.7, 134.7, 134.4, 129.1, 129.0, 127.9, 125.8, 125.7, 120.7, 79.7, 78.6, 33.1, 27.5, 27.2, 26.9, 26.0, 25.9, 18.0, 17.9, 16.4, 15.2, 13.2, 12.7; m/z (EI) (%): 230 (5, $[\text{M}]^+$), 161 (30), 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ONa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 253.1562, gefunden: 253.1558; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3440, 2922, 1610, 1446, 1385, 1042, 873, 701 \text{ cm}^{-1}$.

6-Methyl-1-phenylhepta-3,5-dien-1-ol (135)

Es werden 21.6 mg Cyclopropan **128b** (0.100 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 3.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (5.0 μ mol, 5 Mol-%) und 1.9 mg Bu_4NPF_6 (5.0 μ mol, 5 Mol-%) 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung werden 6.3 mg **135** (0.031 mmol, 31%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.41 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.24 (m, 5H, Aryl-H), 5.40-5.32 (m, 2H, $2\times\text{C}=\text{CH}$), 5.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.45-2.39 (m, 2H, CH_2), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.57 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 143.2, 132.9, 128.5, 127.3, 127.1, 122.4, 121.5, 71.9, 48.5, 47.9, 27.3, 21.3, 19.1; m/z (EI) (%): 216 (20, $[\text{M}]^+$), 199 (33), 110 (100, $[\text{C}_8\text{H}_{14}]^+$).

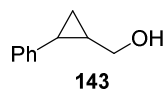
3,7-dimethyl-1-phenylocta-3,6-dien-1-ol (**139**)



Es werden 23.0 mg Cyclopropan **131** (0.100 mmol) in 1.0 mL Nitromethan mit 4.9 mg $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.010 mmol, 10 Mol-%) 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung werden 11.0 mg **139** (48.0 μmol , 48%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.30 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.25 (m, 5H, Aryl-H), 5.43-5.34 (m, 2H, $2\times\text{C}=\text{CH}$), 5.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHOH), 2.35-2.43 (m, 2H, CH_2), 2.27-2.21 (m, 2H, CH_2 , CHCH_2), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.62 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.4, 137.2, 130.7, 128.5, 127.5, 127.1, 123.5, 121.8, 72.0, 48.5, 47.9, 24.3, 18.1, 15.9.

(2-Phenylcyclopropyl)methanol (**143**)

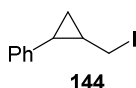


Zu einer Lösung von 500 mg (*E*)-Zimtalkohol **142** (3.73 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan werden bei 0 °C 4.70 mL Diethylzink-Lösung (4.66 mmol, 1.25 Äquiv.) getropft und 30 min gerührt. In einem zweiten Kolben werden zu einer Lösung von 0.60 mL Methyleniodid (7.46 mmol, 2.00 Äquiv.) in Dichlormethan (0.17 M) bei 0 °C weitere 4.70 mL Diethylzink-Lösung getropft und 30 min gerührt. Anschließend wird die Suspension aus dem ersten Kolben in den zweiten überführt und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 10 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung werden die Phasen

getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 542 mg Produkt **143** (3.66 mmol, 98%) als gelbes Öl erhalten.⁹¹

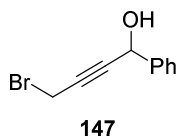
R_f 0.30 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.26-7.22 (m, 2H, Aryl-H), 7.14 (ddd, $J = 6.6, 4.5, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.07-7.04 (m, 2H, Aryl-H), 3.64-3.56 (m, 2H, CH_2OH), 1.85-1.78 (m, 1H, PhCH), 1.60 (br s, 1H, OH), 1.48-1.40 (m, 1H, CHCH_2OH), 0.97-0.89 (m, 2H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 142.4, 128.3, 125.8, 125.6, 66.5, 25.3, 21.3, 13.8; m/z (EI) (%): 117 (100, $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$), 77 (62); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3340, 3017, 2921, 2867, 2325, 2093, 1602, 1498, 1242, 1090, 1020, 748, 694\text{ cm}^{-1}$.

(2-(Iodomethyl)cyclopropyl)benzol (**144**)



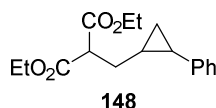
Eine Lösung von 300 mg Alkohol **143** (2.02 mmol) in 8.0 mL Diethylether/Acetonitril (3:1, v/v) wird nacheinander mit 412 mg Imidazol (6.06 mmol, 3.00 Äquiv.) und 1.60 g Triphenylphosphin (6.06 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden portionsweise 1.50 g Iod (6.06 mmol, 3.00 Äquiv.) zugegeben und die Suspension 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 20 mL *n*-Hexan/Diethylether (3:1) aufgenommen, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel eingengt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt bis ein klares Öl zurückbleibt.⁹² Es werden 459 mg Produkt **144** (1.78 mmol, 88%) erhalten.

R_f 0.78 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.24 (m, 2H, Aryl-H), 7.17 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.11-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 3.35 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H, CHCH_2I), 3.21 (dd, $J = 9.7, 8.2$ Hz, 1H, CHCH_2I), 1.92-1.87 (m, 1H, PhCH), 1.64-1.57 (m, 1H, CHCH_2I), 1.31-1.26 (m, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.96 (m, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 141.5, 132.1, 128.4, 125.9, 29.3, 27.2, 20.5, 12.2; m/z (EI) (%): 131 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3022, 2930, 2329, 2101, 1601, 1495, 1442, 1170, 1105, 1038, 923, 743, 697\text{ cm}^{-1}$.

4-Brom-1-phenylbut-2-in-1-ol (147)

Es werden 625 mg Propargylbromid **145** (80%wt in Toluol, 5.25 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und auf $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Anschließend werden 1.50 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 0.70 Äquiv.) hinzuge tropft und 1 h bei der gleichen Temperatur gerührt. Danach werden 0.54 mL Benzaldehyd **146** (5.25 mmol, 1.00 Äquiv.) bei $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hinzugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 1.5 h Rühren wird mit Wasser hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 300 mg Produkt **147** (1.33 mmol, 32%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.13 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.51 (m, 2H, Aryl-H), 7.41-7.38 (m, 2H, Aryl-H), 7.36-7.34 (m, 1H, Aryl-H), 5.52 (s, 1H, CHOH), 3.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H, CH_2), 2.26 (br s, 1H, OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 140.1, 128.9, 128.8, 126.8, 86.4, 81.9, 64.8, 14.2; m/z (EI) (%): 226 (21, $[\text{M}(^{81}\text{Br})]^+$), 224 (20 $[\text{M}(^{79}\text{Br})]^+$), 145 (54), 117 (100, $[\text{C}_3\text{H}_2(^{81}\text{Br})]^+$), 115 (80), 105 (44), 91 (26), 77 (47); **HRMS** ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{OBrNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 246.97290, gefunden: 246.97293; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3368, 3063, 3010, 2877, 2228, 1601, 1493, 1452, 1420, 1384, 1275, 1212, 1140, 1076, 1002, 919, 849, 756, 699, 614\text{ cm}^{-1}$.

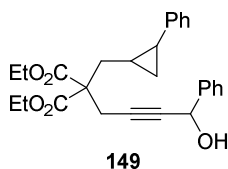
Diethyl-2-((2-phenylcyclopropyl)methyl)malonat (148)

Unter Argonatmosphäre werden 500 mg Diethylmalonat **45** (1.94 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ portionsweise 93.2 mg Natriumhydrid (2.33 mmol, 1.20 Äquiv., 60%ig in Mineralöl) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 15 min gerührt, anschließend mit 601 mg Iodid **144** (2.33 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit

Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 411 mg Produkt **148** (1.42 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.31 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.20 (m, 2H, Aryl-H), 7.15-7.11 (m, 1H, Aryl-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Aryl-H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, Ester- CH_2), 3.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 2.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, CH_2), 1.74-1.69 (m, 1H, CHPh), 1.22 (td, $J = 7.1, 5.1$ Hz, 6H, 2x Ester- CH_3), 1.14-1.06 (m, 1H, CHCHPh), 0.93 (ddd, $J = 10.1, 8.9, 6.1$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)), 0.83 (dt, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 1H, CH_2 , (Cyclopropan)); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 142.8, 128.2, 125.7, 125.4, 61.4, 61.3, 52.1, 33.3, 23.2, 20.9, 15.8, 14.0, 13.9; m/z (EI) (%): 290 (37), 199 (18), 131 (25), 130 (100, $[\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_4]^+$), 115 (29); HRMS ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 313.1410, gefunden: 313.1410; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2984, 1734, 1604, 1454, 1164, 1030, 861, 751, 697 \text{ cm}^{-1}$.

Diethyl-2-(4-hydroxy-4-phenylbut-2-ynyl)-2-((2-phenylcyclopropyl)methyl)malonat (149)

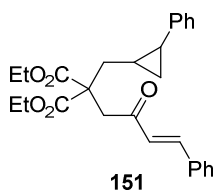


Es werden 387 mg Malonat **148** (1.33 mmol) in 15.0 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise 63.8 mg Natriumhydrid (1.60 mmol, 1.20 Äquiv., 60%ig in Mineralöl) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min gerührt und anschließend mit 360 mg 4-Brom-1-phenylbut-2-in-1-ol (**147**) (1.60 mmol, 1.20 Äquiv.) in 5.0 mL *N,N*-Dimethylformamid versetzt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 5 mL gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Diethylether zweimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 399 mg Produkt **149** (0.918 mmol, 69%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.41 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.36-7.31 (m, 4H, Aryl-H), 7.12 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.99 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, Aryl-H), 5.39 (s, 1H, CHOH), 4.27-4.16 (m, 4H, Ester- CH_2), 3.01 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$), 2.21 (dd, $J = 14.4,$

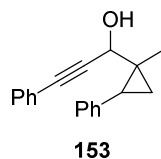
6.1 Hz, 1H, (CO₂Et)₂CCH₂), 2.13 (dd, J = 14.4, 6.9 Hz, 1H, (CO₂Et)₂CCH₂), 1.70-1.66 (m, 1H, PhCH), 1.21-1.16 (m, 6H, Ester-CH₃), 0.93-0.88 (m, 3H, CH₂, (Cyclopropan)), (CO₂Et)₂CCH₂CH), 0.83-0.78 (m, 1H, CH₂, (Cyclopropan)); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.5, 169.8, 142.4, 136.7, 134.1, 129.6, 128.6, 128.4, 125.6, 90.6, 81.9, 62.0, 57.1, 36.9, 23.9, 23.0, 18.2, 15.6, 14.0; m/z (EI) (%): 359 (54), 285 (32), 173 (20), 129 (100, [C₁₀H₉]⁺), 115 (21); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2985, 1729, 1644, 1598, 1449, 1261, 1204, 1038, 916, 858, 749, 698 cm⁻¹.

Diethyl-2-((E)-2-oxo-4-phenylbut-3-enyl)-2-((2-phenylcyclopropyl)methyl)malonat (151)



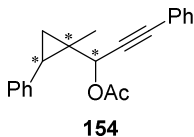
Es werden 44.0 mg Cyclopropylalkinol **149** (0.101 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 3.9 mg Bu₄NPF₆ (0.010 mmol, 10 Mol-%) und 6.0 mg Ca(NTf₂)₂ (0.010 mmol, 10 Mol-%) 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase mit Dichlormethan zweimal extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 39.1 mg Produkt **151** (89.9 μ mol, 89%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.64-7.65 (m, 1H, C(O)CH=CH), 7.51 (dd, J = 7.3, 3.5 Hz, 2H, Aryl-H), 7.40 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 3H, Aryl-H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Aryl-H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H, Aryl-H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Aryl-H), 6.69 (d, J = 16.2 Hz, 1H, C(O)CH=CH), 4.23-4.11 (m, 4H, Ester-CH₂), 3.32 (s, 2H, CCH₂C(O)), 2.23 (dd, J = 14.6, 6.4 Hz, 1H, (CO₂Et)₂CCH₂), 2.14 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H, (CO₂Et)₂CCH₂), 1.57-1.54 (m, 1H, PhCH), 1.19 (td, J = 7.1, 2.3 Hz, 6H, Ester-CH₃), 0.94-0.87 (m, 1H, (CO₂Et)₂CCH₂CH), 0.85-0.82 (m, 1H, CH₂, Cyclopropan), 0.73-0.69 (m, 1H, CH₂, Cyclopropan); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 198.4, 170.7, 170.6, 142.8, 141.3, 134.9, 129.8, 129.4, 128.2, 128.2, 127.5, 125.6, 125.5, 61.5, 55.4, 46.2, 37.2, 23.0, 18.8, 15.9, 13.9; m/z (EI) (%): 361 (30), 131 (100, [C₁₀H₁₁]⁺); IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2984, 1729, 1608, 1195, 1035, 750, 694 cm⁻¹.

1-(1-Methyl-2-phenylcyclopropyl)-3-phenylprop-2-yn-1-ol (153)

Zu einer Lösung von 0.15 mL Phenylacetylen (1.38 mmol, 1.10 Äquiv.) in 15.0 mL Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 0.86 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 0.86 mmol, 1.10 Äquiv.) getropft und 30 min gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 200 mg Aldehyd **126b** (1.25 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 269 mg Alkohol **153** (1.03 mmol, 82%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.17 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 7.50-7.46 (m, 2H, Aryl-H), 7.34-7.28 (m, 5H, Aryl-H), 7.23-7.19 (m, 3H, Aryl-H), 4.36 (dd, $J = 20.0, 3.5$ Hz, 1H, CHOH), 2.33 (ddd, $J = 28.8, 8.9, 6.2$ Hz, 1H, PhCH), 1.99 (br, 1H, OH), 1.21-1.18 (m, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 0.98 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H, CH₃), 0.92-0.90 (m, 1H, CH₂, (Cyclopropan)); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 138.6, 132.1, 131.8, 129.2, 128.5, 128.3, 128.0, 126.0, 88.2, 85.5, 70.4, 27.3, 25.7, 16.2, 14.7; ***m/z* (EI) (%)**: 262 (7, [M]⁺), 245 (100, [C₁₉H₁₇]⁺); **HRMS** (C₁₉H₁₉O, [M+H]⁺) berechnet: 263.1430, gefunden: 263.1426; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3440, 2923, 1452, 1030, 686$ cm⁻¹.

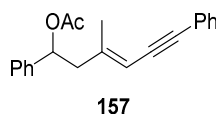
1-(1-Methyl-2-phenylcyclopropyl)-3-phenylprop-2-yn-1-yl-acetat (154)

Zu einer Lösung von 200 mg Cyclopropylcarbinol **153** (0.763 mmol, 1.00 Äquiv.) in 5.0 mL Pyridin werden bei Raumtemperatur 0.08 mL Ac₂O (0.840 mmol, 1.10 Äquiv.) und 9.3 mg DMAP (10 Mol-%, 0.07 mmol) gegeben und 10 min gerührt. Nach Hydrolyse mit 1 M Salzsäure-Lösung wird mit Diethylether verdünnt, die organische Phase mit 1 M Salzsäure-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der

Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 210 mg Alkohol **154** (0.687 mmol, 90%) als farbloses Öl erhalten.

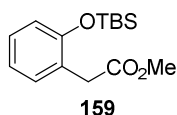
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.47 (m, 4H, Aryl-H), 7.35-7.28 (m, 10H, Aryl-H), 7.23-7.20 (m, 4H, Aryl-H), 7.18-7.16 (m, 2H, Aryl-H), 5.42 (s, 1H, CHOAc, dr1), 5.41 (s, 1H, CHOAc, dr2), 2.37 (ddd, *J* = 15.6, 9.0, 6.4 Hz, 2H, 2xPhCH), 2.19 (s, 3H, CH₃, Ac, dr1), 2.17 (s, 3H, CH₃, Ac, dr2), 1.25 (dd, *J* = 9.0, 5.3 Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 1.21 (dd, *J* = 9.1, 5.5 Hz, 1H, CH₂, (Cyclopropan)), 0.98 (s, 3H, CH₃, dr1), 0.96 (s, 3H, CH₃, dr1); **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl₃) δ 170.3, 170.1, 138.2, 137.9, 132.0, 131.9, 129.2, 129.1, 128.7, 128.3, 128.3, 128.1, 126.2, 122.2, 122.2, 85.6, 85.5, 85.0, 84.9, 71.5, 71.1, 27.9, 26.3, 25.9, 25.7, 21.1, 16.5, 15.1, 14.8, 14.7; ***m/z* (EI)** (%): 261 (18) [C₁₉H₁₇O], 245 (100) [C₁₉H₁₇], 202 (18) [C₁₃H₁₅O₂]; **HRMS** (C₂₁H₂₀O₂) berechnet: 327.1355, gefunden: 327.1356; **IR** (KBr): ν = 3258, 3032, 2928, 1741, 1597, 1450, 1378, 1229, 1023, 967, 906, 754, 695, 607 cm⁻¹.

3-Methyl-1,6-diphenylhex-3-en-5-yn-1-yl-acetat (**157**)



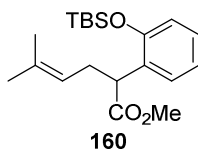
Es werden 30.0 mg **154** (0.100 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 12.1 mg Phenylethanol **155** (0.100 mmol, 1.0 Äquiv.), 3.9 mg Bu₄NPF₆ (0.010 mmol, 10 Mol-%) und 6.0 mg Ca(NTf₂)₂ (0.010 mmol, 10 Mol-%) 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 19.2 mg Produkt **157** (0.062 mmol, 62%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.44-7.42 (m, 3H, Aryl-H), 7.38-7.35 (m, 4H, Aryl-H), 7.32-7.29 (m, 3H, Aryl-H), 5.62 (s, 1H, Vinyl-H), 4.88 (dd, *J* = 8.6, 4.8 Hz, 1H, CHOAc), 2.58-2.55 (m, 2H, CHCH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 170.2, 139.8, 131.3, 128.5, 128.3, 127.9, 127.7, 125.7, 122.7, 117.4, 104.6, 92.8, 87.0, 72.1, 44.5, 21.5, 19.0; ***m/z* (EI)** (%): 245 (97), 227 (29), 155 (8); **HRMS** (C₂₁H₂₀O₂Na, [M+Na]⁺) berechnet: 327.1356, gefunden: 327.1355; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3032, 2929, 1738, 1655, 1491, 1444, 1371, 1236, 1028, 757, 698 cm⁻¹.

Methyl-2-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)acetat (159**)**

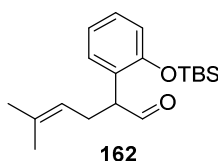
Es werden 3.00 g 2-(2-Hydroxyphenyl)carbonsäure (**158**) (19.0 mol) in 30.0 mL Methanol gelöst und mit 5 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die Reaktionslösung wird 16 h bei 65 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Das Lösungsmittel wird *in vacuo* konzentriert, der Rückstand in Diethylether aufgenommen und die Lösung mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus Hexan werden 2.40 g 2-Hydroxyphenylacetat als gelber Feststoff erhalten.⁹³ Im nächsten Schritt werden 2.40 g 2-Hydroxyphenylacetat (14.4 mmol) in 50.0 mL *N,N*-Dimethylformamid gelöst und bei Raumtemperatur portionsweise mit 2.45 g Imidazol (36.1 mmol, 2.50 Äquiv.) und 3.30 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (21.7 mmol, 1.50 Äquiv.) versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird *N,N*-Dimethylformamid unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 20 mL Diethylether aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/EtOAc 5:1) werden 4.00 g Produkt **159** (14.3 mmol, quant.) als gelbes Öl erhalten.⁹⁴

R_f 0.58 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.17-7.14 (m, 1H, Aryl-H), 6.92 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, Aryl-H), 6.82 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, Aryl-H), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.63 (s, 2H, CH₂), 1.00 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.24 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 172.1, 153.8, 131.1, 128.3, 125.1, 121.0, 118.2, 51.8, 36.0, 25.7, 18.2, -4.2; ***m/z* (EI) (%)**: 223 (100, [C₁₁H₁₅O₃Si]⁺), 165 (58); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2859, 1743, 1593, 1494, 1457, 1340, 1261, 1207, 1157, 1011, 930, 836, 780 cm⁻¹.

Methyl-2-(2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-5-methylhex-4-enoat (160)

Nach AAV 17 werden 500 mg Ester **159** (1.78 mmol) mit 0.30 mL Diisopropylamin (2.14 mmol), 1.30 mL *n*-Butyllithium (1.34 mmol) und 344 mg Allylbromid **44d** (2.31 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 587 mg Produkt **160** (1.69 mmol, 95%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.72 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H, Aryl-H), 6.91 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.81 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.05 (tdt, $J = 5.6, 2.7, 1.3$ Hz, 1H, CH=C), 4.08-4.06 (m, 1H, CHCH₂), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.73-2.68 (m, 1H, CHCH₂), 2.40-2.35 (m, 1H, CHCH₂), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.55 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, TBS: 2xCH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 174.7, 153.1, 133.4, 129.8, 128.4, 127.7, 121.3, 121.1, 118.3, 51.7, 44.1, 31.6, 25.8, 18.3, 17.8, -4.1, -4.2; m/z (EI) (%): 291 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}]^+$), 289 (22); HRMS ($\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 371.2013, gefunden: 371.2007; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3461, 2924, 2858, 1737, 1454, 1256, 1114, 1038, 922, 771\text{ cm}^{-1}$.

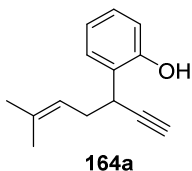
2-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)-5-methyl-4-hexenal (162)

Nach AAV 14 werden 580 mg **160** (1.67 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan mit 2.70 mL Diisobutylaluminiumhydrid (2.78 mmol) umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wird gemäß AAV 15 in 20.0 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 850 mg Dess-Martin-Periodinan (2.00 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 449 mg Aldehyd **162** (1.41 mmol, 84%) erhalten.

R_f 0.66 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 9.68 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, CHO), 7.18-7.15 (m, 1H, Aryl-H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.94 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.86 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.05 (tdt, $J = 7.2, 2.7, 1.3$ Hz, 1H,

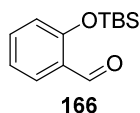
CH=C), 3.91-3.88 (m, 1H, CHCH₂), 2.79-2.74 (m, 1H, CH₂), 2.39-2.34 (m, 1H, CH₂), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.26 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 201.2, 153.9, 133.4, 129.9, 128.3, 127.3, 121.2, 121.0, 118.3, 52.8, 27.6, 25.8, 25.7, 18.3, 17.7, -4.1.

2-(6-Methylhept-5-en-1-yn-3-yl)phenol (**164a**)



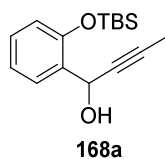
Zu einer Lösung von 100 mg Aldehyd **162** (0.314 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Methanol werden nacheinander 86.8 mg trockenes Kaliumcarbonat (0.628 mmol, 2.00 Äquiv.) und 72.4 mg BESTMANN-OHIRA-Reagenz **163** (0.377 mmol, 1.20 Äquiv.) gegeben und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit 20 mL Diethylether verdünnt, mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 43 mg Produkt **164a** (0.214 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.76 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.16-7.12 (m, 1H, Aryl-H), 6.91 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, Aryl-H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, Aryl-H), 5.26 (dddd, *J* = 7.3, 5.9, 2.8, 1.4 Hz, 1H, CH=C), 3.85 (td, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 1H, CHCH₂), 2.51-2.47 (m, 2H, CH₂), 2.36 (s, 1H, C≡CH), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.54 (s, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 153.3, 134.6, 129.2, 128.2, 126.7, 120.9, 120.8, 116.4, 85.3, 71.8, 34.5, 33.3, 25.7, 17.8; *m/z* (EI) (%): 200 (20), 131 (100, [C₉H₇O]⁺), 107 (15); HRMS (C₁₄H₁₇O, [M+H]⁺) berechnet: 201.1274, gefunden: 201.1273; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3479, 3297, 2970, 2920, 1707, 1594, 1493, 1454, 1378, 1334, 1264, 1223, 1093, 1041, 847, 825, 754, 640 cm⁻¹.

2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyd (166**)**

Zu einer Lösung von 2.00 g Salicylaldehyd **165** (16.4 mmol, 1.00 Äquiv.) in 100 mL Dichlormethan werden bei 0 °C nacheinander 2.73 mL Triethylamin (19.7 mmol, 1.20 Äquiv.), 3.36 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (19.7 mmol, 1.20 Äquiv.) und 300 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (2.46 mmol, 15 Mol-%) gegeben und die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung mit 20 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 3.84 g Produkt **166** (16.2 mmol, 99%) als gelbes Öl erhalten.⁹⁵

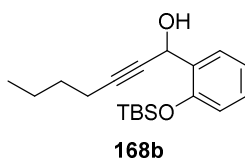
R_f 0.61 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 10.47 (s, 1H, CHO), 7.81 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H, Aryl-H), 7.48-7.44 (m, 1H, Aryl-H), 7.05-7.01 (m, 1H, Aryl-H), 6.89-6.87 (m, 1H, Aryl-H), 1.02 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.28 (s, 6H, TBS: 2xCH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 190.4, 159.2, 136.0, 128.6, 127.6, 121.8, 120.5, 26.0, 18.7, -4.0; ***m/z*** (**EI**) (%): 237 (100, [M]⁺), 179 (56); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2933, 2867, 1695, 1598, 1499, 1288, 1076 cm⁻¹.

1-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)but-2-yn-1-ol (168a**)**

Es werden 500 mg Aldehyd **166** (2.12 mmol) in 30.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 5.0 mL 1-Propynylmagnesiumbromid **167** (0.5 M in Tetrahydrofuran, 1.20 Äquiv.) tropfenweise versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird die Reaktionslösung mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 363 mg Produkt **168a** (1.31 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten.

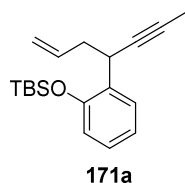
R_f 0.36 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.21-7.18 (m, 1H, Aryl-H), 6.98 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.83 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.68-5.67 (m, 1H, CH), 1.89 (s, 3H, CH_3), 1.04 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.30 (s, 3H, TBS: CH_3), 0.28 (s, 3H, TBS: CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 152.9, 131.6, 129.1, 128.0, 121.3, 118.4, 82.4, 78.8, 61.0, 25.7, 18.2, 3.7, -4.1, -4.2; m/z (EI) (%): 259 (14), 219 (100, $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Si}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{OSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 259.1513, gefunden: 259.1511; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2932, 2859, 1599, 1487, 1456, 1389, 1258, 1135, 1099, 1004, 921, 837, 781, 758\text{ cm}^{-1}$.

1-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)hept-2-yn-1-ol (**168b**)



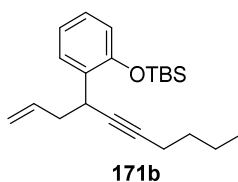
Eine Lösung von 0.63 mL Hexin **169** (5.50 mmol, 1.30 Äquiv.) in 20.0 mL Tetrahydrofuran wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit 2.90 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.91 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Auftauen 1.5 h gerührt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es werden 1.00 g Aldehyd **166** (4.23 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und unter Auftauen eine Stunde gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1). Es werden 470 mg eines gelben Öls (1.48 mmol, 35%) erhalten.

R_f 0.27 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.20-7.18 (m, 1H, Aryl-H), 6.98 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.82 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.72-5.71 (m, 1H, CHOH), 2.27 (td, $J = 7.2, 2.1$ Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 1.56-1.50 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.45-1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.04 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.30 (s, 3H, TBS: CH_3), 0.27 (s, 3H, TBS: CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 152.9, 131.7, 129.2, 128.0, 121.3, 118.4, 87.1, 79.4, 61.0, 30.7, 25.8, 22.0, 18.6, 18.2, 13.6, -4.1, -4.2; m/z (EI) (%): 301 (9), 261 (100, $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}]^+$); **HRMS** ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 341.1907, gefunden: 341.1899; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2956, 2934, 1599, 1487, 1457, 1258, 920, 837, 758\text{ cm}^{-1}$.

***tert*-Butyl(2-(1-hepten-5-yn-4-yl)phenoxy)dimethylsilan (171a)**

Es werden 100 mg Alkohol **168a** (0.362 mmol, 1.00 Äquiv.) in 3.0 mL Dichlormethan gelöst und nacheinander mit 0.17 mL Allylsilan **170** (1.07 mmol, 3.00 Äquiv.), 10.8 mg Ca(NTf₂)₂ (0.018 mmol, 5 Mol-%) und 7.0 mg Bu₄NPF₆ (0.018 mmol, 5 Mol-%) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 1 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 100 mg Produkt **171a** (0.333 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.68 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.52 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H, Aryl-H), 6.94 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H, CH=C), 5.07-5.01 (m, 2H, C=CH₂), 4.10-4.05 (m, 1H, CH), 2.50-2.43 (m, 2H, CH₂), 2.35-2.27 (m, 2H, CH₂), 1.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl-CH₃), 0.26 (s, 3H, TBS: CH₃), 0.24 (s, 3H, TBS: CH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 152.2, 136.2, 132.5, 128.8, 127.4, 121.0, 118.0, 116.3, 80.5, 78.1, 41.1, 31.5, 25.8, 18.2, 3.6, -4.0, -4.3; *m/z* (EI) (%): 259 (100, [C₁₆H₂₃OSi]⁺); HRMS (C₁₉H₂₈OSiNa, [M+Na]⁺) berechnet: 323.1802, gefunden: 323.1804; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932, 2859, 1596, 1487, 1453, 11259, 1218, 1094, 920, 836, 758 cm⁻¹.

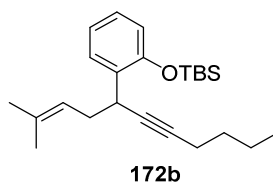
***tert*-Butyl(2-(dec-1-en-5-yn-4-yl)phenoxy)dimethylsilan (171b)**

Analog zu **171a** werden 450 mg Alkohol **168b** (1.41 mmol) in 5.0 mL Dichlormethan mit 0.68 mL Allylsilan **170** (4.24 mmol, 3.00 Äquiv.), 42.6 mg Ca(NTf₂)₂ (71.0 μmol, 5 Mol-%) und 27.4 mg Bu₄NPF₆ (71.0 μmol, 5 Mol-%) versetzt. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion hydrolysiert und das Rohprodukt

säulenchromatographisch (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Es werden 414 mg Produkt **171b** (1.21 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

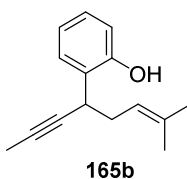
R_f 0.67 (20:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.11-7.08 (m, 1H, Aryl-H), 6.95 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.77 (dd, $J = 8.1, 1.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.94-5.87 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.06-5.01 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.11-4.08 (m, 1H, CHOH), 2.50-2.46 (m, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 2.33-2.28 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.24 (td, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 1.02 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.27 (s, 3H, TBS: CH_3), 0.24 (s, 3H, TBS: CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 152.2, 136.2, 132.6, 128.9, 127.3, 121.0, 118.0, 116.3, 83.2, 81.3, 41.2, 31.6, 31.3, 25.8, 22.0, 18.5, 18.2, 13.6, -4.0, -4.3; m/z (EI) (%): 301 (100, $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OSi}]^+$); HRMS ($\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{OSiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 365.2271, gefunden: 365.2271; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3465, 2934, 2863, 2398, 1592, 1482, 1259, 1094, 1045, 921, 834, 777\text{ cm}^{-1}$.

***tert*-Butyldimethyl(2-(2-methylundec-2-en-6-yn-5-yl)phenoxy)silan (172b)**



Es werden 410 mg **171b** (1.20 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Isopenten gelöst und 102 mg Grubbs II-Katalysator (0.120 mmol, 10 Mol-%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt durch Flash-Chromatografie an Kieselgel (*n*-Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt. Es werden 414 mg Produkt **172b** (1.21 mmol, 86%) als farbloses Öl erhalten.

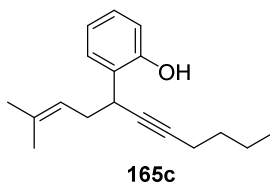
R_f 0.67 (20:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.53 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.10-7.07 (m, 1H, Aryl-H), 6.94 (td, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.76 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, Aryl-H), 5.26-5.23 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 4.06-4.02 (m, 1H, CH), 2.42-2.36 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 2.32-2.27 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHCH}_2$), 2.23 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.51 (s, 3H, CH_3), 1.49-1.39 (m, 4H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$, CH_2CH_3), 1.02 (s, 9H, TBS: *t*-Butyl- CH_3), 0.26 (s, 3H, TBS: CH_3), 0.24 (s, 3H, TBS: CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 152.2, 133.0, 129.0, 128.9, 127.2, 121.9, 121.0, 117.9, 82.3, 82.0, 35.7, 32.0, 31.7, 31.2, 25.8, 21.9, 18.6, 18.2, 17.9, 13.7, -4.1, -4.2; m/z (EI) (%): 301 (100, $[\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OSi}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2930, 2861, 1732, 1589, 1456, 1384, 1258, 1095, 1040, 923, 834, 778\text{ cm}^{-1}$.

2-(7-Methyloct-6-en-2-yn-4-yl)phenol (165b)

Eine Lösung von 100 mg Enin **171a** (0.333 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Isopenten wird mit 27.0 mg Grubbs II-Katalysator (0.033 mmol, 10 Mol-%) versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt **172a** wird ohne Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Nach AAV 13 werden 71.0 mg Enin **172a** (0.332 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 174 mg Tetrabutylammoniumfluorid (0.664 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 44.3 mg Produkt **165b** (0.206 mmol, 62%) als schwach gelbes Öl erhalten.

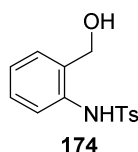
R_f 0.41 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.17-7.11 (m, 4H, Aryl-H), 5.25-5.19 (m, 1H, CH=C), 3.71-3.63 (m, 1H, CH), 2.51-2.42 (m, 2H, CH_2), 1.88 (s, 3H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 154.1, 132.3, 123.5, 129.3, 128.7, 127.3, 127.1, 121, 116.7, 82.6, 76.8, 33.5, 25.0, 24.1, 19.2; m/z (EI) (%): 197 (41), 121 (100, $[\text{C}_9\text{H}_{13}]^+$); HRMS ($\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$, $[\text{M}+\text{H}]^+$) berechnet: 215.1358, gefunden: 215.1352; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2858, 1730, 1535, 1459, 1382, 1249, 1098, 1025, 921, 835, 702 cm^{-1} .

2-(2-Methylundec-2-en-6-yn-5-yl)phenol (165c)

Nach AAV 13 werden 185 mg Enin **172b** (0.500 mmol) mit 261 mg Tetrabutylammoniumfluorid (1.00 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 15:1) werden 96.1 mg Produkt **165c** (0.375 mmol, 75%) als schwach gelbes Öl erhalten.

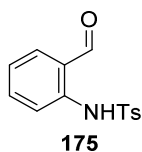
R_f 0.56 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16-7.08 (m, 2H, Aryl-H), 6.88-6.84 (m, 2H, Aryl-H), 5.24-5.19 (m, 1H, CH=C), 3.69-3.64 (m, 1H, CH), 2.49-2.41 (m, 2H, C=CHCH₂), 2.25 (td, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 2H, C $\equiv$ CCH₂), 1.70 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.50-1.38 (m, 4H, C $\equiv$ CCH₂CH₂, CH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.22, 134.27, 129.28, 128.07, 127.05, 121.14, 120.55, 116.93, 85.54, 80.38, 35.04, 34.9, 30.9, 25.8, 21.9, 18.5, 17.8, 13.6; m/z (EI) (%): 256 (12), 187 (100, $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3450, 2925, 1453, 1384, 1222, 1029, 873, 750\text{ cm}^{-1}$.

N-(2-(Hydroxymethyl)phenyl)tosylamid (**174**)



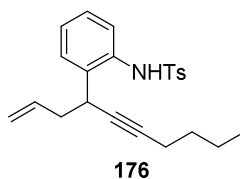
Eine Lösung von 2.00 g Alkohol **173** (16.2 mmol) in 50.0 mL Chloroform wird nacheinander mit 1.60 mL Pyridin (19.9 mmol, 1.20 Äquiv.) und 3.40 g *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (18.0 mmol, 1.10 Äquiv.) versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel *in vacuo* konzentriert und der Rückstand in Ethylacetat und gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung aufgenommen. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 4.45 g Produkt **174** (16.1 mmol, 99%) als weißer Feststoff erhalten.⁹⁶

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.25-7.23 (m, 1H, Aryl-H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ts-H), 7.10-7.05 (m, 2H, Aryl-H), 4.39 (s, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, Ts-CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz; CDCl_3): δ 143.8, 136.9, 136.4, 131.6, 129.6, 129.3, 129.0, 127.0, 125.3, 123.4, 63.9, 21.5; m/z (EI) (%): 277 (30, $[\text{M}]^+$), 194 (20), 122 (100, $[\text{C}_7\text{H}_8\text{NO}]^+$), 121 (32), 104 (19), 94 (43), 93 (96), 92 (18), 91 (72), 77 (53), 65 (51); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3860, 3435, 3071, 2805, 2730, 2644, 2330, 2194, 2120, 2035, 1993, 1733, 1647, 1594, 1490, 1456, 1314, 1220, 1183, 1149, 1090, 1029, 951, 926, 885, 843, 806, 760, 729, 714, 659\text{ cm}^{-1}$.

***N*-(2-Formylphenyl)tosylamid (175)**

Es werden 2.77 g Tosylamid **174** (10.0 mmol) in 200 mL Dichlormethan gelöst und mit 3.48 g Mangan(IV)oxid (40.0 mmol, 4.00 Äquiv.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 72 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend über Celite filtriert (Elution mit Dichlormethan) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden ohne weitere Aufreinigung 2.75 g analysenreines Tosylamid **175** (9.99 mmol, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.37 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.79 (br. s, 1H, NHTs), 9.83 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H, CHO), 7.75-7.79 (m, 2H, Aryl-H), 7.69 (ddd $\approx$ d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.59 (ddd $\approx$ dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.47-7.55 (m, 1H, Aryl-H), 7.21-7.28 (m, 2H, Aryl-H), 7.16 (td, $J = 7.6$, 1.0 Hz, 1H, Aryl-H), 2.36 (s, 3H, CH_3 , Ts- CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 194.9, 144.1, 140.0, 136.4, 136.1, 135.8, 129.7, 127.3, 122.9, 121.9, 117.8, 21.5; m/z (EI) (%): 277 (43, $[\text{M}+2\text{H}]^+$), 194 (32), 180 (21), 122 (100, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^+$), 121 (31), 120 (22), 94 (30), 93 (68), 91 (55), 77 (34), 65 (30); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3433$, 3070, 2921, 2874, 2805, 2731, 2329, 2111, 1918, 1743, 1673, 1594, 1492, 1457, 1410, 1314, 1290, 1220, 1149, 1090, 926, 886, 844, 806, 761, 713, 684, 662 cm^{-1} .

***N*-(2-(Dec-1-en-5-yn-4-yl)phenyl)tosylamid (176)**

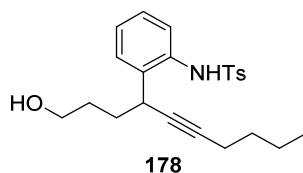
Eine Lösung von 0.72 mL Hexin **169** (2.37 mmol, 1.30 Äquiv.) in 30.0 mL Tetrahydrofuran wird auf -78°C gekühlt und mit 4.41 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 5.45 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird unter Auftauen 1.5 h gerührt und anschließend auf -78°C gekühlt. Es werden 500 mg Aldehyd **175** (1.82 mmol, 1.00 Äquiv.) zugegeben und unter Auftauen eine Stunde gerührt. Nach Hydrolyse mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Es werden 498 mg Rohprodukt (1.39 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan mit 0.66 mL Allylsilan **170** (4.18 mmol, 3.00 Äquiv.), 42 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.070 mmol, 5 Mol-%) und 27 mg Bu_4NPF_6 (0.070 mmol, 5 Mol-%) 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 239 mg Produkt **176** (0.627 mmol, 45%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.55 (br. s, 1H, NH), 7.45 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 0.5$ Hz, 2H, Ts-H), 7.20-7.17 (m, 1H, Aryl-H), 7.12-7.07 (m, 2H, Aryl-H), 5.64-5.57 (m, 1H, CH=C), 4.98-4.96 (m, 1H, CH=CH₂), 4.92-4.88 (m, 1H, CH=CH₂), 3.43-3.40 (m, 1H, CH), 2.37 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.30-2.25 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 2.22 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H, C $\equiv$ CCH₂), 2.15-2.10 (m, 1H, CH₂CH=CH₂), 1.54-1.49 (m, 2H, C $\equiv$ CCH₂CH₂), 1.44-1.38 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₂CH₃); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 143.9, 137.1, 135.2, 134.7, 132.8, 129.7, 129.1, 127.9, 127.2, 125.6, 123.5, 117.2, 85.9, 79.6, 39.9, 34.7, 30.9, 22.1, 21.6, 18.52, 13.7; m/z (EI) (%): 340 (45), 226 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}]^+$), 91 (15); HRMS ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 404.1655, gefunden: 404.1650; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439, 2923, 2859, 1739, 1456, 1382, 1106, 875, 696\text{ cm}^{-1}$.

N-(2-(1-Hydroxydec-5-yn-4-yl)phenyl)tosylamid (**178**)

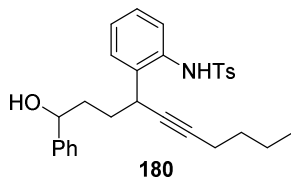


Es werden 100 mg **176** (0.262 mmol, 1.00 Äquiv.) in 15.0 mL Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.63 mL 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (0.5 M in Tetrahydrofuran, 0.315 mmol, 1.20 Äquiv.) versetzt. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 0.2 mL 3 M Natronlauge und 0.2 mL Wasser hinzugefügt und die Reaktionslösung 2 h gerührt. Anschließend wird mit 10 mL gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Trennung werden 39.8 mg Produkt **178** (10.0 μmol , 38%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (s br., 1H, NH), 7.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.42 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.29 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ts-H), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.09 (td, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 3.70-3.68 (m, 2H, CH_2OH), 3.51-3.48 (m, 1H, CH), 2.38 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.20 (td, $J = 7.1, 2.3$ Hz, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 1.65-1.59 (m, 2H, CHCH_2), 1.58-1.53 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 1.52-1.47 (m, 2H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$), 1.43-1.37 (m, 2H, CH_2CH_3), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (150 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 137.0, 134.3, 129.6, 128.5, 127.5, 127.0, 125.6, 123.4, 84.4, 80.1, 62.1, 33.5, 32.9, 31.0, 28.9, 22.0, 21.5, 18.4, 13.6; **m/z (EI)** (%): 399 (9, $[\text{M}]^+$), 244 (100, $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}]^+$), 91 (12); **HRMS** ($\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 422.1760, gefunden: 422.1757; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3476, 3291, 2926, 2863, 1735, 1594, 1451, 1384, 1160, 1086, 922, 815, 754, 667, 562\text{ cm}^{-1}$.

***N*-(2-(1-Hydroxy-1-phenyldec-5-yn-4-yl)phenyl)tosylamid (**180**)**

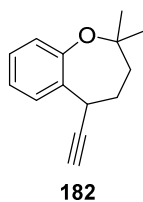


Nach AAV 15 werden 100 mg Alkohol **178** (0.251 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Dichlormethan mit 142 mg Dess-Martin-Periodinan (1.69 mmol, 1.30 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung werden 80 mg Rohprodukt **179** (0.201 mmol, 80%) als schwach gelbes Öl erhalten. Der Aldehyd **179** wird in 10.0 mL Tetrahydrofuran aufgenommen und auf 0 °C gekühlt. Es werden langsam 0.24 mL Phenylmagnesiumbromid (1 M in Tetrahydrofuran, 0.241 mmol, 1.20 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionslösung 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung wird die wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1). Es werden 25 mg Produkt **180** (0.053 mmol, 26%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.56 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (s br., 1H, NH), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.38-7.27 (m, 9H, Aryl-H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 4.78-4.76 (m, 1H, CHOH), 3.61-3.55 (m, 1H, $\text{CHC}\equiv\text{C}$), 2.38 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.20 (td, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 2H,

$\text{C}\equiv\text{CCH}_2$), 1.77-1.70 (m, 2H, CHCH_2), 1.52-1.46 (m, 2H, CH_2CHOH), 1.43-1.37 (m, 4H, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$, CH_2CH_3), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 144.4, 143.5, 136.9, 134.7, 134.1, 129.6, 128.5, 128.4, 127.7, 127.1, 127.0, 125.7, 125.6, 123.7, 84.1, 80.0, 73.5, 35.5, 33.6, 31.9, 31.0, 21.9, 21.5, 18.4, 18.4, 13.6; m/z (EI) (%): 458 (11), 229 (36), 107 (51), 77 (100, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$); HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 500.2079, gefunden: 500.2068; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3297, 2867, 1728, 1599, 1421, 1389, 1161, 1089, 946, 819, 709, 613\text{ cm}^{-1}$.

5-Ethynyl-2,2-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepin (182)



Es werden 40.0 mg **165a** (0.200 mmol) in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 8.5 mg Bu_4NSbF_6 (0.010 mmol, 10 Mol-%) und 12.0 mg $\text{Ca}(\text{NTf}_2)_2$ (0.010 mmol, 10 Mol-%) 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 1.0 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 24.8 mg Produkt **182** (0.124 mmol, 62%) als gelbes Öl erhalten.

^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.30 (m, 2H, Aryl-H), 7.28-7.24 (m, 1H, Aryl-H), 7.22-7.18 (m, 1H, Aryl-H), 3.2.58-2.55 (m, 2H, CHCH_2), 2.05 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 154.2, 129.0, 127.9, 126.7, 125.7, 125.4, 120.7, 112.3, 83.0, 78.2, 69.1, 44.0, 27.3, 26.4, 26.0; m/z (EI) (%): 245 (45), 227 (28), 77(100, $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3434, 3039, 2923, 2195, 1716, 1598, 1444, 1377, 1204, 1048, 819, 755, 697, 536\text{ cm}^{-1}$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 19: Reduktion der Ketone zu Alkoholen

Der entsprechende Keton (1.00 Äquiv.) wird in Methanol (0.19 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Natriumborhydrid (2.00 Äquiv) portionsweise zugegeben und für die angegebene Zeit bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer konzentriert und der Rückstand in Diethylether und Wasser

aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 20: N-Tosylierung von Benzoesäuren

Die entsprechende Benzoesäure (1.00 Äquiv.) wird in Wasser/Tetrahydrofuran (2:1 v/v) gelöst und mit Triethylamin (3.00 Äquiv.) versetzt. Bei 0 °C werden portionsweise *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.20 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Diethylether verdünnt, die wässrige Phase mit 2 N Salzsäure auf pH-Wert 2 eingestellt und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.⁷⁴

Allgemeine Arbeitsvorschrift 21: Oxidation von Alkoholen

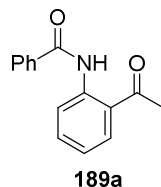
Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (2.00 Äquiv.) in Tetrahydrofuran (0.2 M) wird bei 0 °C die entsprechende tosylierte Benzoesäure (1.00 Äquiv.), gelöst in Tetrahydrofuran, getropft. Die Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser hydrolysiert. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt bis eine klare Lösung entsteht. Die Lösung wird mit Natriumsulfat versetzt und 10 min gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der so gewonnene Alkohol (1.00 Äquiv.) wird in Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit Mangan(IV)oxid (5.00 Äquiv.) oder Pyridiniumchlorochromat (1.70-2.00 Äquiv.) versetzt. Die Reaktionslösung wird für die angegebene Zeit bei 40 °C gerührt und anschließend über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der Folgereaktion eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 22: GRIGNARD-Reaktion

Der entsprechende Aldehyd (1.00 Äquiv.) wird in Tetrahydrofuran (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu der Lösung wird Methylmagnesiumbromid (3 M in Diethylether, 3.00 Äquiv.) getropft und die Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt.

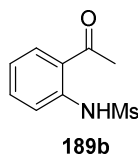
2-(*N*-Benzoylamino)acetophenon (**189a**)



Eine Lösung von 1.00 g 2-Aminoacetophenon **188** (7.40 mmol, 1.00 Äquiv.) in 15.0 mL Dichlormethan wird nacheinander mit 1.60 mL Triethylamin (11.1 mmol, 1.50 Äquiv.) und 0.90 mL Benzoylchlorid (7.77 mmol, 1.05 Äquiv.) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 mL Wasser hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert.⁷² Es werden 1.69 g eines farblosen Feststoffs (7.11 mmol, 95%) erhalten.

R_f 0.53 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); T_{Smp} 95-96 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 12.7 (s, 1H, NH), 8.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Aryl-H), 8.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Aryl-H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H, Aryl-H), 7.63-7.61 (m, 1H, Aryl-H), 7.58-7.51 (m, 3H, Aryl-H), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Aryl-H), 2.71 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 203.2, 166.1, 141.4, 135.4, 134.8, 134.5, 132.0, 131.8, 128.8, 127.5, 122.5, 121.9, 120.8, 28.6; m/z (**EI**) (%): 239 (100, $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2]^+$), 196 (87), 105 (68), 77 (77); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1649, 1586, 1518, 1437, 1303, 1244, 753, 696 cm^{-1} .

1-(2-(Methansulfonylamino)phenyl)ethanon (**189b**)

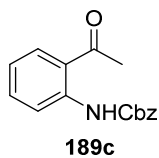


Es werden 600 mg 2-Aminobenzophenon **188** (4.40 mmol, 1.00 Äquiv.) in 20.0 mL Dichlormethan gelöst und mit 0.47 mL Pyridin (5.78 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt. Über einen Zeitraum von 5 min werden 0.41 mL Mesylchlorid (5.18 mmol; 1.20 Äquiv.) zugetropft und

die Reaktionslösung 12 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 20 mL Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von 1 N Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 927 mg eines weißen Feststoffs (4.35 mmol, 99%) erhalten.⁹⁷

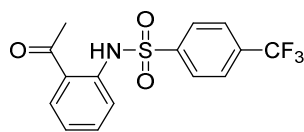
R_f 0.49 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 11.33 (s, 1H, NH), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Aryl-H), 7.58-7.55 (m, 1H, Aryl-H), 7.17-7.14 (m, 1H, Aryl-H), 3.07 (s, 3H, Ms-CH₃), 2.67 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 202.4, 140.5, 135.3, 132.3, 122.5, 121.6, 117.9, 40.2, 28.2; ***m/z* (EI)** (%): 213 (33), 134 (25), 119 (14), 79 (100, [CH₃O₂S]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3029, 1646, 1493, 1315, 1241, 1143, 957, 747 cm⁻¹.

2-(*N*-Benzyloxycarbonyl)acetophenon (**189c**)



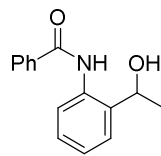
Zu einer Lösung von 1.00 g 2-Aminoacetophenon **188** (7.41 mmol, 1.00 Äquiv.) in 40.0 mL Dichlormethan werden 1.20 mL Pyridin (14.8 mmol, 2.00 Äquiv.) getropft und 5 min gerührt. Anschließend werden 1.26 mL Benzylchlorformiat (8.89 mmol, 1.20 Äquiv.) und 181 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin (1.48 mmol, 20 Mol-%) zugegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit werden 10 mL Wasser hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 1.60 g eines hellgelben Feststoffs (5.92 mmol, 80%) erhalten.

R_f 0.54 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); T_{Smp} 98 °C; **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 11.26 (s, 1H, NH), 8.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.87 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.54 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.3 Hz, 1H, Aryl-H), 7.44-7.42 (m, 2H, Aryl-H), 7.40-7.31 (m, 3H, Aryl-H), 7.09-7.05 (m, 1H, Aryl-H), 5.22 (s, 2H, PhCH₂CO₂R), 2.64 (s, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 202.3, 153.7, 141.3, 136.1, 135.0, 131.6, 128.5, 128.2, 121.4, 119.3, 66.8, 28.5; ***m/z* (EI)** (%): 269 (19, [M]⁺), 162 (17), 91 (100, [C₇H₇]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1720, 1518, 1443, 1209, 1031, 746, 697 cm⁻¹.

***N*-(2-Acetylphenyl)-4-(trifluormethyl)benzolsulfonamid (189d)****189d**

Die Reaktionsdurchführung erfolgt analog zu **189c** mit 1.00 g 2-Aminoacetophenon **188** (7.40 mmol), 6.0 mL Pyridin (74.0 mmol, 10.00 Äquiv.) und 2.20 g 4-Trifluormethylbenzolsulfonylchlorid (8.88 mmol, 1.20 Äquiv.). Nach der Aufarbeitung und Umkristallisation aus *n*-Hexan/Dichlormethan werden 2.20 g eines gelben Feststoffs (6.44 mmol, 87%) erhalten.

T_{Smp} 119-120 °C; $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 11.60 (s, 1H, NH), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.82 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.72-7.69 (m, 3H, Aryl-H), 7.51-7.48 (m, 1H, Aryl-H), 7.14-7.11 (m, 1H, Aryl-H), 2.57 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 202.6, 143.0, 139.4, 135.1, 132.1, 127.7, 126.2, 126.2, 126.2, 123.3, 122.5, 119.2, 28.1; m/z (**EI**) (%): 343 (100, $[\text{M}]^{+}$), 145 (14), 134 (55); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1642, 1493, 1398, 1315, 1254, 1137, 1059, 924 \text{ cm}^{-1}$.

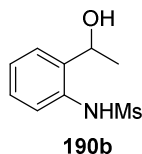
***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)phenyl)benzamid (190a)****190a**

Nach AAV 19 werden 1.60 g Keton **189a** (6.69 mmol) in 20.0 mL Methanol mit 495 mg Natriumborhydrid (13.4 mmol) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 1.49 g eines weißen Feststoffs (6.15 mmol, 92%) erhalten.

R_f 0.17 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.08 (s, 1H, NH), 8.37 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.96-7.94 (m, 2H, Aryl-H), 7.56-7.52 (m, 1H, Aryl-H), 7.50-7.46 (m, 2H, Aryl-H), 7.35-7.31 (m, 1H, Aryl-H), 7.17-7.14 (m, 1H, Aryl-H), 7.09-7.05 (m, 1H, Aryl-H), 5.06 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.74 (s, 1H, OH), 1.61 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.1, 137.1, 134.8, 132.5, 131.7, 128.7, 128.6, 127.1, 126.7,

124.0, 122.5, 71.5, 22.6; **m/z** (**EI**) (%): 240 (100, $[M-H]^+$), 224 (56), 136 (26), 121 (28), 105 (86); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3270, 1644, 1525, 1444, 1323, 1062, 892, 768, 697 cm^{-1} .

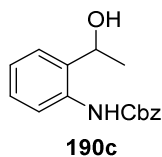
***N*-[2-(1-Hydroxyethyl)phenyl]mesylamid (**190b**)**



Nach AAV 19 werden 1.60 g Keton **189b** (7.50 mmol) in 40.0 mL Methanol mit 568 mg Natriumborhydrid (15.0 mmol) versetzt und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1). Es werden 807 mg Alkohol **190b** (3.75 mmol, 50%) als gelbes Öl erhalten.

R_f 0.42 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1H, Aryl-H), 7.29 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.19 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.10 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, Aryl-H), 5.06 (q, J = 6.6 Hz, 1H, CHOH), 3.04 (s, 3H, Ms- CH_3), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 135.9, 133.4, 128.8, 127.4, 124.6, 120.5, 70.0, 39.9, 23.1; **m/z** (**EI**) (%): 215 (100, $[M]^+$), 198 (56), 136 (30); **HRMS** ($\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$, $[M+\text{Na}]^+$) berechnet: 238.0508, gefunden: 238.0508; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1495, 1400, 1319, 1146, 1070, 970, 755 cm^{-1} .

Benzyl-(2-(1-hydroxyethyl)phenyl)carbammat (190c**)**

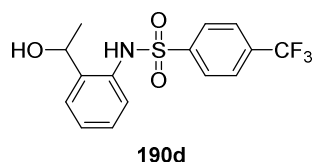


Nach AAV 19 werden 200 mg Amid **189c** (0.743 mmol) in 10.0 mL Methanol mit 33.1 mg Natriumborhydrid (0.892 mmol) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Aufreinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 123 mg eines weißen Feststoffs (0.453 mmol, 61%) erhalten.

R_f 0.44 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H, NH), 8.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H, Aryl-H), 7.43-7.27 (m, 6H, Aryl-H), 7.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H, Aryl-H), 7.03 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, Aryl-H), 5.21 (d, J = 3.5 Hz, 2H, $\text{PhCH}_2\text{CO}_2\text{R}$), 4.98 (q, J = 6.5 Hz, 1H, CHOH), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 153.8, 136.8, 136.3,

128.6, 128.5, 128.2, 128.2, 127.0, 126.6, 123.3, 70.5, 66.8, 22.5; **m/z** (**EI**) (%): 271 (20, $[M]^+$), 136 (39), 91 (100, $[C_7H_7]^+$); **HRMS** ($C_{16}H_{17}NO_3Na$, $[M+Na]^+$) berechnet: 294.1101, gefunden: 294.1104; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3330, 1710, 1524, 1448, 1331, 1217, 1160, 1041, 751, 698 cm^{-1} .

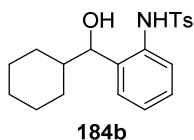
***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)phenyl)-4-(trifluormethyl)benzolsulfonamid (190d)**



Nach AAV 19 werden 2.20 g Amid **189d** (6.44 mmol) in 34.0 mL Methanol mit 477 mg Natriumborhydrid (12.9 mmol) versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1). Es werden 1.60 g eines gelben Öls (4.51 mmol, 70%) erhalten.

R_f 0.33 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1H, NH), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Aryl-H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Aryl-H), 7.25-7.20 (m, 1H, Aryl-H), 7.10-7.07 (m, 2H, Aryl-H), 4.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H, *CHOH*), 1.35 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH_3); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$) δ 135.3, 133.5, 128.8, 127.6, 127.2, 126.2, 126.2, 126.2, 126.1, 125.0, 121.6, 70.3, 23.0; **m/z** (**EI**) (%): 345 (87, $[M]^+$), 328 (38), 136 (42); **HRMS** ($C_{15}H_{14}F_3NO_3SNa$, $[M+Na]^+$) berechnet: 368.0539, gefunden: 368.0536; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1404, 1321, 1160, 1096, 1061, 838, 713 cm^{-1} .

***N*-(2-(Cyclohexyl(hydroxy)methyl)phenyl)tosylamid (184b)**

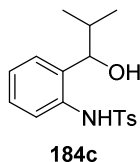


Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.70 mL Cyclohexylmagnesiumbromid (1.3 M in Tetrahydrofuran, 2.18 mmol) versetzt und 3 h bei 80 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 318 mg eines farblosen Öls (0.891 mmol, 82%) erhalten.

R_f 0.34 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **1H -NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (s, 1H, NH), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 1H, Aryl-H), 7.19-7.16 (m,

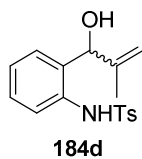
1H, Aryl-H), 6.99-6.96 (m, 1H, Aryl-H), 6.92-6.91 (m, 1H, Aryl-H), 4.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHOH), 2.67 (br s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.73-1.71 (m, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)), 1.58-1.56 (m, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)), 1.49-1.46 (m, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)), 1.33-1.26 (m, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)), 1.13-1.00 (m, 2H, CH₂, (Cyclohexyl)), 0.94-0.88 (m, 2H, CH₂, (Cyclohexyl)), 0.82-0.74 (m, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)), 0.67 (ddd, $J = 24.7, 12.5, 3.6$ Hz, 1H, CH₂, (Cyclohexyl)); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 137.0, 135.9, 131.2, 129.6, 129.3, 128.2, 127.0, 123.6, 120.8, 80.7, 42.5, 29.6, 29.5, 26.1, 25.6, 25.4, 21.4; m/z (EI) (%): 359 (34, [M]⁺), 276 (100, [C₁₄H₁₄NO₃S]⁺), 204 (31), 155 (95), 91 (65); HRMS (C₂₀H₂₅NO₃SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 382.1447, gefunden: 382.1447; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3485, 2925, 1493, 1408, 1327, 1155, 1093, 936, 811, 751, 670$ cm⁻¹.

***N*-(2-(1-Hydroxy-2-methylpropyl)phenyl)tosylamid (184c)**



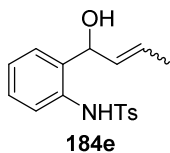
Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol) mit 1.10 mL Isopropylmagnesiumbromid (2 M in Tetrahydrofuran, 2.18 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 226 mg Produkt **184c** (0.710 mmol, 65%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.35 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H, NH), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.20-7.17 (m, 1H, Aryl-H), 7.01-6.96 (m, 2H, Aryl-H), 4.22 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.37 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.74-1.68 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 0.43 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 136.9, 135.8, 131.8, 129.5, 129.2, 128.4, 127.1, 123.9, 121.3, 81.6, 33.4, 21.5, 19.4, 19.2; m/z (EI) (%): 319 (41, [M]⁺), 276 (73), 164 (20), 155 (100, [C₇H₇O₂S]⁺), 91 (86); HRMS (C₁₇H₂₁NO₃SNa, [M+Na]⁺) berechnet 342.1134, gefunden: 342.1132; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3088, 1462, 1319, 1153, 1087, 1017, 812, 762, 721$ cm⁻¹.

***N*-(2-(1-Hydroxy-2-methylbut-2-en-1-yl)phenyl)tosylamid (184d)**

Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol) mit 4.36 mL 1-Methyl-1-propenyl)magnesiumbromid (0.5 M in Tetrahydrofuran, 2.18 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 200 mg Produkt **184d** (0.601 mmol, 55%, *E/Z* 72:28) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.25 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); Hauptisomer: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H, NH), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 7.25-7.18 (m, 4H, Aryl-H, Ts-H), 7.05 (d, J = 4.0 Hz, 2H, Aryl-H), 5.55-5.50 (m, 1H, Vinyl-CH), 5.28 (d, J = 4.3 Hz, 1H, CHOH), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.43-1.41 (m, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 136.2, 135.5, 134.5, 131.2, 129.6, 129.5, 127.2, 127.0, 124.9, 124.4, 123.0, 69.9, 21.4, 18.3, 12.9; ***m/z* (EI)** (%): 176 (100, [C₁₁H₁₄NO]⁺), 155 (11), 91 (22); **HRMS** (C₁₈H₂₁NO₃SN_a, [M+Na]⁺) berechnet: 354.1134, gefunden: 354.1134; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3471, 3264, 2925, 1737, 1594, 1384, 1162, 1092, 1009, 931, 815, 760, 558 cm⁻¹.

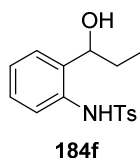
***N*-(2-(1-Hydroxybut-2-en-1-yl)phenyl)-4-methylbenzolsulfonamid (184e)**

Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol) mit 4.36 mL 1-Propenylmagnesiumbromid (0.5 M in Tetrahydrofuran, 2.18 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 210 mg Produkt **184e** (0.662 mmol, 61%, *E/Z* 56:44) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.23 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (s, 1H, NH), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.12-7.00 (m, 4H, Aryl-H), 5.66-5.67 (m, 2H, Vinyl-CH₂, *E*-Isomer), 5.51-5.42 (m, 2H, Vinyl-CH₂, *Z*-Isomer), 5.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H, CHOH, *E*-Isomer), 5.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H, CHOH, *Z*-Isomer), 2.36 (s, 3H, Ts-CH₃, *Z*-Isomer), 2.36 (s, 3H, Ts-CH₃, *E*-Isomer), 1.64 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH₃, *Z*-Isomer), 1.50 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 3H, CH₃, *E*-Isomer); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 137.1, 135.9,

132.6, 129.8, 129.6, 128.7, 128.1, 127.3, 127.0, 124.8, 122.9, 68.5, 21.4, 17.6; **m/z** (**EI**) (%): 317 (20, $[M]^{+}$), 162 (64), 155 (24), 91 (35); **HRMS** ($C_{17}H_{19}NO_3SNa$, $[M+Na]^{+}$) berechnet: 340.0978, gefunden: 340.0979; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1594, 1493, 1400, 1329, 1156, 1091, 926, 816, 756 cm^{-1} .

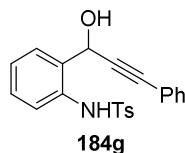
***N*-(2-(1-Hydroxypropyl)phenyl)tosylamid (184f)**



Nach AAV 22 werden 400 mg Aldehyd **175** (1.45 mmol) mit 1.10 mL Ethylmagnesiumbromid (3 M in Tetrahydrofuran, 1.07 mmol, 1.36 Äquiv.) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 376 mg Produkt **184f** (1.23 mmol, 85%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.29 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **1H -NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.54 (s, 1H, NH), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Aryl-H), 7.19-7.14 (m, 3H, Aryl-H, Ts-H), 7.02-6.99 (m, 2H, Aryl-H), 5.25 (t, J = 1.9 Hz, 1H, $CHOH$), 2.79 (br s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.22 (td, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H, $CHCH_2$), 0.83 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3); **^{13}C -NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ 138.6, 136.8, 135.6, 133.2, 129.5, 128.3, 127.9, 127.0, 124.3, 121.7, 71.7, 32.1, 21.4, 11.0; **m/z** (**EI**) (%): 305 (23, $[M]^{+}$), 288 (36), 135 (100, $[C_9H_{11}N]^{+}$), 91 (57); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2931, 1567, 1498, 1321, 1156, 1088, 923, 814, 751 cm^{-1} .

***N*-(2-(1-Hydroxy-3-phenylprop-2-yn-1-yl)phenyl)tosylamid (184g)**

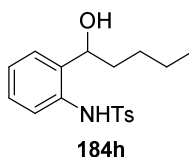


Zu einer Lösung von 0.46 mL Diisopropylamin (3.27 mmol, 1.50 Äquiv.) in 20.0 mL Tetrahydrofuran werden bei $-20\text{ }^{\circ}C$ langsam 2.04 mL *n*-Buthyllithium (1.6 M in Hexan, 3.27 mmol, 1.50 Äquiv.) getropft und die Lösung 10 min gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^{\circ}C$ gekühlt und mit 0.24 mL Phenylacetylen (2.18 mmol, 1.00 Äquiv.) versetzt. Nach 1 h Rühren werden 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol, 0.50 Äquiv.) zugegeben und weitere 30 min gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Zum Abbruch der Reaktion

werden 5 mL gesättigte wässrige Ammoniumchlorid-Lösung zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Trennung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) liefert 641 mg Produkt **184g** (1.70 mmol, 78%) als hellgelben Feststoff.⁷⁴

R_f 0.20 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (s, 1H, NH), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.57-7.55 (m, 1H, Aryl-H), 7.48-7.44 (m, 3H, Aryl-H, Ts-H), 7.37-7.28 (m, 4H, Aryl-H), 7.19-7.12 (m, 3H, Aryl-H), 5.51 (s, 1H, CHOH), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 143.9, 136.8, 135.6, 131.8, 130.8, 129.7, 129.6, 129.0, 128.4, 128.4, 127.2, 125.2, 122.8, 121.8, 88.5, 86.3, 63.5, 21.5; ***m/z* (EI)** (%): 222 (90), 91 (100, [C₇H₇]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3418, 1595, 1460, 1419, 1324, 1269, 1152, 1090, 1013, 809, 758, 709 cm⁻¹.

***N*-(2-(1-Hydroxypentyl)phenyl)tosylamid (184h)**

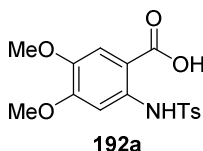


Zu einer Lösung von 300 mg Aldehyd **175** (1.09 mmol, 1.00 Äquiv.) in 10.0 mL Tetrahydrofuran werden bei -78 °C langsam 1.40 mL *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.18 mmol, 2.00 Äquiv.) getropft und die Lösung 1 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung bei -78 °C mit 5 mL gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und die wässrige Phase mit Diethylether dreimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt (3:1 *n*-Hexan/Ethylacetat). Es werden 290 mg Alkohol **184h** (0.870 mmol, 80%) als bläuliches Öl erhalten.⁹⁸

R_f 0.35 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 8.53 (s, 1H, NH), 7.64 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H, Aryl-H), 7.20-7.15 (m, 3H, Aryl-H, Ts-H), 7.02-6.99 (m, 2H, Aryl-H), 5.23 (t, J = 1.8 Hz, 1H, CHOH), 2.78 (br s, 1H, OH), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.24 (td, J = 7.1, 2.0 Hz, 2H, CHCH₂), 1.55-1.47 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.44-1.35 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.81 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 143.6, 136.8, 135.6, 133.2, 129.5, 128.3, 127.9, 127.0, 124.3, 121.7, 74.7, 36.3, 28.1, 22.3, 21.4, 13.9; ***m/z* (EI)**

(%): 333 (68, $[M]^{+}$), 316 (25), 276 (30), 178 (75), 160 (100, $[C_{11}H_{14}N]^{+}$), 155 (50), 91 (60);
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2932, 1592, 1495, 1330, 1157, 1091, 923, 814, 757 cm^{-1} .

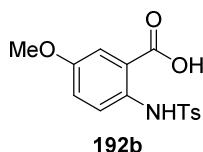
4,5-Dimethoxy-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (**192a**)



Nach AAV 20 werden 1.00 g 2-Amino-4,5-dimethoxybenzoesäure **191a** (5.07 mmol) zu 1.70 g Produkt **192a** (5.02 mmol, 99%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.30 (s, 1H, NH), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.39 (s, 1H, Aryl-H), 7.30 (s, 1H, Aryl-H), 7.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ts-H), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, Ts- CH_3).

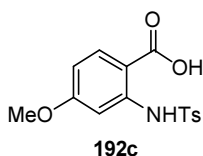
5-Methoxy-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (**192b**)



Nach AAV 20 werden 500 mg Säure **191b** (2.99 mmol) zu 950 mg tosyliertem Amin **192b** (2.96 mmol, 99%) umgesetzt.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 11.74 (s, 1H, NH), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 7.49-7.44 (m, 2H, Aryl-H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ts-H), 6.84 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H, Aryl-H), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 2.17 (s, 3H, Ts- CH_3).

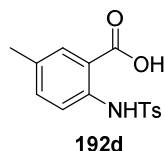
4-Methoxy-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (**192c**)



Nach AAV 20 werden 500 mg Säure **191c** (2.99 mmol) zu 948 mg tosyliertem Amin **192c** (2.96 mmol, 99%) umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.74 (s, 1H, NH), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 7.49-7.44 (m, 2H, Aryl-H), 6.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ts-H), 6.84 (dd, J = 9.0, 2.9 Hz, 1H, Aryl-H), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 2.17 (s, 3H, Ts-CH₃).

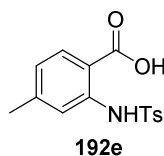
5-Methyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (192d)



Nach AAV 20 werden 1.00 g 2-Amino-5-methylbenzoesäure **191d** (6.62 mmol) zu 2.02 g Rohprodukt **192d** (6.62 mmol, quant.) umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (s, 1H, NH), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.09 (d, J = 7.7 Hz, 3H, Aryl-H), 2.26 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃).

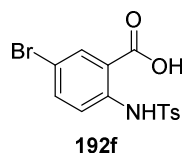
4-Methyl-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (192e)



Nach AAV 20 werden 1.00 g 2-Amino-4-methylbenzoesäure **191e** (6.62 mmol) zu 2.02 g Rohprodukt **192e** (6.62 mmol, quant.) umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Aryl-H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.34 (s, 1H, Aryl-H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Aryl-H), 2.23 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃).

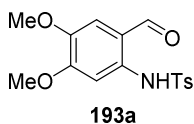
5-Brom-2-((4-methylphenyl)sulfonamid)benzoesäure (192f)



Nach AAV 20 werden 1.00 g 2-Amino-5-brombenzoesäure **191f** (4.63 mmol) zu 1.72 g Rohprodukt **192f** (4.63 mmol, quant.) umgesetzt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.28 (s, 1H, NH), 8.07 (s, 1H, Aryl-H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 7.46-7.33 (m, 2H, Aryl-H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ts-H), 2.24 (s, 3H, Ts-CH₃).

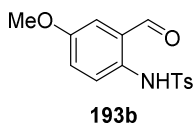
***N*-(2-Formyl-4,5-dimethoxyphenyl)tosylamid (193a)**



Nach AAV 21 werden 930 mg Benzoesäure **192a** (2.65 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 195 mg Lithiumaluminiumhydrid (5.27 mmol) zu 804 mg Alkohol (2.39 mmol, 90%) umgesetzt. Es werden 630 mg des Alkohols (1.87 mmol) in 15.0 mL Dichlormethan mit 813 mg Mangan(IV)oxid (9.35 mmol, 5.00 Äquiv.) versetzt und die Reaktionslösung 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung werden 576 mg eines weißen Feststoffs (1.72 mmol, 92%) erhalten.

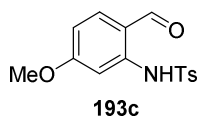
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (s, 1H, NH), 9.55 (s, 1H, CHO), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.20 (s, 1H, Aryl-H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 6.86 (s, 1H, Aryl-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.27 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(2-Formyl-4-methoxyphenyl)tosylamid (193b)**



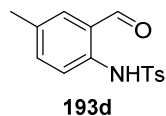
Nach AAV 21 werden 950 mg Benzoesäure **192b** (2.96 mmol) mit 219 mg Lithiumaluminiumhydrid (5.91 mmol) zu 880 mg Alkohol (2.87 mmol, 97%) umgesetzt. Es werden 880 mg des erhaltenen Alkohols (2.87 mmol) in 30.0 mL Dichlormethan mit 1.20 g Pyridiniumchlorochromat (5.72 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei 40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 576 mg eines weißen Feststoffs (1.89 mmol, 92%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.25 (s, 1H, NH), 9.70 (s, 1H, CHO), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H, Aryl-H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 7.09-7.00 (m, 1H, Aryl-H), 6.86 (s, 1H, Aryl-H), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(2-Formyl-5-methoxyphenyl)tosylamid (193c)**

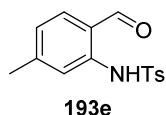
Nach AAV 21 werden 930 mg Benzoesäure **192c** (2.89 mmol) mit 214 mg Lithiumaluminiumhydrid (5.79 mmol) zu 813 mg Alkohol (2.66 mmol) umgesetzt. Im nächsten Schritt werden 813 mg Alkohol (2.66 mmol) in 50.0 mL Dichlormethan mit 1.15 g Pyridiniumchlorochromat (5.32 mmol, 2.00 Äquiv.) versetzt und das Reaktionsgemisch 3 h bei 40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 764 mg eines weißen Feststoffs (2.50 mmol, 94%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.35 (s, 1H, NH), 9.64 (s, 1H, CHO), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 7.20-7.15 (m, 2H, Aryl-H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 6.82 (s, 1H, Aryl-H), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.28 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(2-Formyl-4-methylphenyl)tosylamid (193d)**

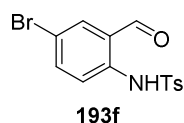
Nach AAV 21 werden 2.50 g Benzoesäure **192d** (8.19 mmol) mit 606 mg Lithiumaluminiumhydrid (16.4 mmol) portionsweise versetzt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung werden 2.38 g Alkohol (8.19 mmol, quant.) als Rohprodukt erhalten. Es werden 1.50 g Alkohol (5.16 mmol) in 50 mL Dichlormethan mit 1.80 g Pyridiniumchlorochromat (3.20 mmol, 1.70 Äquiv.) versetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung werden 1.30 g Aldehyd **193d** (4.50 mmol, 87%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.58 (s, 1H, NH), 9.74 (s, 1H, CHO), 7.81-7.42 (m, 3H, Aryl-H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ts-H), 3.31 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(2-Formyl-5-methylphenyl)tosylamid (193e)**

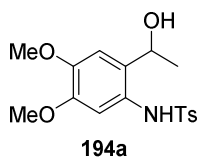
Nach AAV 21 werden 2.00 g Benzoesäure **192e** (6.55 mmol) mit 367 mg Lithiumaluminiumhydrid (9.83 mmol) zu 1.56 g Alkohol (5.37 mmol, 82%) umgesetzt. Es werden 1.56 g Alkohol (5.37 mmol) mit 1.97 g Pyridiniumchlorochromat (9.13 mmol, 1.70 Äquiv.) versetzt und 3 h bei 40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 1.38 g Aldehyd **193e** (4.78 mmol, 89%) erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.59 (s, 1H, NH), 9.75 (s, 1H, CHO), 7.80-7.53 (m, 3H, Aryl-H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 3.37 (s, 3H, CH₃), 2.35 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(4-Brom-2-formylphenyl)tosylamid (193f)**

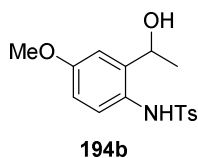
Nach AAV 21 werden 1.72 g Benzoesäure **192f** (4.65 mmol) mit 344 mg Lithiumaluminiumhydrid (9.29 mmol) zu 1.40 g Alkohol (3.93 mmol) reduziert. Danach werden 1.40 g des erhaltenen Alkohols (3.93 mmol) in 50.0 mL Dichlormethan mit 6.80 g Mangan(IV)oxid (78.6 mmol, 20.0 Äquiv.) versetzt und die Reaktionslösung 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung werden 1.24 g Rohprodukt **193f** (3.50 mmol, 89%) erhalten.

R_f 0.43 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 10.65 (s, 1H, NH), 9.73 (s, 1H, CHO), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts-H), 7.67-7.66 (m, 1H, Aryl-H), 7.56-7.56 (m, 2H, Aryl-H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ts-H), 2.34 (s, 3H, Ts-CH₃).

***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)-4,5-dimethoxyphenyl)tosylamid (194a)**

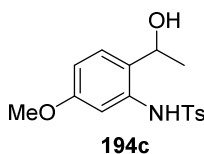
Nach AAV 22 werden 490 mg Aldehyd **193a** (1.46 mmol) in 15.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.50 mL Methylmagnesiumbromid (7.34 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 436 mg Produkt **194a** (1.24 mmol, 85%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.29 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ts-H), 6.67 (s, 2H, Aryl-H), 4.83 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHCH_3), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 2.36 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 147.0, 143.7, 136.3, 130.4, 129.5, 127.3, 127.0, 109.4, 108.5, 67.3, 56.0, 55.8, 22.8, 21.4; m/z (**EI**) (%): 333 (65), 178 (100, $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2]^+$), 91 (12); **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3492, 3251, 1514, 1453, 1327, 1269, 1202, 1148, 1005, 904, 725 \text{ cm}^{-1}$.

***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)-4-methoxyphenyl)tosylamid (194b)**

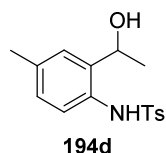
Nach AAV 22 werden 680 mg Aldehyd **193b** (2.23 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 2.20 mL Methylmagnesiumbromid (6.68 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 489 mg Produkt **194b** (1.52 mmol, 68%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.38 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (s, 1H, NH), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ts-H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.61 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.83 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CHOH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.37 (br s, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 157.5, 143.5, 139.7, 136.3, 129.4, 127.1, 126.9, 126.0, 112.9, 112.2, 67.2, 55.2, 22.5, 21.3; m/z (**EI**) (%): 321 (100, $[\text{M}]^+$), 304 (19), 155 (51), 91 (50); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 344.0927, gefunden: 344.0927; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3449, 3137, 1596, 1490, 1293, 1152, 1080, 1017, 908, 807 \text{ cm}^{-1}$.

***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)-5-methoxyphenyl)tosylamid (194c)**

Nach AAV 22 werden 611 mg Aldehyd **193c** (2.00 mmol) in 20.0 mL Tetrahydrofuran mit 2.00 mL Methylmagnesiumbromid (6.00 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 462 mg **194c** (1.44 mmol, 72%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.39 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.94 (s, 1H, NH), 7.55 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.72 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.61 (dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.85 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHOH), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (br s, 1H, OH), 2.33 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 159.5, 139.7, 137.6, 136.3, 129.4, 127.1, 126.9, 126.0, 112.9, 110.1, 66.2, 55.5, 22.5, 21.3; m/z (EI) (%): 321 (100, $[\text{M}]^{+}$), 304 (43), 155 (58); HRMS ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^{+}$) berechnet: 344.0927, gefunden: 344.0924; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3451, 3139, 1591, 1482, 1297, 1150, 1073, 1018, 905, 801\text{ cm}^{-1}$.

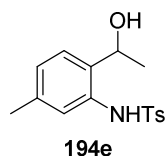
***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)-4-methylphenyl)tosylamid (194d)**

Nach AAV 22 werden 1.30 g Aldehyd **193d** (4.58 mmol) in 45.0 mL Tetrahydrofuran mit 5.90 mL Methylmagnesiumbromid (13.7 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 950 mg **194d** (3.11 mmol, 68%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.55 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (s, 1H, NH), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ts-H), 6.96-6.92 (m, 3H, Aryl-H), 4.82 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHOH), 2.78 (s, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 136.7, 135.2, 134.8, 132.5, 129.5, 128.8, 127.6, 127.1, 122.7, 68.9, 22.8, 21.5, 20.8; m/z (EI) (%): 305 (100, $[\text{M}]^{+}$), 288 (29),

155 (34), 91 (30); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 328.0978, gefunden: 328.0980; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3470, 3120, 1452, 1324, 1288, 1153, 1085, 925, 812, 697 \text{ cm}^{-1}$

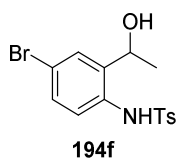
***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)-5-methylphenyl)tosylamid (194e)**



Nach AAV 22 werden 1.40 g Aldehyd **193e** (4.84 mmol) mit 4.90 mL Methylmagnesiumbromid (14.5 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 1.71 g Produkt **194e** (4.36 mmol, 90%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.65 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 8.33 (s, 1H, NH), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.26 (s, 1H, Aryl-H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.77 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 143.6, 138.5, 137.0, 135.5, 131.1, 129.5, 127.1, 126.7, 125.4, 122.5, 69.4, 22.8, 21.5, 21.2; **m/z (EI)** (%): 305 (69, $[\text{M}]^+$), 288 (28), 150 (66), 132 (100, $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}]^+$), 91 (19); **HRMS** ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 328.0978, gefunden: 328.0978; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3472, 3105, 1450, 1325, 1289, 1155, 1080, 1013, 891, 815, 712 \text{ cm}^{-1}$.

***N*-(4-Brom-2-(1-hydroxyethyl)phenyl)tosylamid (194f)**

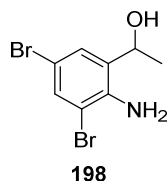


Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **193f** (0.847 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 0.85 mL Methylmagnesiumbromid (2.54 mmol) versetzt und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 167 mg Produkt **194f** (0.451 mmol, 53%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.24 (3:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (s, 1H, NH), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.29 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.24

(d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.78 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, CHOH), 2.38 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 144.0, 136.5, 136.0, 134.8, 131.3, 130.0, 129.7, 127.1, 123.4, 117.7, 69.3, 22.8, 21.5; m/z (EI) (%): 352 (32, [M]⁺), 155 (65); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3462, 2982, 1716, 1451, 1372, 1276, 1168, 1026, 860, 703$ cm⁻¹.

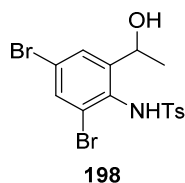
1-(2-Amino-3,5-dibromophenyl)ethanol (**198**)



Nach AAV 22 werden 300 mg Aldehyd **195** (1.09 mmol) in 10.0 mL Tetrahydrofuran mit 1.10 mL Methylmagnesiumbromid (1.09 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) werden 213 mg Benzylalkohol **198** (0.724 mmol, 67%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.15 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (s, 1H, Aryl-H), 7.12 (s, 1H, Aryl-H), 4.89-4.84 (m, 1H, CHOH), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 141.9, 133.5, 130.5, 128.6, 111.2, 108.8, 69.7, 21.3; m/z (EI) (%): 292 (24, [M]⁺), 276 (100, [C₈H₇Br₂O]⁺); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3379, 3181, 1608, 1445, 1190, 1064, 861, 800$ cm⁻¹.

N-(2,4-Dibrom-6-(1-hydroxyethyl)phenyl)tosylamid (**197**)



Eine Lösung von 180 mg Alkohol **198** (0.616 mmol, 1.00 Äquiv.) in 15.0 mL Dichlormethan wird bei 0 °C mit 0.15 mL Pyridin (1.84 mmol, 3.00 Äquiv.) versetzt und 5 min gerührt. Danach werden 140 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (0.732 mmol, 1.20 Äquiv.) portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit 10 mL Dichlormethan verdünnt und durch Zugabe von 1 M Salzsäure neutralisiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischen Trennung

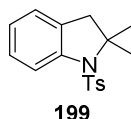
(*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 197 mg Produkt **197** (0.439 mmol, 72%) als gelber Feststoff erhalten.

R_f 0.56 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (s, 1H, Aryl-H), 7.48-7.47 (m, 3H, Aryl-H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Aryl-H), 5.56 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHOH), 2.42 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 148.9, 144.6, 135.7, 134.1, 130.8, 130.1, 129.7, 128.6, 127.7, 122.5, 65.2, 23.3, 21.6; m/z (EI) (%): 155 (20), 91 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3439, 3077, 2843, 1739, 1559, 1448, 1384, 1217, 1151, 1075, 896, 855, 812, 750, 668 \text{ cm}^{-1}$.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 23: Aluminium-katalysierte C-C-Funktionalisierung

$\text{Al}(\text{OTf})_3$ (10 Mol-%) wird in 1.0 mL 1,2-Dichlorethan gelöst. Die Lösung wird nacheinander mit dem entsprechenden Aminoalkohol (1.00 Äquiv.), 1-Phenyl-1-propin (3.00 Äquiv.) und Bu_4NPF_6 (5 Mol-%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei 40 °C gerührt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung hydrolysiert. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan dreimal extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

2,2-Dimethyl-1-tosylindolin (**199**)

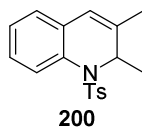


Nach AAV 23 werden 64.0 mg Aminoalkohol **184c** (0.200 mmol) mit 0.07 mL 1-Phenyl-1-propin (0.600 mmol), 9.5 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.020 mmol) und 3.9 mg Bu_4NPF_6 (0.010 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung werden 45.3 mg Produkt **199** (0.150 mmol, 75%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.27 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Aryl-H), 2.98 (s, 2H, CH_2), 2.38 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.66 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 142.0, 139.3, 129.5, 128.2, 127.6, 126.7, 125.0, 122.6, 114.1, 70.0, 46.1, 28.5, 21.5; m/z (EI) (%):

146 (21, $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}]^+$), 155 (34); **HRMS** ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet 326.1035, gefunden: 326.1030; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1484, 1335, 1160, 1086, 910, 805, 763, 663 \text{ cm}^{-1}$.

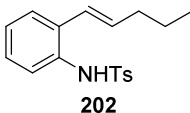
2,3-Dimethyl-1-tosyl-1,2-dihydrochinolin (200)



Nach AAV 23 werden 69.0 mg Aminoalkohol **184d** (0.200 mmol) mit 0.07 mL 1-Phenyl-1-propin (0.600 mmol), 9.5 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.020 mmol) und 3.9 mg Bu_4NPF_6 (0.010 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 45.7 mg **200** (0.146 mmol, 73%) als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f 0.27 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, Aryl-H), 7.25-7.19 (m, 3H, Aryl-H), 7.17-7.12 (m, 1H, Aryl-H), 7.05 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H, Aryl-H), 6.88-6.86 (m, 1H, Aryl-H), 5.66 (s, 1H, Vinyl-CH), 4.64 (q, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 1H, CHCH_3), 2.33 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.12 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CHCH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 143.2, 138.6, 135.9, 131.2, 129.6, 128.8, 127.8, 127.0, 126.7, 126.5, 125.4, 119.2, 54.9, 21.5, 20.5, 17.9; **m/z (EI)** (%): 313 (18, $[\text{M}]^+$), 298 (100, $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 158 (44), 155 (47), 91 (47); **HRMS** ($\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet 336.1029, gefunden: 336.1030; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 1484, 1335, 1160, 1086, 910, 805, 763, 663 \text{ cm}^{-1}$.

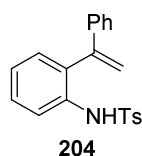
(*E*)-*N*-(2-(Pent-1-en-1-yl)phenyl)tosylamid (202)



Nach AAV 23 werden 67.0 mg Aminoalkohol **184h** (0.200 mmol) mit 0.07 mL 1-Phenyl-1-propin (0.600 mmol), 9.5 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.020 mmol) und 3.9 mg Bu_4NPF_6 (0.010 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 54 mg Produkt **202** (0.170 mmol, 85%) als gelbliches Öl erhalten.

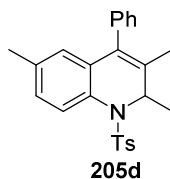
R_f 0.36 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Aryl-H), 7.27-7.26 (m, 1H, Aryl-H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Aryl-H), 7.17 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H, Aryl-H), 7.11 (td, J = 7.5, 0.8 Hz, 1H, Aryl-H), 6.51 (s, 1H, NH), 6.08 (d, J = 15.7 Hz, 1H, CH=CH), 5.91 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 1H, CH=CH), 2.37 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.08-2.04 (m, 2H, CHCH₂), 1.43-1.37 (m, 2H, CH₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 136.5, 135.7, 132.8, 132.5, 129.5, 127.7, 127.2, 127.1, 126.2, 124.6, 123.9, 35.2, 22.2, 21.5, 13.7; ***m/z* (EI)** (%): 160 (100, [C₁₁H₁₄N]⁺), 91 (15); **HRMS** (C₁₈H₂₂NO₂S, [M+Na]⁺) berechnet: 316.1366, gefunden: 316.1376; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3272, 1486, 1399, 1331, 1090, 914, 816, 665 cm⁻¹.

N-(2-(1-Phenylvinyl)phenyl)tosylamid (**204**)



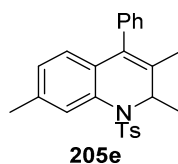
Nach AAV 23 werden 73.0 mg Aminoalkohol **203** (0.200 mmol) mit 28.1 mg 1-Phenyl-1-propin (0.240 mmol, 1.20 Äquiv.), 9.5 mg Al(OTf)₃ (0.020 mmol) und 3.9 mg Bu₄NPF₆ (0.010 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 62.2 mg Produkt **204** (0.178 mmol, 89%) als farbloses Öl erhalten.

R_f 0.42 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Aryl-H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Aryl-H), 7.35-7.21 (m, 4H, Aryl-H), 7.14-7.07 (m, 4H, Aryl-H), 7.04-7.02 (m, 2H, Aryl-H), 6.56 (br s, 1H, NH), 5.70 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 4.90 (d, J = 1.0 Hz, 1H, Vinyl-CH₂), 2.37 (s, 3H, Ts-CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 144.8, 143.6, 138.5, 135.9, 134.1, 133.0, 130.4, 129.4, 128.8, 128.7, 128.5, 127.1, 126.3, 124.7, 121.0, 117.0, 21.5; ***m/z* (EI)** (%): 194 (100, [C₁₄H₁₂N]⁺); **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3319, 1739, 1488, 1386, 1329, 1161, 912, 764, 664 cm⁻¹.

2,3,6-Trimethyl-4-phenyl-1-tosyl-1,2-dihydrochinolin (205d)

Nach AAV 23 werden 31.0 mg Aminoalkohol **194d** (0.100 mmol) mit 0.03 mL 1-Phenyl-1-propin (0.300 mmol), 4.7 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.010 mmol) und 1.9 mg Bu_4NPF_6 (5.0 μmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung mittels semi-präparativer HPLC werden 34 mg Produkt (0.085 mmol, 85%) als hellgelber Feststoff erhalten.

R_f 0.36 (5:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.27-7.25 (m, 3H, Aryl-H), 7.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Aryl-H), 7.06 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, Aryl-H), 6.28 (s, 1H, Aryl-H), 4.77 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.39 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 1.48 (s, 3H, CH_3), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 , CHCH_3); **$^{13}\text{C-NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 143.2, 137.3, 136.1, 134.0, 131.0, 130.8, 129.7, 129.6, 129.0, 128.8, 128.1, 127.8, 127.0, 126.9, 125.9, 55.5, 21.4, 21.2, 18.7, 17.9; **m/z (EI)** (%): 403 (17, $[\text{M}]^+$), 388 (100, $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 248 (50), 155 (12), 91 (13); **HRMS** ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 426.1498, gefunden: 426.1502; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 2922, 1739, 1487, 1338, 1163, 1088, 883, 811, 756, 695 \text{ cm}^{-1}$.

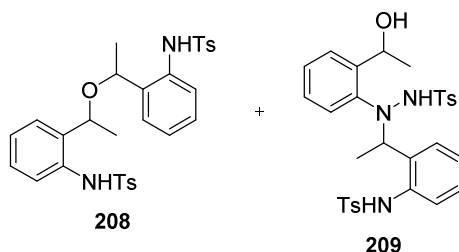
2,3,7-Trimethyl-4-phenyl-1-tosyl-1,2-dihydrochinolin (205e)

Nach AAV 23 werden 61 mg Aminoalkohol **194e** (0.200 mmol) mit 70 mg 1-Phenyl-1-propin (0.600 mmol), 9.5 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.020 mmol) und 3.9 mg Bu_4NPF_6 (0.010 mmol) umgesetzt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 10:1) werden 66 mg Produkt **205e** (0.164 mmol, 82%) als weißer Feststoff erhalten.

R_f 0.36 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s br. 1H, NH), 7.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ts-H), 7.24-7.23 (m, 3H, Aryl-H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ts-H), 6.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Aryl-H), 4.77 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, CHCH_3), 2.38 (s, 3H, Ts- CH_3), 2.39 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CHCH_3);

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): δ 143.3, 137.4, 137.0, 136.1, 132.8, 131.3, 130.7, 129.7, 129.0, 128.8, 128.7, 128.0, 127.2, 127.0, 126.9, 125.3, 55.7, 21.4, 21.3, 18.6, 18.0; **m/z (EI)** (%): 403 (22, $[\text{M}]^+$), 388 (100, $[\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 248 (87), 155 (49), 91 (35); **HRMS** ($\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{SNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 426.1498, gefunden: 426.1501; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2921, 1600, 1495, 1347, 1164, 1090, 818, 759, 702, 662 cm^{-1} .

***N,N'*-((Oxybis(ethan-1,1-diyl))bis(2,1-phenylen))bis(tosylamid) (208) und *N*-(2-(1-(1-(2-(1-Hydroxyethyl)phenyl)-2-tosylhydrazinyl)ethyl)phenyl)tosylamid (209)**



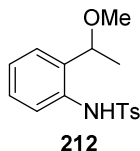
Nach AAV 23 werden 87.0 mg Aminoalkohol **184a** (0.300 mmol), 41.8 mg 1-Phenyl-1-propin (0.360 mmol), 14.3 mg $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (30.0 μmol) und 5.8 mg Bu_4NPF_6 (15.0 μmol) 45 min bei 40 $^\circ\text{C}$ gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Trennung mittels semi-präparativer HPLC (*n*-Hexan/Ethylacetat/ CH_2Cl_2 5:1:1 $\rightarrow$ 3:1:1) werden 47.4 mg Ether **208** (0.084 mmol, 28%) als weißer Feststoff erhalten sowie 11.8 mg Produkt **209** (0.021 mmol, 7%).

208: R_f 0.35 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **^1H -NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (s, 1H, NH), 7.73-7.65 (m, 2H, Aryl-H), 7.53 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H, Aryl-H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Aryl-H), 7.17 (dt, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H, Aryl-H), 6.91 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, Aryl-H), 6.71 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H, Aryl-H), 4.25 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, Ts- CH_3), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CHCH_3); **^{13}C -NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ 144.0, 136.8, 135.6, 129.7, 129.4, 129.0, 128.9, 127.2, 124.2, 120.2, 76.4, 21.8, 21.5; **m/z (EI)** (%): 564 (1, $[\text{M}]^+$), 274 (32), 273 (32), 120 (14), 119 (41), 118 (100), 91 (48); **HRMS** ($\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) berechnet: 587.1645, gefunden: 587.1628; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3265, 3065, 2977, 2928, 1730, 1595, 1495, 1450, 1405, 1334, 1281, 1161, 1090, 916, 816, 760, 733, 664, 564 cm^{-1} .

209: R_f 0.35 (10:1 *n*-Hex/EtOAc); **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ 8.63 (s br, 1H, NH), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ts-H), 7.59-7.57 (m, 1H, Aryl-H), 7.44 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, Aryl-H), 7.41-7.40 (m, 1H, Aryl-H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.24-7.21 (m, 1H, Aryl-H), 7.20-7.17 (m, 1H, Aryl-H),

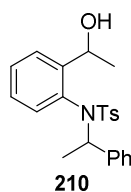
6.83-6.81 (m, 1H, Aryl-H), 6.62-6.60 (m, 1H, Aryl-H), 5.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 4.09 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H, CH), 2.51 (s, 3H, Ts-CH₃), 2.44 (s, 3H, Ts-CH₃), 0.91 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, CHCH₃), 0.40 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 148.1, 144.4, 143.6, 137.3, 136.4, 135.3, 131.0, 130.5, 130.4, 130.1, 129.9, 129.7, 129.4, 127.9, 127.5, 127.3, 127.2, 126.7, 125.1, 125.0, 63.0, 52.6, 21.7, 21.8, 19.6, 17.9.

***N*-(2-(1-Methoxyethyl)phenyl)tosylamid (**212**)**



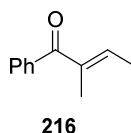
Es werden 100 mg Alkohol **184a** (0.344 mmol) in 2.0 mL 1,2-Dichlorethan gelöst und mit 0.03 mL Methanol (0.687 mmol, 2.00 Äquiv.), 10.2 mg Ca(NTf₂)₂ (17.0 μ mol, 5 Mol-%) und 6.60 mg Bu₄NPF₆ (17.0 μ mol, 5 Mol-%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 min bei 80 °C unter Mikrowellenbedingungen gerührt. Nach der Hydrolyse mit 1 mL gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert 96.6 mg Produkt **212** (0.316 mmol, 92%) als weißen Feststoff.

R_f 0.69 (1:1 *n*-Hex/EtOAc); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.58 (s br, 1H, NH), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ts-H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, Aryl-H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, Ts-H), 7.21-7.17 (m, 1H, Aryl-H), 7.01-6.97 (m, 2H, Aryl-H), 4.31 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 3.21 (s, 3H, CH₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 143.7, 137.0, 135.7, 130.1, 129.5, 128.5, 127.2, 127.1, 123.7, 119.7, 80.9, 56.4, 21.5, 21.1; *m/z* (EI) (%): 305 (58, [M]⁺), 150 (46), 118 (100, [C₈H₈N]⁺), 91 (17); IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3224, 1592, 1495, 1400, 1334, 1277, 1158, 1085, 918, 817, 759, 660$ cm⁻¹.

***N*-(2-(1-Hydroxyethyl)phenyl)-4-methyl-*N*-(1-phenylethyl)benzolsulfonamid (210)**

Nach AAV 19 werden 1.15 g Keton **189a** (2.93 mmol) in 20.0 mL Methanol mit 222 mg Natriumborhydrid (5.86 mmol) versetzt und 3 h bei 50 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:1) werden 1.03 g eines weißen Feststoffs (2.61 mmol, 89%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, Toluol-*d*₈): δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ts-H), 7.10-6.93 (m, 11H, Aryl-H), 5.86 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH₃), 4.84 (dd, *J* = 10.9, 6.1 Hz, 1H, CHCH₃), 2.12 (s, 3H, Ts-CH₃), 1.29-1.26 (m, 3H, CH₃), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃); ***m/z* (EI)** (%): 240 (11), 222 (11), 206 (11), 194 (9), 180 (14), 155 (75), 106 (10), 105 (100, [C₈H₉]⁺), 104 (21), 91 (42), 89 (13), 77 (15); **HRMS** (C₂₃H₂₅NO₃SNa, [M+Na]⁺) berechnet: 418.1447, gefunden: 418.1448; **IR** (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3566, 2975, 2934, 1739, 1594, 1485, 1451, 1331, 1154, 1078, 996, 906, 770, 701 cm⁻¹.

2-Methyl-1-phenylbut-2-en-1-on (216)

Nach AAV 23 werden 99 mg Anilin **213** (0.400 mmol, 1.0 Äquiv.) in 2.0 mL 1,2-Dichlorethan mit 18 mg Ethanal **214** (0.400 mmol, 1.0 Äquiv.), 56 mg 1-Phenyl-1-propin **185** (0.480 mmol, 1.20 Äquiv.), 19 mg Al(OTf)₃ (0.040 mmol) und 7.7 mg Bu₄NPF₆ (0.020 mmol) 12 h bei 40 °C gerührt. Nach der Aufarbeitung und säulenchromatographischen Reinigung (*n*-Hexan/Ethylacetat 5:1) werden 64.6 mg Produkt **216** (0.220 mmol, 55%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.59 (m, 2H, Aryl-H), 7.50-7.45 (m, 1H, Aryl-H), 7.43-7.38 (m, 2H, Aryl-H), 6.43-6.37 (m, 1H, C=CH), 1.97 (s, 3H, CH₃), 1.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 198.9, 141.5, 138.8, 137.6, 131.2, 129.2, 128.0, 14.7, 12.1; ***m/z* (EI)** (%): 160 (55, [M]⁺), 159 (23), 145 (36), 132 (68), 117 (17), 105 (100, [C₇H₅O]⁺), 83 (13), 77 (54); **HRMS** (C₁₁H₁₂ONa, [M+Na]⁺) berechnet: 183.0780, gefunden:

183.0781; **IR** (KBr): $\tilde{\nu} = 3048, 2927, 2328, 2093, 1640, 1442, 1380, 1275, 1167, 1022, 870, 782, 701 \text{ cm}^{-1}$.

11 Literaturverzeichnis

-
- ¹ a) A. Behr, 1 Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**; b) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Syntheses*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ² a) M. Schmidt, H. Griengl, *Top. Curr. Chem.* **1999**, *200*, 193-226; b) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; c) A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624-628.
- ³ S. Harder, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3852-3876.
- ⁴ a) S. Kobayashi, Y. Yamashita, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 58-71; b) A. G. M. Barrett, M. R. Crimmin, M. S. Hill, P. A. Procopiou, *Proc. R. Soc. A* **2010**, *466*, 927-963; c) T. Poisson, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7890-7892.
- ⁵ a) Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *ChemCatChem* **2009**, *1*, 342-356; b) O. Debleds, E. Gayon, E. Vrancken, J.-M. Campagne, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 866-877; c) C.H. Ding, X.-L. Hou, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914-1937.
- ⁶ M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew. Chem. Int.-Ed.* **2010**, *49*, 3684-3687.
- ⁷ V. J. Meyer, M. Niggemann, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3671-3674.
- ⁸ V. J. Meyer, M. Niggemann, *Chem.-Eur. J.* **2012**, 4687-4691.
- ⁹ B. M. Trost, M. Lautens, M. H. Hung, C. S. Carmichael, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641-7643.
- ¹⁰ a) V. J. Meyer, L. Fu, F. Marquardt, M. Niggemann, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1943-1947; b) Dissertation, Vera Meyer, **2014**.
- ¹¹ Soriano, J. Marco-Contelles, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026-1036.
- ¹² Unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. Marie Begoiun.
- ¹³ S. Haubenreisser, P. Hensenne, S. Schröder, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2262-2265.
- ¹⁴ a) B. Peng, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13274-13287; b) M. C. Haibach, D. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010-5036.
- ¹⁵ P. A. Vadola, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16525-16528.
- ¹⁶ a) I. Dias-Jurberg, Y. Odabachian, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3543-3552; b) B. Bolte, F. Gagosz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7696-7699.
- ¹⁷ C. Zhang, S. Murarka, D. Seidel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 419-422.

-
- ¹⁸ a) K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2424-2426; b) K. Mori, S. Sueoka, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1386-1388.
- ¹⁹ S. Murarka, I. Deb, C. Zhang, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226-13227.
- ²⁰ Y. K. Kang, S. M. Kim, D. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847-11849.
- ²¹ J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.
- ²² a) B. M. Smith, J. M. Smith, J. H. Tsai, J. A. Schultz, C. A. Gilson, S. A. Estrada, R. R. Chen, D. M. Park, E. B. Prieto, C. S. Gallardo, D. Sengupta, P. I. Dosa, J. A. Covell, A. Ren, R. R. Webb, N. R. A. Beeley, M. Martin, M. Morgan, S. Espitia, H. R. Saldana, C. Bjenning, K. T. Whelan, A. J. Grottick, F. Manzaghi, W. J. Thomsen, *J. Med. Chem.* **2008**, 305-313; b) G. X. Ayala, R. Tapia, *Eur. J. Neurosci.* **2005**, *22*, 3067-3076.
- ²³ Unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. Marie Begoiun.
- ²⁴ a) V. S. Mathur, S. K. Swan, L. J. Lambrecht, S. Anjum, J. Fellmann, D. McGuire, M. Epstein, R. R. Luther, *Crit Care Med.* **1999**, *27*, 1832-1837; b) J. B. Post, W. H. Frishman, *J. Clin. Pharmacol.* **1998**, *38*, 2-13; c) D. L. Gilbert, C. L. Budman, H. S. Singer, R. Kurlan, R. E. Chipkin, *Clin Neuropharmacol.* **2014**, *37*, 26-30.
- ²⁵ a) B. M. Smith, J. M. Smith, J. H. Tsai, J. A. Schultz, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 305-313; b) S. W. Gerritz, J. S. Smith, S. S. Nanthakumar, D. E. Uehling, J. E. Cobb, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4099-4102.
- ²⁶ a) J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *Chem. Commun.* **2005**, 5793-5795; b) J. F. Bower, P. Szeto, T. Gallagher, *J. Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 143-150.
- ²⁷ O. Krull, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1439-1451.
- ²⁸ a) L. F. Tietze, R. Schimpf, *Synthesis* **1993**, 876-880; b) P. A. Donets, E. V. v. der Eycken, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3017-3020.
- ²⁹ F. Mühlthau, T. Bach, *Synthesis* **2005**, 3428-3436.
- ³⁰ a) Y. Yokoyama, T. Matsumoto, Y. Murakami, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1486-1487; b) N. Barthélémy, L. Grehn, U. Ragnarsson, *Chem. Commun.* **1997**, 1017-1018.
- ³¹ a) M. Valpuesta, M. Ariza, A. Díaz, R. Suau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *23*, 4393-4401; b) S. Smith, V. Elango, M. Shamma, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 581-586.
- ³² R. W. Hoffmann, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

- ³³ a) D. J. Gorin, B. D. Sherry, F. D. Toste, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3351-3378; b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180-3211; c) S. Hummel, S. F. Kirsch, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 847-859; d) E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326-3350; e) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442; f) N. D. Shapiro, F. D. Toste, *Synlett* **2010**, 675-691; H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847-7870; g) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635-662; h) C. Aubert, O. Buisine, M. Malacria, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813-834.
- ³⁴ a) J. Godeau, S. Olivero, S. Antonioti, E. Dunach, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3320-3323; b) F. Grau, A. Heumann, E. Duñach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7285-7289.
- ³⁵ a) W. S. Johnson, R. B. Kinnel, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3861-3862; (b) W. S. Johnson, M. F. Semmelhack, M. U. S. Sultanbaw, L. A. Dolak, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2994-2996; c) W. S. Johnson, *Tetrahedron* **1991**, *47*, xi-1; d) W. S. Johnson, G. W. Daub, T. A. Lyle, M. Niwa, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7800-7802.
- ³⁶ a) H. Imagawa, T. Iyenaga, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 451-453; b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485-1486; c) M. Nishizawa, H. Takenaka, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 806-813.
- ³⁷ a) E. E. van Tamelen, M. P. Seiler, W. Wierenga, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8229-8231; b) E. E. van Tamelen, J. R. Hwu, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2490-2491.
- ³⁸ Unveröffentlichte Ergebnisse von Dr. Marie Begoiun.
- ³⁹ a) B. K. Banik, S. Ghosh, U. R. Ghatak, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 6947-6955; b) R. Blum, E. Giovannini, U. Hengartner, G. Vallat, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1827-1840; c) D. Enders, G. del Signore, O. M. Berner, *Chirality* **2003**, *15*, 510-513; d) A. A. Khalaf, R. M. Roberts, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4227-4235; e) C. Liébert, M. K. Brinks, A. G. Capacci, M. J. Fleming, M. Lautens, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3000-3003; f) F. Muhlthau, D. Stadler, A. Goeppert, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9668-9675; g) P. Rubenbauer, E. Herdtweck, T. Strassner, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10106-10109; h) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*; i) D. Stadler, T. Bach, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 272-284; j) D. Stadler, A. Goeppert, G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, T. Bach, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 312-318; k) J. Tsoung, K. Krämer, A. Zajdlik, C. Liébert, M. Lautens, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9031-9045.
- ⁴⁰ F. Grau, A. Heumann, E. Duñach, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7443-7447.
- ⁴¹ E. Pavlakos, T. Georgiou, M. Tofi, Maria, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4556-4559.
- ⁴² a) G. Stork, A. W. Burgstahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5068-5077; b) A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1890-1904.
- ⁴³ a) P. Gutta, D. J. Tantillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6172-6179; b) S. C. Wang, D. J. Tantillo, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4827-4830; c) M. W. Lodewyk, P. Gutta, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6570-6579; d) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 609-614.

-
- ⁴⁴ D. J. Tantillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2847-2854.
- ⁴⁵ D. H. Nouri, D. J. Tantillo, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3686-3695.
- ⁴⁶ C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc. Trans.* **1915**, 107, 1080.
- ⁴⁷ G. Solladie, A. Almario, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 559-576.
- ⁴⁸ V. Lopez-Carrillo, N. Hugueta, U. Mosquera, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 310972-10978.
- ⁴⁹ G. E. Keck, K. A. Savin, M. A. Weglarz, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3194-3204
- ⁵⁰ a) A. de Meijere, *Angew. Chem.* **1979**, 91, 867-950; b) D. J. Mack, J. D. Njardarson, *ACS Catal.* **2013**, 3, 272-286.
- ⁵¹ a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 111-129; b) H. Xu, W. Zhang, D. Shu, J. B. Werness, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8933-8936; c) R. Liu, M. Zhang, G. Winston-McPherson, W. Tang, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4376-4378; d) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151-1196; e) R. W. Coscia, T. H. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2496-2498; f) F. Inagaki, K. Sugikubo, Y. Miyashita, C. Mukai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2206-2210.
- ⁵² D. Garayalde, C. Nevado, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 767-780.
- ⁵³ G. S. Sethofer, S. T. Staben, O. Y. Hung, F. D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4315-4318.
- ⁵⁴ C. Lemini, M. Ordonez, J. Pérez-Flores, R. Cruz-Almanza, *Synth. Commun.* **1995**, 2695-2702.
- ⁵⁵ C. D. Bray, F. Minicone, *Chem. Commun* **2010**, 46, 5867-5869.
- ⁵⁶ B. Patro, B. Deb, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron* 1994, 50, 255-264.
- ⁵⁷ E. Dinca, P. Hartmann, J. Smrcek, I. Dix, P. G. Jones, U. Jahn, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 24, 4461-4482.
- ⁵⁸ J. Furukawa, N. Kawabata, J. Nishimura, *Tetrahedron* **1968**, 24, 53-58.
- ⁵⁹ a) K. H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 819-823; b) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429-438.
- ⁶⁰ a) S. A. Sherrod, R. G. Bergman, G. J. Gleicher, D. G. Morriszd, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4615-4628; b) Z. Ben-Zvi, R. Mechoulam, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 94, 3469-3471.
- ⁶¹ D. Garayalde, E. Gomez-Bengoa, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4720-4730.
- ⁶² a) S. R. Mothe, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5887-5893; b) Y. Yamauchi, G. Onodera, K. Sakata, M. Yuki, Y. Miyake, S. Uemura, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5175-5179; c) H.-Q. Xiao, X.-Z. Shu, K.-G. Ji, C.-Z. Qi, Y.-M. Liang, *New J.*

- Chem.* **2007**, *31*, 2041-2043.
- ⁶³ a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, 672; b) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143-2173.
- ⁶⁴ B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285-307.
- ⁶⁵ a) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18249-18256; b) Y. J. Hong, D. J. Tantillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2847-2854.
- ⁶⁶ a) L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 28-295; b) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936-946.
- ⁶⁷ a) B. Rybtchinski, D. Milstein, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 870-883; b) M. Murakami, Y. Ito, *Top. Organomet. Chem.* **1999**, *3*, 97-129; c) M. E. v. d. Boom, D. Milstein, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759-1792; d) D. Necas, M. Kotora, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1566-1591.
- ⁶⁸ a) M. Murakami, T. Itahashi, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13976-13977; b) B. M. Trost, H. C. Shen, D. B. Horne, D. F. Toste, B. Steinmetz, K. Konradin, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2577-2590; c) M. Gulias, J. Duran, F. Lopez, L. Castedo, J. L. Mascarenas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026-11027; d) A. Fürstner, K. Majima, R. Martin, H. Krause, E. Kattinig, R. Goddard, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1992-2004.
- ⁶⁹ H. Liu, C. Dong, Z. Zhang, P. Wu, X. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12570-12574.
- ⁷⁰ P. Kothandaraman, B. Q. Koh, T. Limpanuparb, H. Hirao, P. Chan, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1978-1985.
- ⁷¹ D. Susanti, F. Koh, J. A. Kusuma, P. Kothandaraman, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7166-7175.
- ⁷² P. Kothandaraman, B. Q. Koh, T. Limpanuparb, H. Hirao, P. W. H. Chang, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 1978-1985.
- ⁷³ L. S. Povarov, B. M. Mikhailov, *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim.* **1963**, 953-956.
- ⁷⁴ G. S. Viswanathan, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1613-1615.
- ⁷⁵ J. Tauchman, I. Císařová, P. Štěpnička, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *22*, 4276-4287.
- ⁷⁶ B. M. Ruff, S. Bräse, S. E. O'Connor, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1071-1074.
- ⁷⁷ a) V. M. Zakharova, M. Serpi, I. S. Krylov, L. W. Peterson, J. M. Breitenbach, K. Z. Borysko, J. C. Drach, M. Collins, J. M. Hilfinger, B. A. Kashemirov, C. E. McKenna, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5680-5693; b) B. B. Snider, H. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7778-7786.
- ⁷⁸ S. J. Coote, S. G. Davies, D. Middlemiss, A. Naylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**,

- I*, 33-56.
- ⁷⁹ A. Guzman-Martinez, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10634-10637.
- ⁸⁰ E. E. Royals, E. R. Covington, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1697-1698.
- ⁸¹ Z. Lu, M. Shen, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1162-1164.
- ⁸² F. Felluga, G. Pitacco, E. Valentin, C. D. Venneri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 945-955.
- ⁸³ T. Borg, J. Danielsson, M. Mohiti, P. Restorp, P. Somfai, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2022-2036.
- ⁸⁴ M. G. Banwell, D. C. R. Hockless, M. D. McLeod, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 50-59.
- ⁸⁵ M. Huckstep, R. J. K. Taylor, M. P. L. Caton, *Synthesis* **1982**, *10*, 881-882.
- ⁸⁶ G. Solladie, A. Almario, *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 559-576.
- ⁸⁷ E. Vedejs, B. N. Naidu, A. Klapars, D. L. Warner, V. Li, Y. Na, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15796-15806.
- ⁸⁸ U. Beifuss, M. Tietze, S. Bäumer, U. Deppenmeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2470-2472.
- ⁸⁹ V. López-Carrillo, N. Huguet, Á. Mosquera, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10972-10978.
- ⁹⁰ C. Lemini, M. Ordonez, J. Pérez-Flores, R. Cruz-Almanza, *Synth. Commun.* **1995**, 2695-2702.
- ⁹¹ J. Pietruszka, A. C. M. Rieche, T. Wilhelm, A. Witt, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1273-1286.
- ⁹² P. Brandt, P.-O. Norrby, A. M. Daly, D. G. Gilheany, *Chem. Eur. J.* **2002**, *18*, 4299-4307.
- ⁹³ A. Hiroi, S. Suya, T. Koyama, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 203-213.
- ⁹⁴ T. G. van Aardt, H. van Rensburg, D. Ferreira, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11773-11786.
- ⁹⁵ S. Kobayashi, T. Furuya, T. Otani, T. Saito, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 9705-9716.
- ⁹⁶ M. H. Fonseca, E. Eibler, M. Zabel, B. König, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1989-1994.
- ⁹⁷ G. Dannhardt, B. L. Fiebich, J. Schweppenhaeuser, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 147-161.
- ⁹⁸ Y. Hari, T. Kanie, T. Miyagi, T. Aoyama, *Synthesis*, **2006**, *8*, 1249-1252.