

Asymmetrische Synthese von Thiadecalinen

-

Organokatalytische Dominoreaktionen kombiniert mit intramolekularen Michael-Reaktionen

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

vorgelegt von

Diplom-Chemiker

Bertram Schmid

aus Esslingen

Berichter: Universitätsprofessor Dr. Dieter Enders

Universitätsprofessor Dr. Markus Albrecht

Tag der mündlichen Prüfung: 9.Juni 2010

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online
verfügbar.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	
1.1	Organokatalyse	1
1.2	Aminkatalyse	3
1.3	Dominoreaktionen: Kombination von Iminium- und Enamin-Aktivierung	6
2.	Aufgabenstellung	11
2.1	Organokatalytische Hetero-Michael-Reaktionen	12
2.1.1	Organokatalytische Oxa-Michael-Reaktionen	12
2.1.2	Organokatalytische Aza-Michael-Reaktionen	13
2.1.3	Organokatalytische Sulfa-Michael-Reaktionen	15
2.2	Folgerungen für die Syntheseplanung	16
3.	Hauptteil	
3.1	Erste Testreaktionen	18
3.2	Versuche zur Oxa-Michael-Reaktion	
3.2.1	Oxa-Michael-Reaktion: Synthese der Edukte	20
3.2.2	Oxa-Michael-Reaktion: Basenvermittelte Additionen	24
3.2.3	Oxa-Michael-Reaktion: Lewis-Säuren	26
3.2.4	Oxa-Michael-Reaktion: Elektrophile	27

3.2.5	Oxa-Michael-Reaktion: Verbesserung der Akzeptoreigenschaften und Reduktion der Nitrogruppe	28
3.3	Versuche zur Sulfa-Michael-Reaktion	
3.3.1	Sulfa-Michael-Reaktion: Erste Thiadecalinsynthese	33
3.3.2	Sulfa-Michael-Reaktion: Struktur der Thiadecaline	34
3.3.3	Sulfa-Michael-Reaktion: Optimierung	37
3.3.4	Sulfa-Michael-Reaktion: Addition an das Enal	39
3.4	Versuche zur Aza-Michael-Reaktion	
3.4.1	Eduktsynthese: Geschützter/Maskierter Stickstoff in der Tripelkaskade	40
3.4.2	Eduktsynthese: Bromidsubstitution durch Stickstoffnukleophile	42
3.5	Nebenprojekt 1: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion	44
3.6	Nebenprojekt 2: Organokatalytische α-Funktionalisierung mit bifunktionellen Katalysatoren	46
4.0	Zusammenfassung und Ausblick	
4.1	Sulfa-Michael-Reaktion	49
4.2	Oxa-Michael-Reaktion	51
4.3	Aza-Michael-Reaktion	54

4.4	Derivatisierung der Kaskadenprodukte	56
5.	Experimenteller Teil	
5.1	Anmerkungen zum präparativen Arbeiten	58
5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	61
5.3	Spezielle Arbeitsvorschriften und analytische Daten	64
6.	Danksagung	144
7.	Abkürzungsverzeichnis	146
8.	Literaturverzeichnis	148
9.	Lebenslauf	153

1. Einleitung

1.1 Organokatalyse

Die Organokatalyse stellt neben der Metall- und Biokatalyse das dritte Standbein der asymmetrischen Katalyse dar. Als organokatalytische Reaktionen werden Umsetzungen bezeichnet, die durch den Zusatz katalytischer oder substöchiometrischer Mengen eines organischen Moleküls beschleunigt werden. Die verwendeten Organokatalysatoren sind meist preiswert, nicht toxisch und sehr robust. So kann im Gegensatz zur Metall- und Biokatalyse oft ohne Schutzatmosphäre gearbeitet werden und es können auch ungetrocknete Lösemittel verwendet werden.

Obwohl die Ursprünge der Organokatalyse bis ins vorletzte Jahrhundert^[1] zurückreichen, wurde erst im Jahr 2000 durch Pionierarbeiten von *List et al.*^[2], durch die Entwicklung einer intermolekularen, gekreuzten Aldoladdition (Abbildung 1), sowie durch die Entwicklung organokatalytischer Diel-Alder-Reaktionen durch *MacMillan et al.*^[3], großes Interesse an organokatalytischen Umsetzungen geweckt. Seitdem entwickelte sich die asymmetrische Organokatalyse zu einem jährlich stark anwachsenden Forschungsgebiet der organischen Chemie^[4].

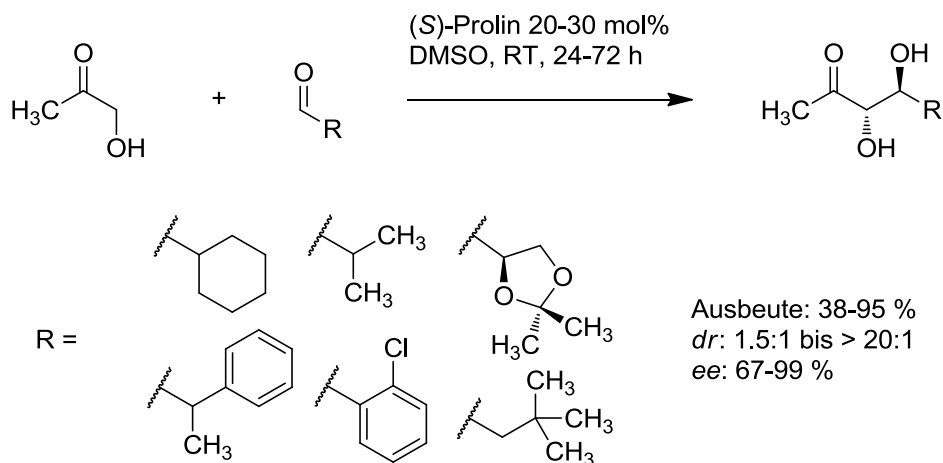


Abbildung 1: Pionierarbeiten von *List et al.*

Inzwischen wurden verschiedenste Katalysatoren entwickelt, die Substrate auf unterschiedliche Weise aktivieren können (Abb. 2). Man unterscheidet Katalysatoren, die eine kovalente Bindung zum Substrat eingehen (z.B. Enamin- oder Iminium-

Aktivierung) und Katalysatoren, die das Substrat durch eine nichtkovalente Wechselwirkung aktivieren (z.B. Wasserstoffbrückenbindungen bei Thioharnstoffen).

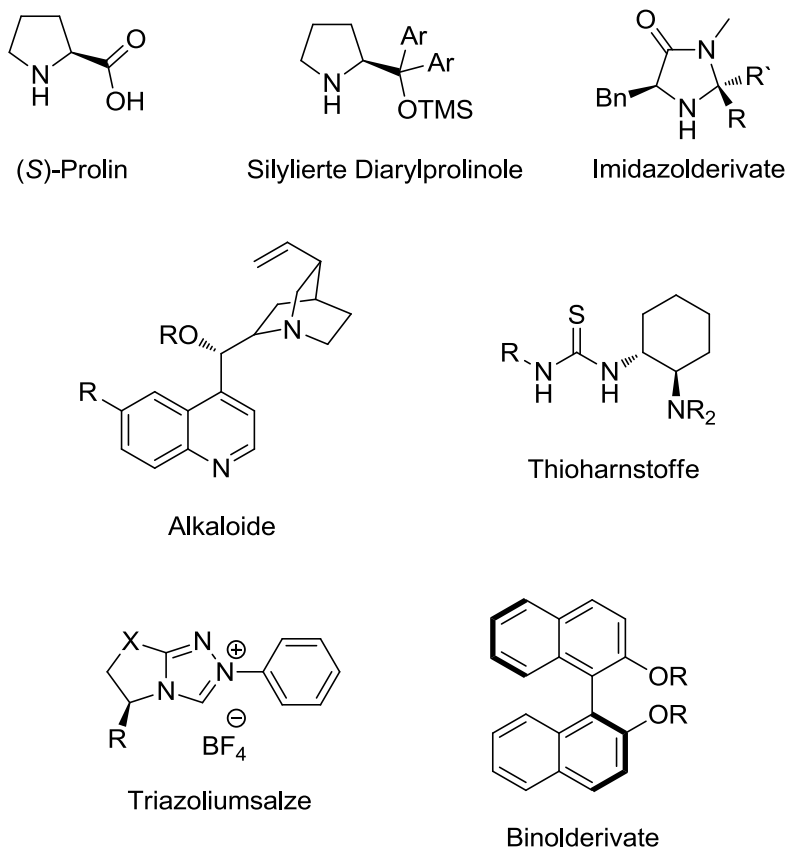


Abbildung 2: Häufig verwendete Organokatalysatoren

Die Klassifizierung der Organokatalysatoren erfolgt nach deren Wechselwirkung mit dem Substrat, die Katalysatoren verhalten sich wie Lewis-Säuren/Basen (Abbildung 3a) bzw. Brønsted-Säuren/Basen^[5] (Abbildung 3b).

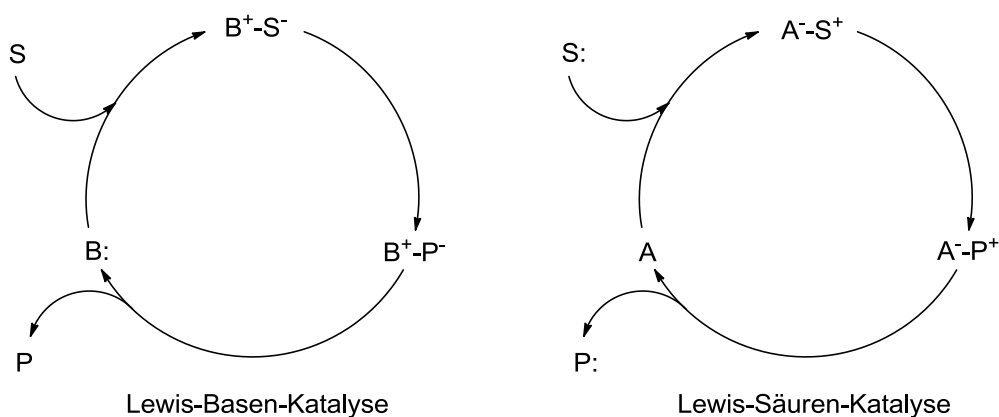


Abbildung 3a: Katalysezyklen Lewis-Säuren/Basen (A: Säure, B: Base, S: Substrat, P: Produkt)

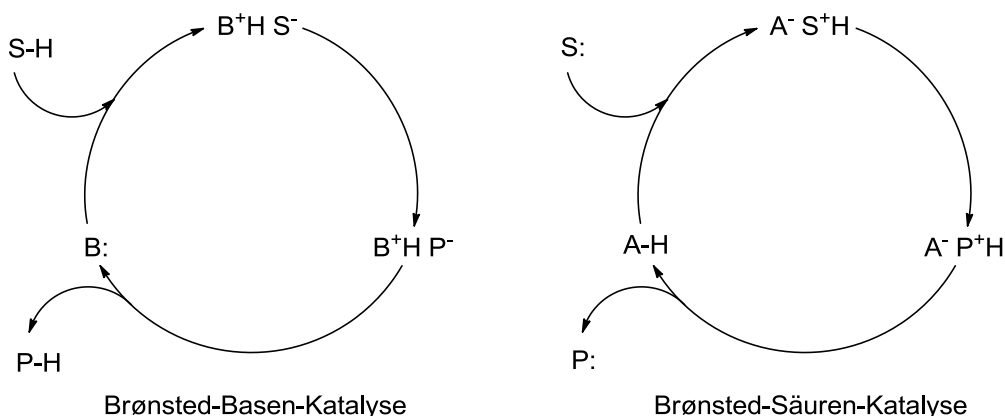


Abbildung 3b: Katalysezyklen Brønsted Säuren/Basen (A: Säure, B: Base, S: Substrat, P: Produkt)

1.2 Aminkatalyse

Zu den mit am häufigsten verwendeten Organokatalysatoren gehören chirale sekundäre Amine, die das Substrat durch Bildung eines Iminiumions oder durch Bildung eines Enamins aktivieren können. Die Aktivierung erfolgt in beiden Fällen durch Kondensation des sekundärenamins mit einer Carbonylgruppe des Substrats. Handelt es sich um eine α,β -ungesättigte Carbonylkomponente, wird diese durch die Bildung des Iminiumions für konjugierte Additionen aktiviert (Absenkung der Energie des LUMO, siehe Abbildung 4).

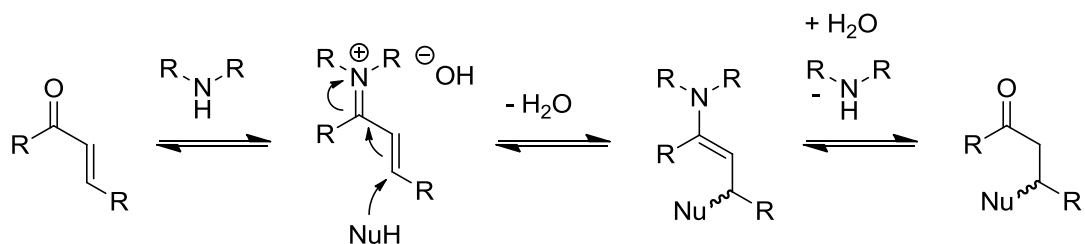


Abbildung 4: Aktivierung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen durch Bildung eines Iminiumions

Besitzt das Substrat ein acides Proton in α -Stellung zur Carbonylgruppe, kann das zunächst gebildete Iminiumion zum Enamin tautomerisieren (HOMO-Anhebung), welches durch ein Elektrophil abgefangen werden kann. Auf diese Weise entstehen α -funktionalisierte Verbindungen (siehe Abbildung 5).

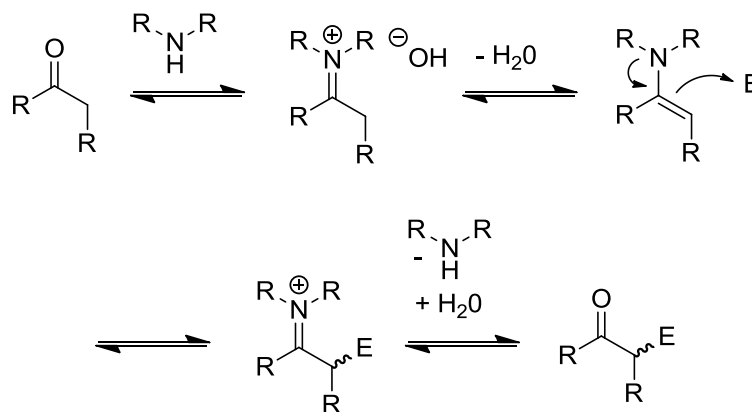
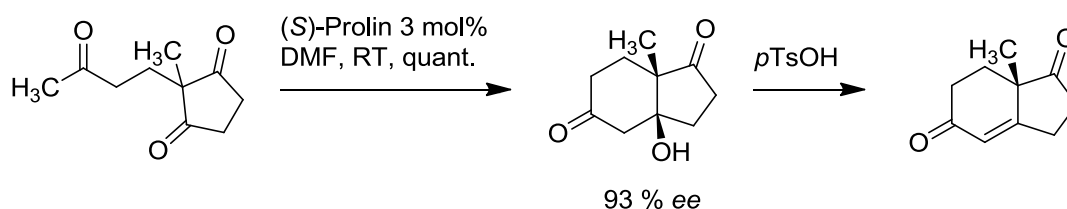


Abbildung 5: Aktivierung gesättigter Carbonylkomponenten durch Bildung eines Enamins

Um eine asymmetrische Variante durchzuführen, muss das chirale sekundäre Amin in der Lage sein, das aktivierte Substrat stereoselektiv mit dem Nukleophil oder Elektrophil umzusetzen. Dies erfolgt meist durch Koordination des Substrat-Katalysator-Komplexes an den erwünschten Reaktand, z.B. über eine Wasserstoffbrückenbindung, oder der Reaktand wird durch sterische Wechselwirkungen bevorzugt in eine energetisch günstigere Position gezwungen. Zu diesem Zweck hat man sterisch anspruchsvolle Reste in den Katalysator eingeführt, die nach der Kondensation zum Iminiumion und der Tautomerisierung eine Seite des Enamins blockieren.

Schon 1971 entdeckten unabhängig voneinander *Eder, Sauer* und *Wiechert* bzw. *Hajos* und *Parrish* die intramolekulare, Prolin-vermittelte Aldolreaktion^[6,7]. *Hajos* und *Parrish* setzten Triketone in Gegenwart von 3 mol% Prolin hoch enantioselektiv zu bizyklischen Aldoladdukten um, wobei nach säurekatalysierter Kondensation die entsprechenden Enone erhalten wurden (Abbildung 6a). *Eder, Sauer* und *Wiechert* verkürzten die Synthese, indem sie einen sauren Cokatalysator einsetzten (Abbildung 6b).


 Abbildung 6a: Prolin katalysierte Aldolreaktion nach *Hajos* und *Parrish*

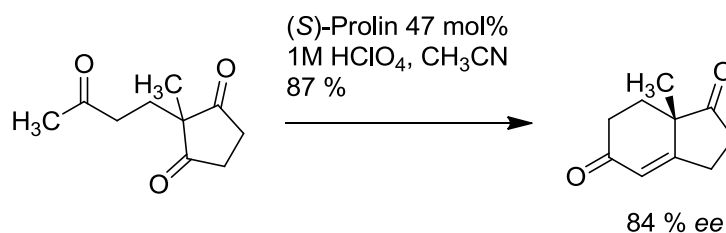


Abbildung 6b: Prolin katalysierte Aldolreaktion nach Eder, Sauer und Wiechert

Im Übergangszustand der Reaktion (Modell nach Houk^[8]) bildet sich ein Enamin an der Seitenkette, wobei die Säurefunktion des Prolins die Carbonylgruppe im fünfgliedrigen Ring aktiviert (Abbildung 7).

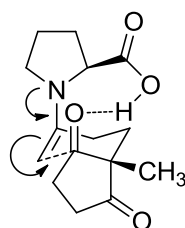


Abbildung 7: Modell des Übergangszustands nach Houk

Die Möglichkeit, durch sterische Wechselwirkungen des Katalysators stereoselektive Reaktionen mit Enaminen durchzuführen, wurde z.B. von Hayashi durch die Verwendung von silyliertem Diphenylprolinol als Katalysator für die Addition von gesättigten Aldehyden an Nitroalkene^[9] genutzt (Abbildung 8).

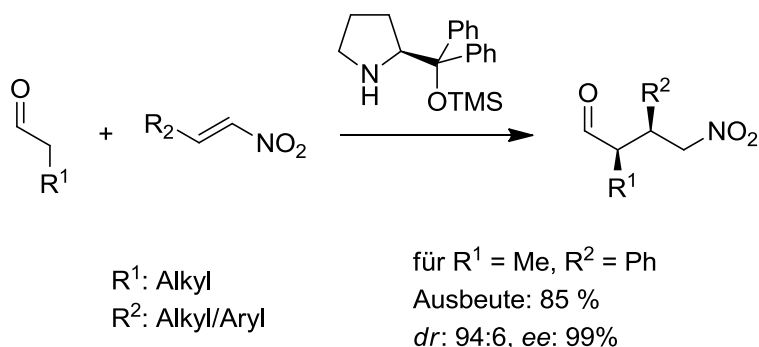


Abbildung 8: Silyliertes Diphenylprolinol als Katalysator für Michael-Additionen

Das Prinzip, eine Seite der Enamindoppelbindung durch einen sterisch anspruchsvollen Katalysator abzuschirmen, lässt sich auch auf die Iminiumion-Aktivierung von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen übertragen. So konnte z.B.

Jørgensen unter Verwendung von silylierten Diarylprolinolen Dicarbonylverbindungen an Zimtaldehyd addieren^[10] (Abbildung 9).

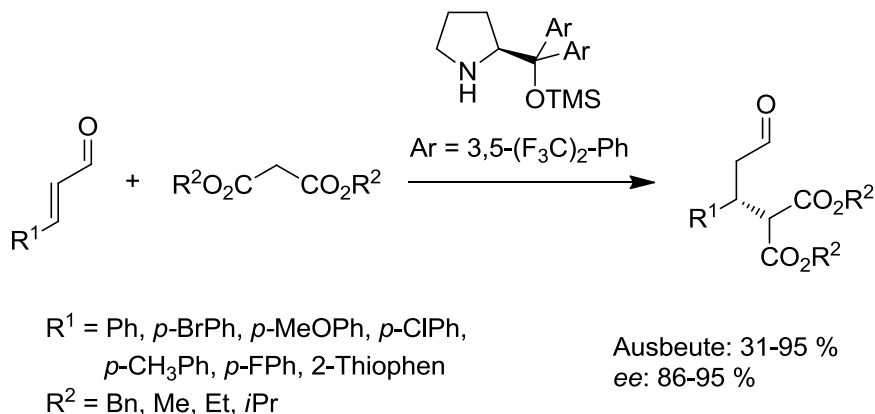


Abbildung 9: Michael-Additionen an mit Silyldiarylprolinolen aktiviertem Zimtaldehyd

1.3 Dominoreaktionen: Kombination von Iminium- und Enamin-Aktivierung

Wie bereits gezeigt, entsteht nach der Addition eines Nukleophils an eine aktivierte α,β -ungesättigte Carbonylverbindung intermediär ein Enamin. Dieses kann in einem zweiten Schritt direkt durch ein Elektrophil abgefangen werden (Abbildung 10).

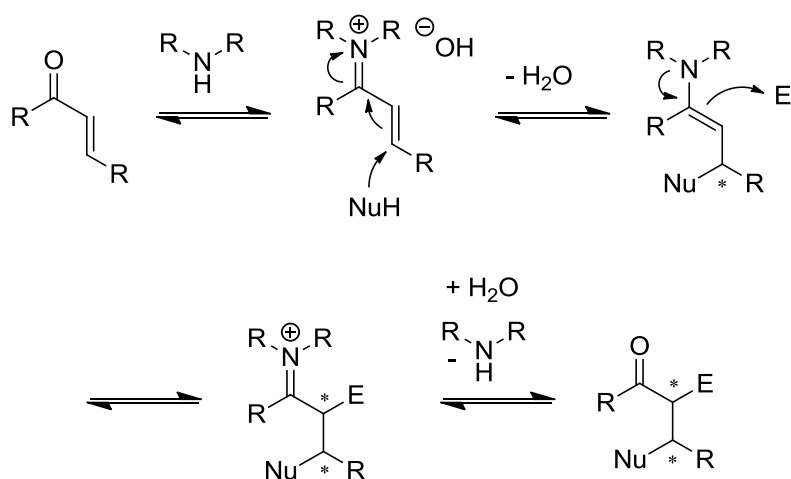


Abbildung 10: Kombination von Iminium- und Enamin-Aktivierung

Die Kombination beider Aktivierungsmodi bietet sich an, da sich so in einem Schritt in einem eleganten Eintopfverfahren bereits im einfachsten Fall komplex substituierte Verbindungen mit zwei Stereozentren gewinnen lassen. Dies ist insbesondere bei

Betrachtung der Reaktionsökonomie wünschenswert, da zeitraubende Aufreinigungsschritte der Zwischenprodukte entfallen und große Mengen an Lösemitteln und Verbrauchsmaterialien eingespart werden können.

Eine Kombination von Iminium- und Enamin-Aktivierung machten sich z.B. *MacMillan et al.* in einer intermolekularen Variante zunutze. Dabei wurden verschiedene Enale durch Iminium-Aktivierung eines Imidazolidinonkatalysators mit einer Reihe von Nukleophilen umgesetzt und das intermediär gebildete Enamin direkt mit einer elektrophilen Chlorquelle (Hexachloro-2,4-cyclohexadienon) abgefangen^[11] (Abbildung 11).

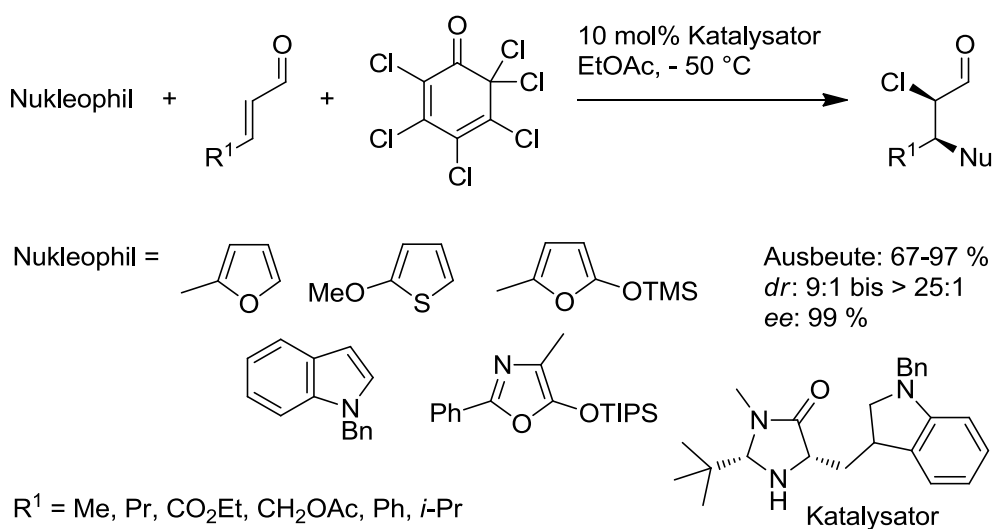
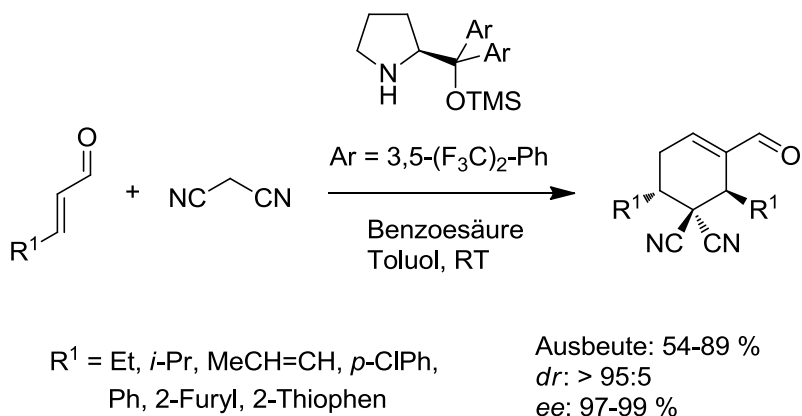


Abbildung 11: Iminium- und Enamin-Aktivierung nach *MacMillan et al.*

Auch andere Kombinationen z.B. aus Iminium-Iminium-Aktivierung sind möglich. *Jørgensen* beschrieb eine Kaskadenreaktion^[12], in der Malononitril zunächst an eine iminiumaktivierte Enalkomponente konjugiert addiert und das entstandene Produkt ein weiteres Mal an das aktivierte Enal addiert, bevor in einer intramolekularen Aldolkondensation ein Cyclohexen gebildet wird (Abbildung 12).


 Abbildung 12: Iminium-Iminium-Aktivierung nach Jørgensen *et al.*

2006 gelang *Matthias Hüttl* und *Christoph Grondal* in unserer Arbeitsgruppe die Entwicklung einer Dreikomponenten-Dominoreaktion^[13], die durch silyliertes Diphenylprolinol katalysiert wurde (Abbildung 13).

In einer Enamin-Aktivierung wurde analog zu Arbeiten mit Ketonen in unserem Arbeitskreis^[14] und Arbeiten von *Hayashi et al.*^[9] Propanal über eine Enamin-Aktivierung an Nitrostyrol addiert. Das erhaltene Nitroalkan konnte eine Michael-Addition an Zimtaldehyd (Iminium-Aktivierung) eingehen, woran sich eine intramolekulare Aldolkondensation anschloss. Als Produkt wurde ein vierfach substituiertes Cyclohexencarbaldehyd erhalten, wobei drei neue Bindungen und vier Stereozentren entstanden.

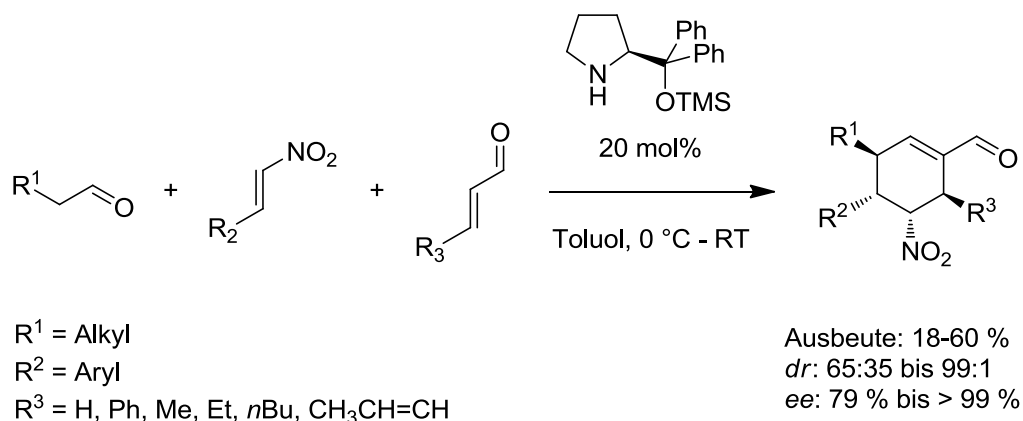


Abbildung 13: Enamin-Iminium-Aktivierung - Organokatalytische Tripelkaskade

In seiner Doktorarbeit untersuchte *Matthias Hüttl* unter anderem das Substratspektrum der Tripelkaskade und führte Derivatisierungen der erhaltenen Produkte durch. So konnte z.B. die Kaskadenreaktion um eine intramolekulare Diels-Alder Reaktion erweitert werden^[15]. Abbildung 14 zeigt den vorgeschlagenen Katalysezyklus.

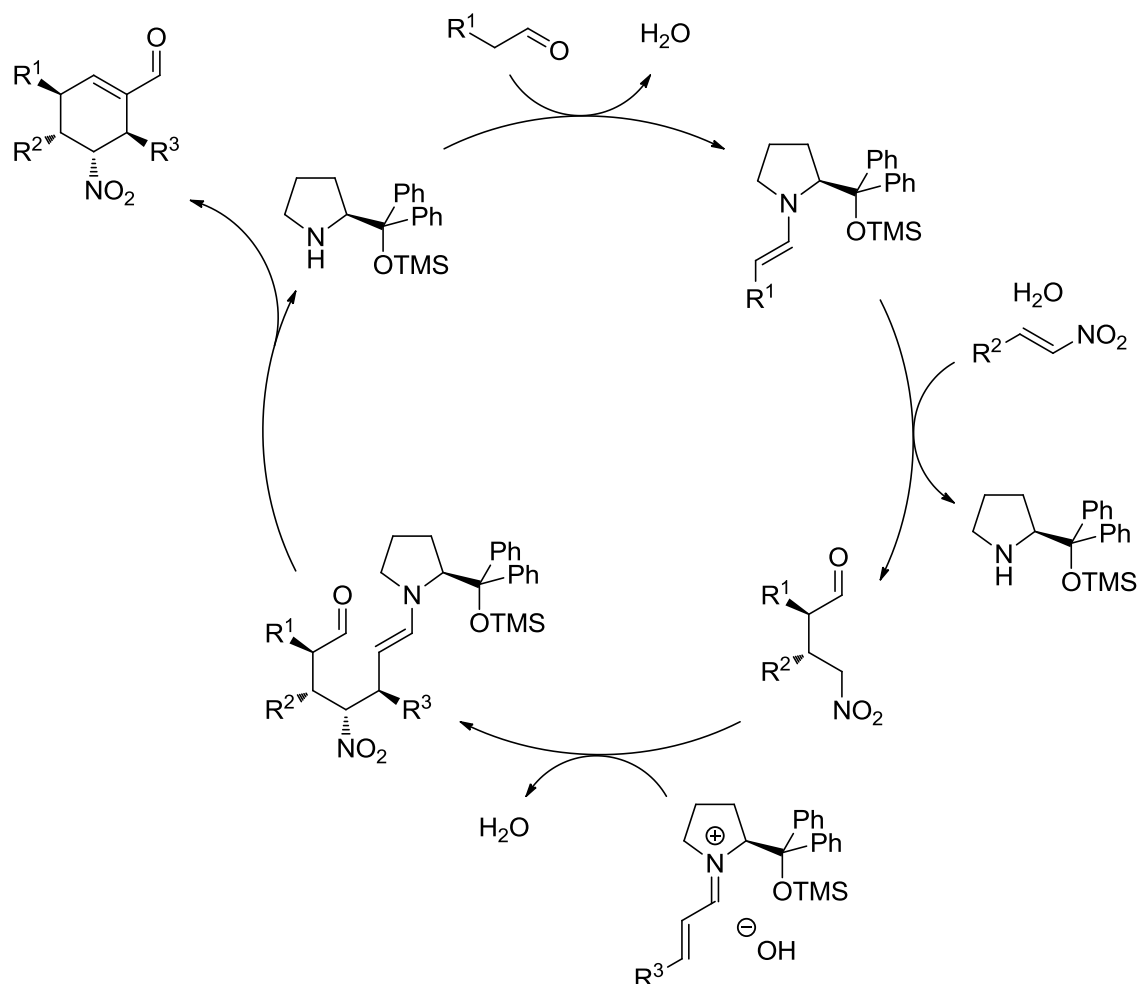
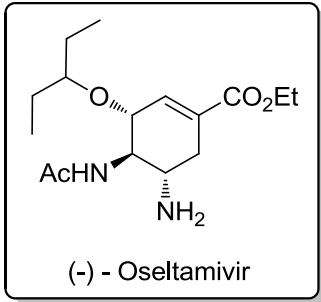


Abbildung 14: Vorgeschlagener Katalysezyklus der Tripelkaskade nach *Enders et al.*

Den praktischen Nutzen solcher organokatalytischen Dominoreaktionen demonstrierte erst kürzlich *Hayashi* in der teilweise organokatalytischen Totalsynthese von (-)-Oseltamivir (Tamiflu)^[16], die in neun Stufen, aufgeteilt in nur drei Eintopfreaktionen, in 57 % Ausbeute gelang (Abbildung 15).



Bis zum heutigen Tag wurden nach und nach immer komplexere Kaskaden- und Dominoreaktionen bis hin zu Quadrupelkaskaden^[17] entwickelt, die aus einfachen Bausteinen wertvolle, strukturell anspruchsvolle hochsubstituierte Verbindungen zugänglich machen.

2. Aufgabenstellung

Zielsetzung dieser Arbeit war die Erweiterung der von *Matthias Hüttl* in unserem Arbeitskreis entwickelten organokatalytischen Tripelkaskade und die Derivatisierung der erhaltenen Produkte. Aufbauend auf den Arbeiten von *Matthias Hüttl* sollte die Tripelkaskade um eine Hetero-Michael-Addition an das im Kaskadenprodukt gebildete Enalsystem erweitert werden (Abbildung 16).

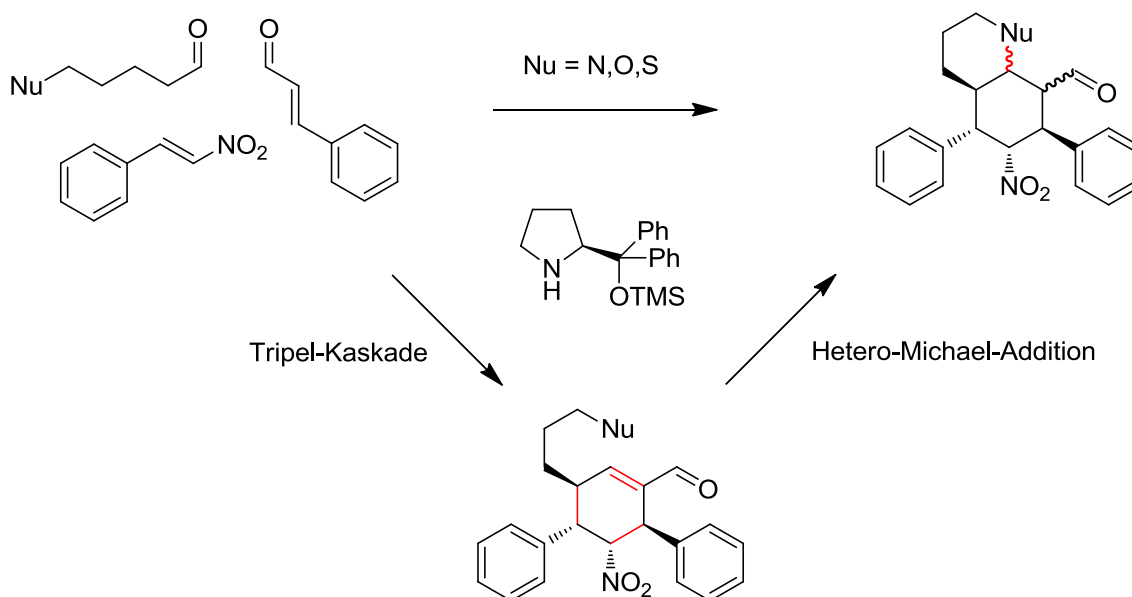


Abbildung 16: Geplante Erweiterung der Tripelkaskade um eine Michael Addition

Das dafür nötige Nukleophil (Sauerstoff, Stickstoff, Schwefel) sollte nach Durchführung der Tripelkaskade z.B. durch eine nukleophile Substitution in das Molekül eingeführt werden oder bereits über die Edukte in maskierter bzw. geschützter Form inkorporiert werden.

Die auf diese Weise zugänglichen Bizyklen wären durch die Kontrolle von sechs Stereozentren sehr attraktive Bausteine, deren Grundgerüst z.B. bei Thiadecalinen antimikrobielle und antiphage Eigenschaften^[18] aufweist.

Für die Planung der Hetero-Michael-Additionen wurde eine Literaturrecherche zu bekannten organokatalytischen Hetero-Michael-Reaktionen an α,β -ungesättigte Aldehyde durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bis dahin nur sehr wenige Beispiele solcher Additionen publiziert waren. Anhand von ausgewählten Beispielen wird in der

Folge kurz auf die Problematik, bzw. die zu erwartenden Schwierigkeiten in der Reaktionsplanung eingegangen.

2.1 Organokatalytische Hetero-Michael-Reaktionen

2.1.1 Organokatalytische Oxa-Michael-Reaktionen

Eines der ersten Beispiele einer organokatalytischen β -Hydroxylierung gelang der Gruppe von *Jørgensen* in 2005. Katalysiert durch silylierte Diarylprolinole wurden verschiedene Peroxide in einer Michael-Reaktion an aromatische Enale addiert^[19]. Das dabei entstehende Enamin konnte in einer intramolekularen nukleophilen Substitution weiterreagieren, wonach, durch Abspaltung des dem jeweiligen Peroxid entsprechenden Alkohols, Epoxide erhalten wurden (Abbildung 17).

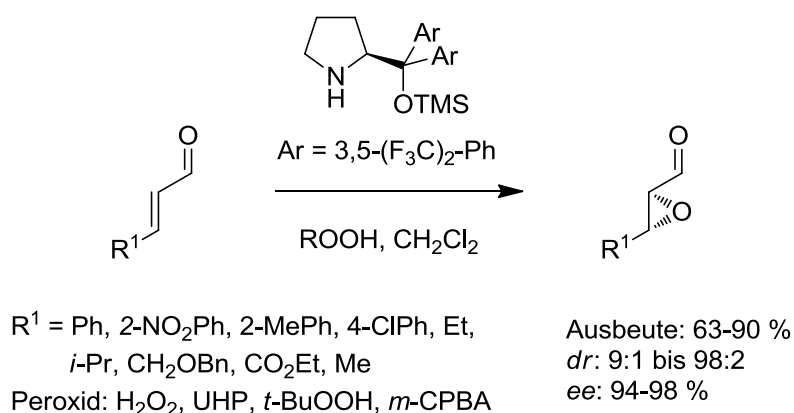


Abbildung 17: Organokatalytische Epoxidierung von Enalen

In 2007 veröffentlichten *Jørgensen et al.* die organokatalytische Oxa-Michael-Addition von Benzaldehydoxim an aliphatische Enale^[20]. Die auf diese Weise erhaltenen β -Hydroxyaldehyde wurden mit Natriumborhydrid *in situ* reduziert (Abbildung 18).

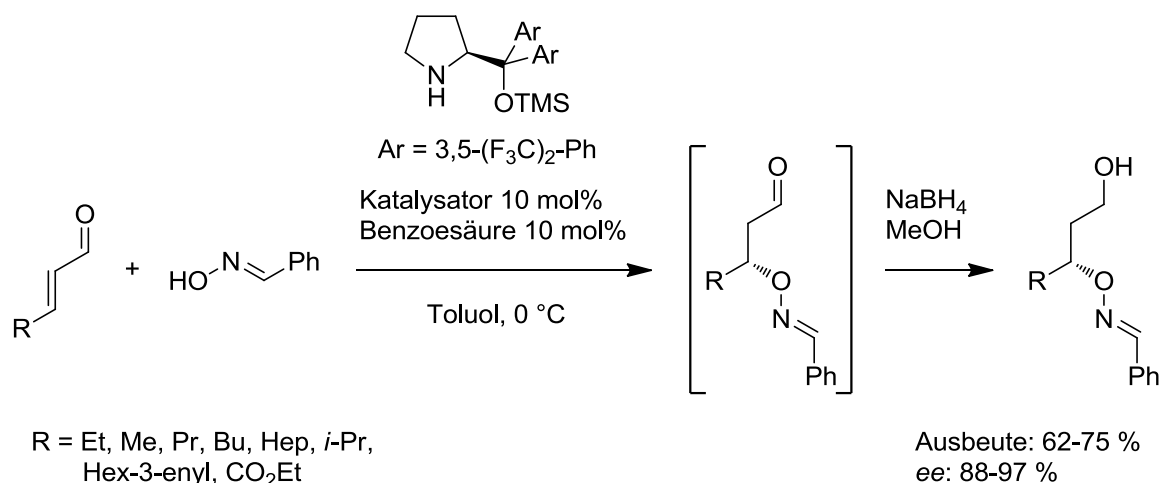


Abbildung 18: Organokatalytische Oxa-Michael-Addition an Enale

Eine Übersicht organokatalytischer Oxa-Michael-Reaktionen ist in einem Übersichtsartikel von *Bräse et al.* zusammengefasst^[21].

2.1.2 Organokatalytische Aza-Michael-Reaktionen

Mit Stickstoff als Nukleophil publizierten *MacMillan et al.* 2006 die organokatalytische Aza-Michael-Reaktion von Silyloxycarbamaten an Enale^[22]. Nach erfolgter Addition wurde der Aldehyd in einer sehr eleganten Synthese direkt in einer Wittig-Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester umgesetzt und die Silylgruppe am Carbamat mit Fluor entschützt, wodurch eine substratkontrollierte Oxa-Michael-Reaktion an den ungesättigten Ester ermöglicht wurde. Nach Spaltung der N-O-Bindung wurden enantiomerenangereicherte β -Hydroxy- δ -Aminoester erhalten (Abbildung 19).

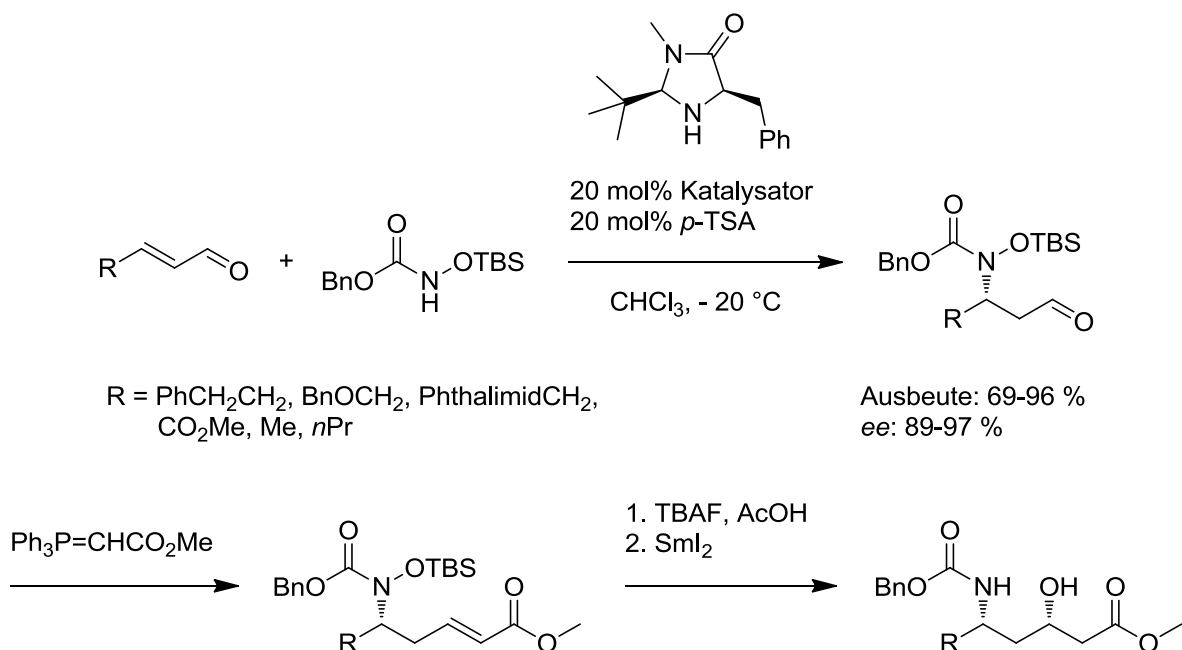


Abbildung 19: Aza-Michael-Reaktion eines Silyloxycarbamats

Ein weiteres Beispiel einer organokatalytischen Aza-Michael Reaktion berichteten *Jørgensen et al.* im Jahr 2007. N-Heterozyklen, z.B. Triazole, Tetrazole und Benzotriazole wurden organokatalytisch an Enale addiert^[23] (Abbildung 20).

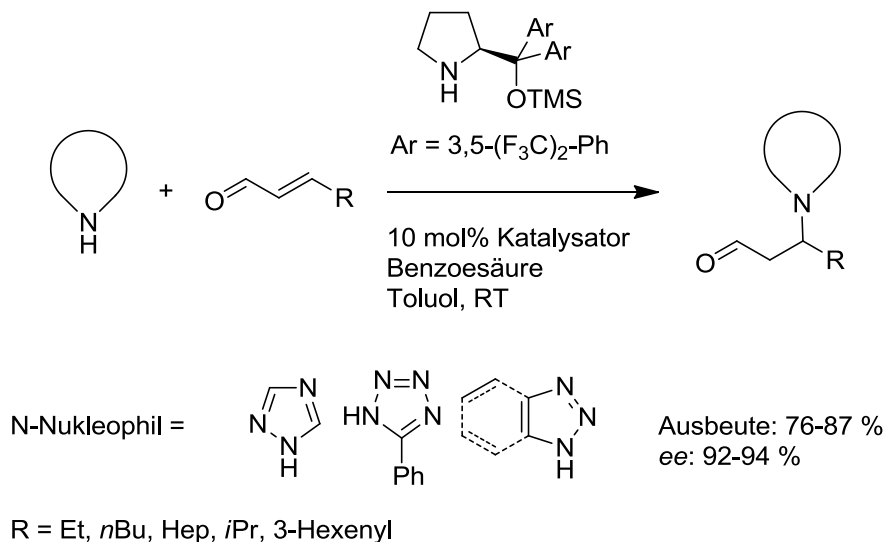


Abbildung 20: Aza-Michael-Reaktionen mit N-Heterozyklen

Bis 2009 bekannte organokatalytische Aza-Michael-Reaktionen sind in einem Übersichtsartikel von *Enders et al.* zusammengefasst^[24].

2.1.3 Organokatalytische Sulfa-Michael-Reaktionen

Bereits 2005 gelangen *Jørgensen et al.* die Durchführung einer organokatalytischen Sulfa-Michael Addition an Enale^[17]. Die erhaltenen Additionsprodukte wurden *in situ* mit Natriumborhydrid zum Alkohol reduziert (Abbildung 21a) oder alternativ das Enamin mit einem Azodicarboxylat abgefangen (Abbildung 21b).

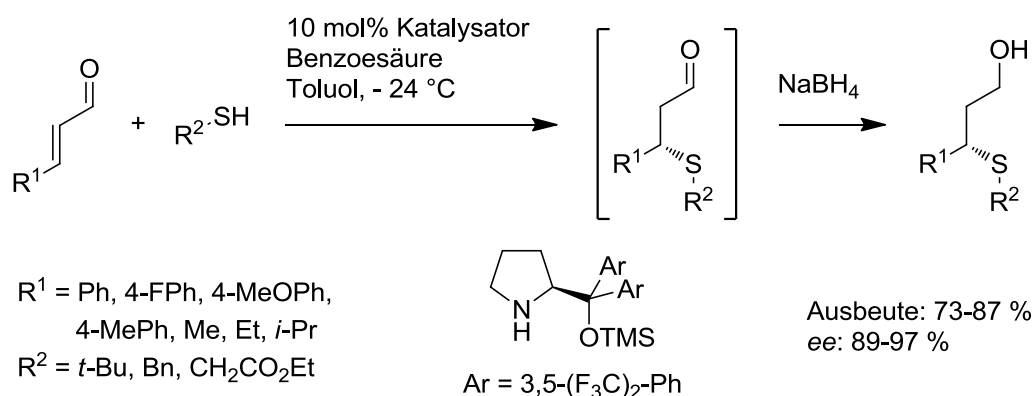


Abbildung 21a: Sulfa-Michael-Addition an Enale

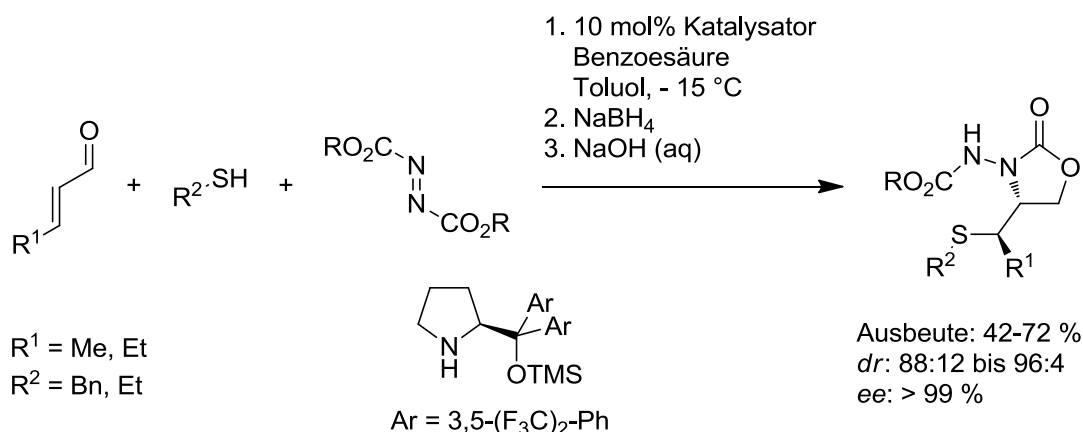


Abbildung 21b: Sulfa-Michael-Addition an Enale

Weitere bekannte Sulfa-Michael-Additionen sind in einem Übersichtsartikel^[25] von *Enders et al.* zusammengestellt.

Ein System, an dem sich sowohl Oxa-, Aza- und Sulfa-Michael Reaktionen durchführen lassen, wurde zunächst für die Oxa-Michael-Reaktion von *Arvidsson et al.*^[26], *Wang et al.*^[27] und *Córdova et al.*^[28] unabhängig voneinander beschrieben. Die Reaktion beginnt mit der organokatalytischen, konjugierten Addition der Hydroxylgruppe eines Salicylaldehyds an ein Enal. In der Michael-Aldol-

Tandemreaktion folgt direkt auf die Addition die intramolekulare Aldolkondensation unter Bildung der entsprechenden Chromene. *Wang et al.* konnte diese Methode ebenfalls für Aza^[29]- und Sulfa^[27]-Michael-Reaktionen anwenden (Abbildung 22).

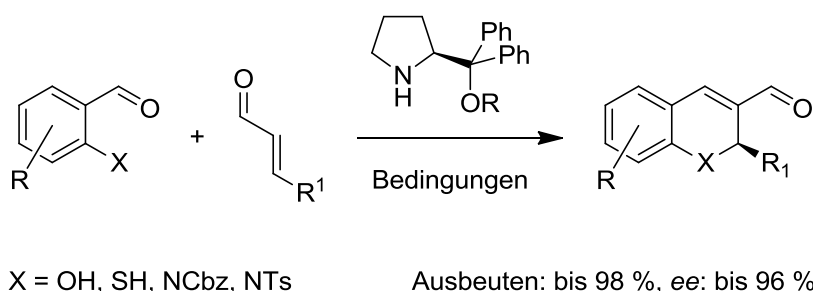


Abbildung 22: Organokatalytische Synthese von substituierten Chromenen

2.2 Folgerungen für die Syntheseplanung

Bei allen gezeigten Hetero-Michael-Reaktionen besteht außer für die stärksten Nukleophile das Problem der Reversibilität der konjugierten Addition an die Enaldoppelbindung. Um die Produkte zu isolieren, musste der Aldehyd in den meisten Fällen in situ reduziert, direkt weiter umgesetzt oder das Enamin mit einem Elektrophil abgefangen werden. Um sicherzustellen, dass das Gleichgewicht der organokatalytischen Michael-Addition auf der Produktseite liegt, wurden sehr starke, elektronenreiche Nukleophile verwendet, oft wurde der α -Effekt benachbarter Heteroatome genutzt.

Für die Syntheseplanung bedeutet diese Beobachtung, dass vermutlich nur sehr starke Nukleophile die gewünschte Addition eingehen werden. Da es sich bei unserem System um eine intramolekulare Michael-Addition handelt, könnten jedoch die negativen Effekte der Reversibilität ausgeglichen werden. So konnten z.B. *Fustero et al.* 2007 zeigen, dass die in Abbildung 23 gezeigte, intramolekulare, organokatalytische Aza-Michael-Reaktion^[30] bereits mit einem sehr schwach nukleophilen Carbamat durchführbar ist.

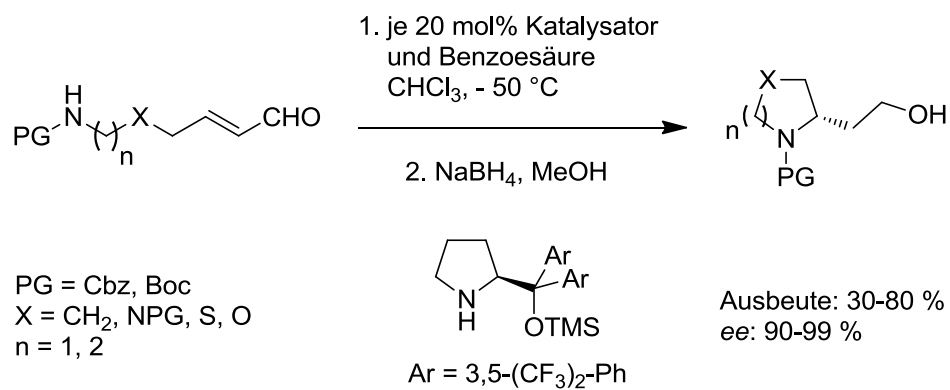


Abbildung 23: Intramolekulare Aza-Michael-Reaktion

3. Hauptteil

Um eine Erweiterung der Tripelkaskade zu erreichen wurden zwei Ansätze verfolgt. Im ersten Ansatz sollte das für die Michael-Reaktion benötigte Nukleophil nach Durchführung der Dominoreaktion durch nukleophile Substitution eingebaut werden, während im zweiten Ansatz das Nukleophil in geschützter Form bereits in den Edukten der Kaskade einzusetzen war.

3.1 Erste Testreaktionen

Um einen Zugang für die Einführung des späteren Nukleophils zu erhalten wurde in ersten Experimenten 5-Brompentanal^[31] (**1**) unter den bekannten Reaktionsbedingungen^[32] mit Nitrostyrol (**2**) und Zimtaldehyd (**3**) umgesetzt. Als Katalysator wurde (*S*)-2-(Diphenyl(trimethylsilyl)oxy)methylpyrrolidin ((*S*)-**4**) nach Literaturvorschrift^[32,33] synthetisiert und verwendet (Abbildung 24). Im Vergleich zur Modellkaskade mit Propanal als gesättigte Aldehydkomponente verlief die Reaktion deutlich langsamer.

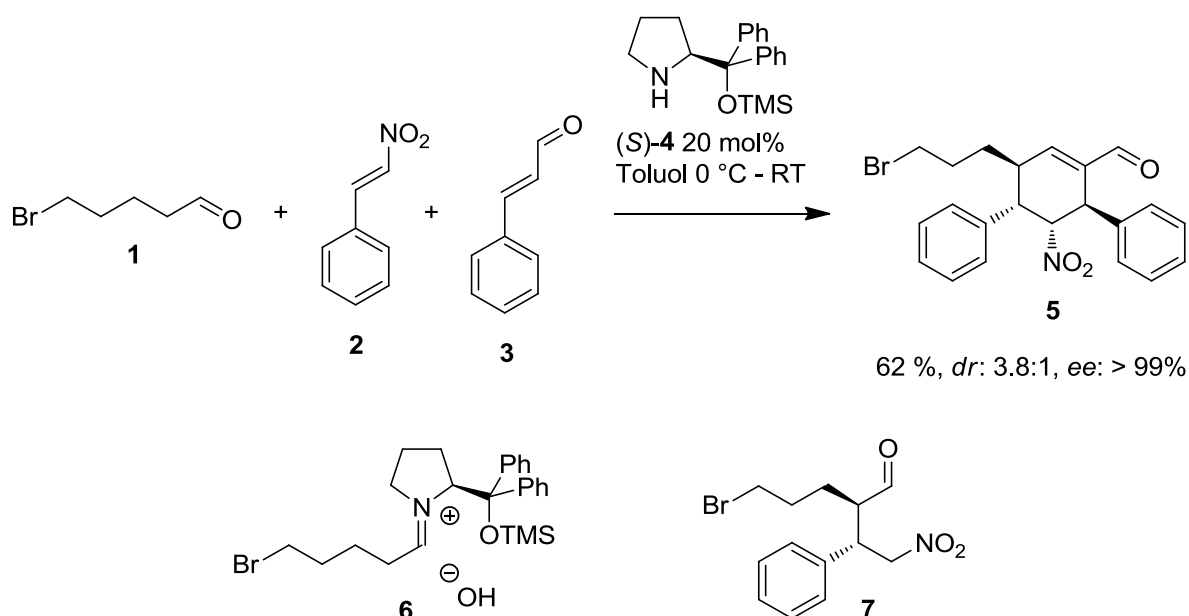


Abbildung 24: Tripelkaskade mit Brompentanal (**1**)

Das zunächst gebildete Iminiumion **6**, dessen Auftreten in der Modellkaskade als kurze Trübung zu erkennen war, reagierte als entsprechendes Enamin viel

langsamer mit dem Nitrostyrol ab, so dass es zum Teil zu einer Verklumpung/Aggregation unter Aufklärung der Suspension kam. Zusätzlich verschlechterte sich das Diastereomerenverhältnis im Primäraddukt **7**, da die Reaktionsmischung schon aufgewärmt wurde, bevor die Aldehydkomponente komplett abreagiert hatte. Die Aggregation konnte durch eine höhere Verdünnung der Lösung größtenteils verhindert werden. Es zeigte sich, dass die Reaktion erst aufgewärmt werden darf, wenn die Aldehydkomponente vollständig abreagiert hat, um verbesserte Diastereomerenverhältnisse zu erreichen. Eine zu tiefe Temperatur ($< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$) führt in Toluol zum Ausfrieren des durch die Kondensation zum Enamin entstandenen Wassers und die Reaktion bleibt stehen.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen wurden Nitrostyrol (1.1 Eq) und der Katalysator (0.2 Eq) in Toluol (0.5 M) vorgelegt und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Im Anschluss wurden die gesättigte Aldehydkomponente (1.0 Eq) und der α,β -ungesättigte Aldehyd (1.0 Eq) nacheinander langsam zugetropft und 24 Stunden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Danach wurde das Eisbad entfernt und weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das erhaltene Kaskadenprodukt **5** entstand im Diastereomerenverhältnis 3.8:1 (Roh-NMR), isoliert wurden die Diastereomere nach Säulenchromatographie in Ausbeuten von 54 % (abgebildetes Diastereomer **5**) ($ee > 99\%$) und 8 % (*epi*-NO₂ **5**).

Diese optimierten Reaktionsbedingungen wurden im Lauf der Untersuchungen mit geringen Änderungen verwendet.

In weiteren Testreaktionen wurde untersucht, ob sich am halogenierten Kaskadenprodukt Substitutionsreaktionen durchführen lassen. **5** wurde dementsprechend mit Kaliumcyanid und Natriumazid unter verschiedenen Bedingungen umgesetzt, wobei aber nur Spuren der erwünschten Substitutionsprodukte erhalten wurden (Abbildung 25). Das Substrat blieb im sauren pH-Bereich stabil, zeigte sich jedoch sehr empfindlich gegenüber Basen. Die Basenzugabe führt zur sofortigen Epimerisierung der Nitrogruppe, größere Mengen an Base können zur Zersetzung des Moleküls führen.

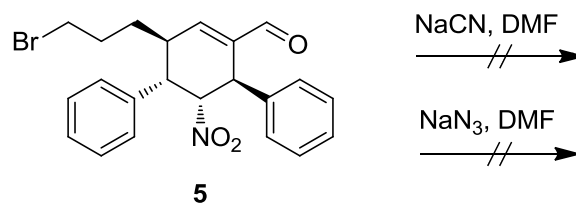


Abbildung 25: Substitution des Bromids durch Natriumcyanid und Natriumazid

Um die Stabilität des Edukts **5** zu erhöhen und Nebenreaktionen auszuschließen, wurde mit Natriumborhydrid in Methanol reduziert^[32] und Alkohol **8** erhalten. Nun konnte sowohl mit Kaliumcyanid (81 %) als auch mit Natriumazid (87 %) in DMF das jeweilige Substitutionsprodukt (**9** bzw. **10**) in guten Ausbeuten erhalten werden (Abbildung 26).

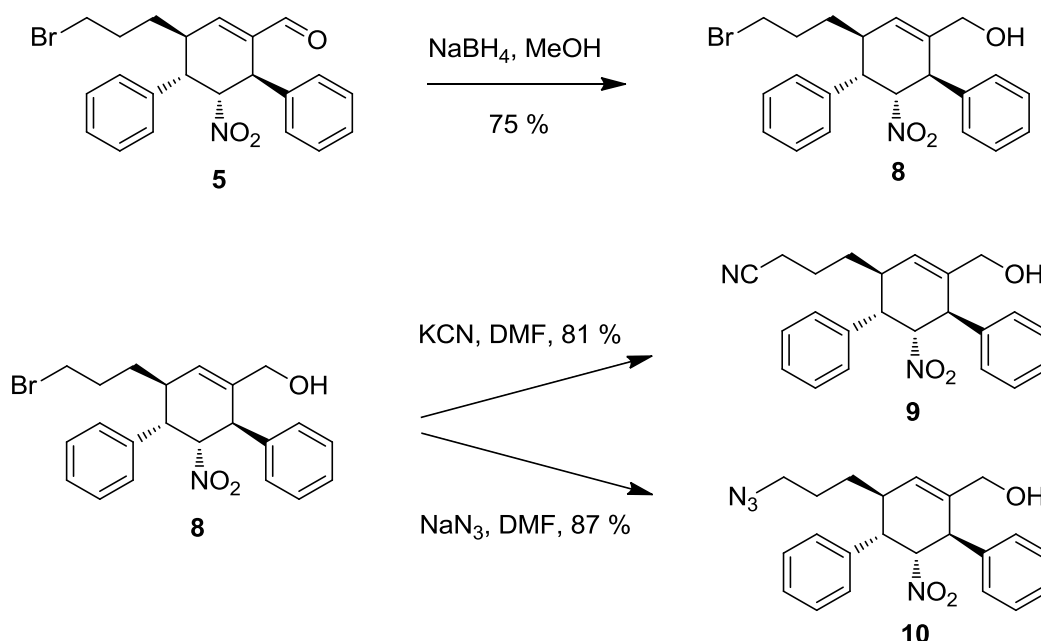


Abbildung 26: Reduktion des Aldehyds ermöglicht Substitution des Bromids

3.2 Versuche zur Oxa-Michael-Reaktion

3.2.1 Oxa-Michael-Reaktion: Synthese der Edukte

Entsprechend dem Synthesepplan wurden auch Edukte getestet, die bereits das spätere Nukleophil in geschützter Form enthielten. Für diese Untersuchungen wurden Aldehyde synthetisiert, die in entsprechender Position einen

acetylgeschützten, aliphatischen Alkohol (**11**), oder einen acetalgeschützten, aromatischen Alkohol (**12**) besitzen. **11** wurde durch Monoacetylierung ($\Rightarrow$ **13**) von 1,4-Butandiol (**14**), gefolgt von einer Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat synthetisiert. Der acetalgeschützte Alkohol **12** konnte ausgehend von Salicylaldehyd (**15**), über eine Reaktionssequenz aus Wittig Reaktion ($\Rightarrow$ **16**) mit dem stabilen Ylid **17**, Hydrogenierung ($\Rightarrow$ **18**), Tetrahydropyranschutzung ($\Rightarrow$ **19**), Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid ($\Rightarrow$ **20**) und anschließender Oxidation mit Pyridiniumdichromat erhalten werden (Abbildung 27).

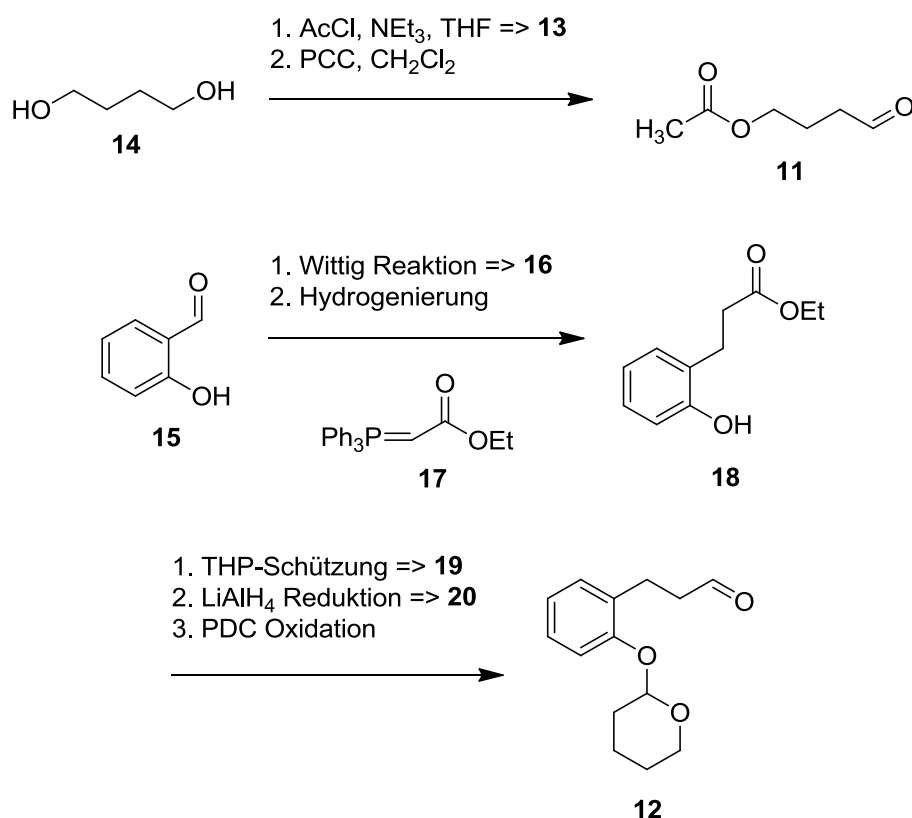


Abbildung 27: Synthese der Edukte für die Oxa-Michael-Reaktion

Die so gewonnenen Aldehyde wurden in einer Dominoreaktion mit Nitrostyrol (**2**) und Zimtaldehyd (**4**) umgesetzt (Abbildung 28). Der sterisch anspruchsvolle THP-Phenolrest am Aldehyd **12** führte zu einer deutlich verlangsamten Reaktion, die Michael Addition an das Nitrostyrol lief bei 0 °C nicht mehr vollständig ab, eine Erhöhung der Temperatur führte zu einer drastischen Verschlechterung der Diastereomerenverhältnisse im Primäraddukt. Durch Zugabe von 0.15 Eq Benzoesäure, die die Kondensation zum Iminiumion bzw. die

Gleichgewichtseinstellung beschleunigt, konnte die Temperatur wieder auf 0 °C abgesenkt werden.

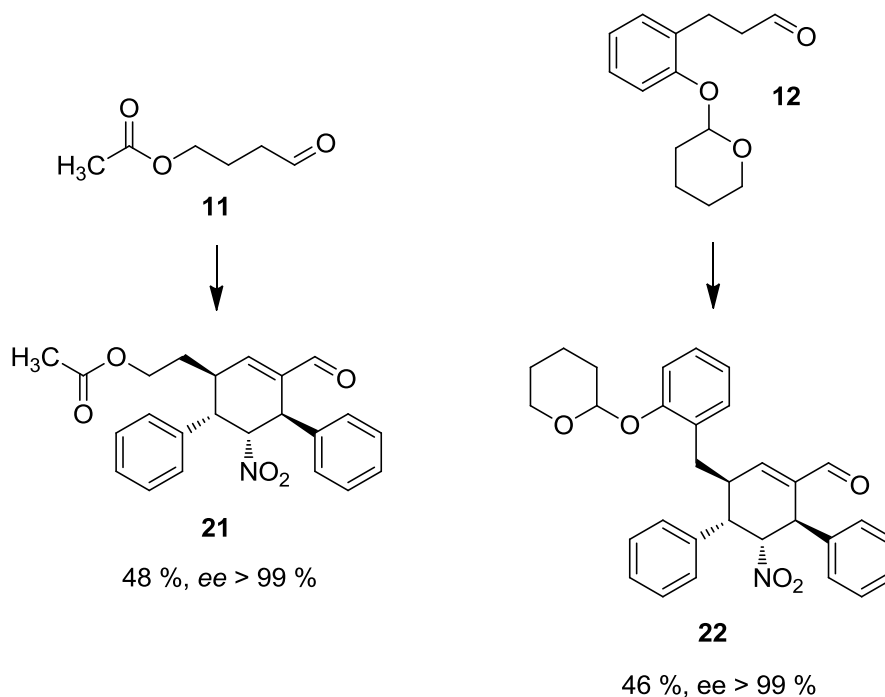


Abbildung 28: Tripelkaskade für die Oxa-Michael-Addition - Reaktionsbedingungen: 20 mol% (S)-**4**, 15 mol% Benzoessäure, 1.05 Eq Nitrostyrol (**2**), 1.0 Eq Aldehyd (**11/12**), 1.0 Eq Zimtaldehyd (**3**), Toluol, 24h 0 °C, 48h RT.

Die Produkte **21** (48 %) und **22** (46 %) wurden in guter Ausbeute und sehr hohen Enantioselektivitäten (> 99 %) erhalten. Die Mindermengendiastereomere konnten nicht sauber isoliert werden, da sie ähnliche R_F -Werte wie die nicht zyklisierten Zwischenprodukte aufweisen. Im Anschluss wurde die THP-Schutzgruppe von **22** unter sauren Bedingungen abgespalten und der freie Alkohol **23** (91 %) erhalten (Abbildung 29).

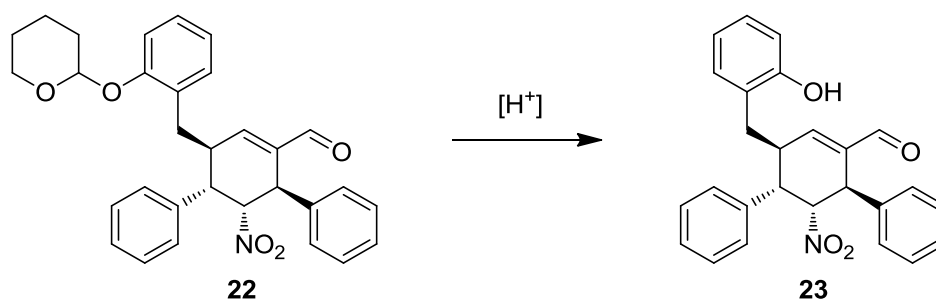


Abbildung 29: Spaltung der THP-Schutzgruppe

Um einen direkten Zugang zu **23** zu ermöglichen, wurde **12** entschützt und das gebildete Halbacetal **24** (nach Aufreinigung) mit Nitrostyrol (**2**) und (S)-**4** als Katalysator umgesetzt. Da sich Halbacetale im basischen und sauren Milieu sehr schnell im Gleichgewicht öffnen und schließen, bildete sich schnell eine Trübung der Lösung, die auf die Bildung eines Iminiumions (**25**) hindeutet. Die Tautomerisierung zum Enamin mit anschließender Addition an Nitrostyrol ($\Rightarrow$ **26**) konkurriert mit der Bildung des Halbaminals **27**, das den Katalysator blockiert.

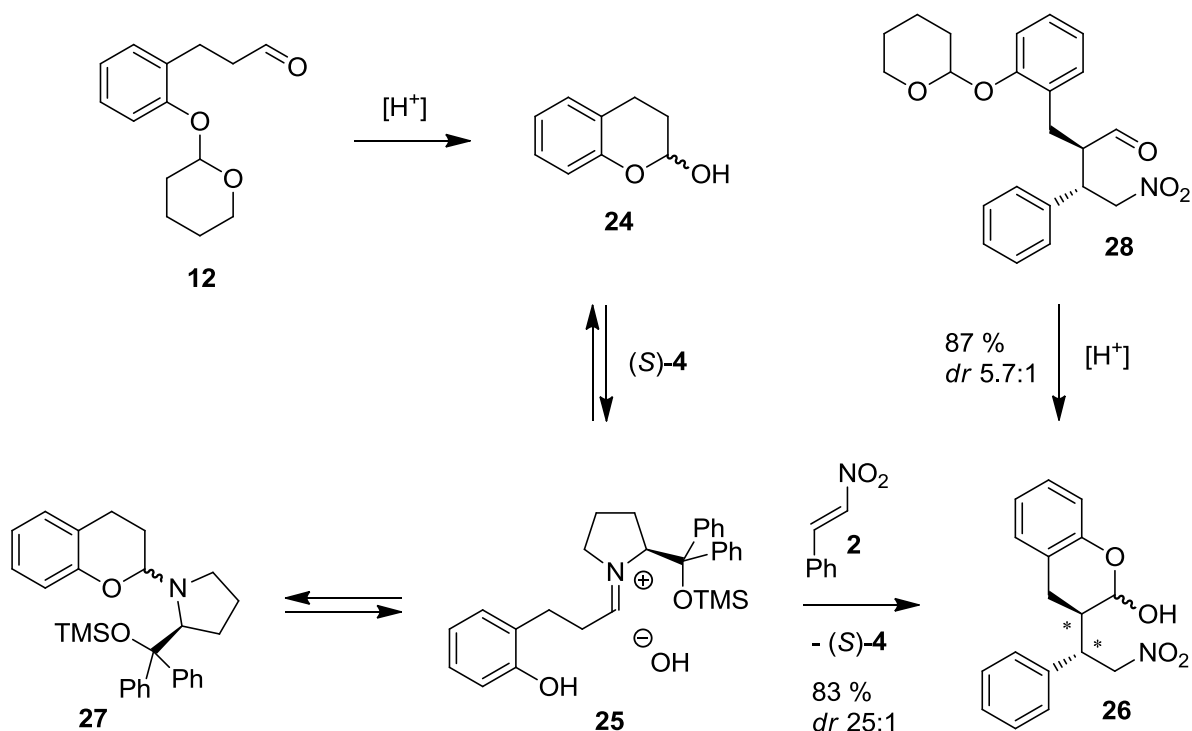


Abbildung 30: Versuchte Tripelkaskade mit Halbacetal **24**

Um eine optimale Umsetzung zu erreichen, musste die Reaktion jedoch mit 0.6 Äquivalenten Benzoesäure, 0.3 Äquivalenten Katalysator und einem Überschuss an Nitrostyrol (1.5 Eq) bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Das Primäraddukt **26** konnte mit 83 % Ausbeute in hervorragender Diastereoselektivität (25:1) erhalten werden. Zur Kontrolle wurde aus der Kaskadenreaktion mit THP-Schutzgruppe das Primäraddukt **28** isoliert und entschützt, wobei ein Diastereomerenverhältnis von 5.7:1 erhalten werden konnte. Das zusätzliche Stereozentrum des Halbacetals wurde in beiden Fällen mit einem Diastereomerenverhältnis von 2:1 erhalten.

Die weitere Umsetzung von **26** mit Zimtaldehyd verlief sehr unsauber und es konnten lediglich 10 % Kaskadenprodukt **23** isoliert werden.

3.2.2 Oxa-Michael-Reaktion: Basenvermittelte Additionen

Versuche, das freie Phenol **23** in einer Michael-Reaktion umzusetzen, scheiterten an der Basenempfindlichkeit des Substrats. Geringe Mengen Base führten zur sofortigen Epimerisierung am Kohlenstoff der Nitrogruppe, größere Mengen Base (> 1 Eq) oder drastischere Bedingungen, z.B. Erwärmung, zur Zersetzung des Moleküls (Abbildung 31).

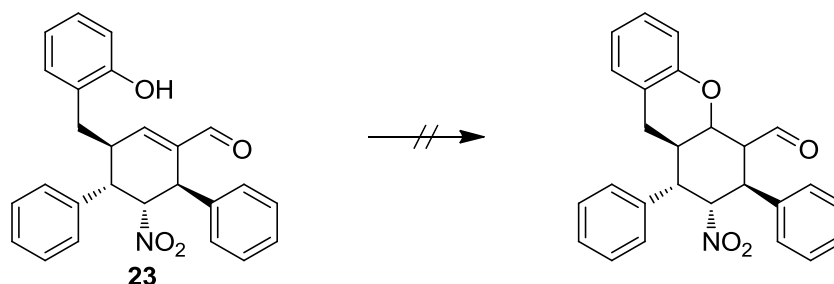


Abbildung 31: Versuche zur Oxa-Michael-Addition am Enal

Da Oxa-Michael-Reaktionen an α,β -ungesättigte Aldehyde aufgrund der Reversibilität der Addition (siehe 2.1 Aufgabenstellung) problematisch sind, und da in meinen Untersuchungen, auch im NMR-Experiment, kein Gleichgewicht beobachtet werden konnte, wurde entschieden den Aldehyd zum stabileren Ester umzuwandeln. Intramolekulare Oxa-Michael Additionen an α,β -ungesättigte Ester sind in großer Zahl veröffentlicht, die Addition verläuft normalerweise sehr schnell und durch den deutlich höheren pK_S -Wert des α -Protons gegenüber dem α -Proton des Aldehyds meist irreversibel.

Die Oxidation erfolgte nach Vorschrift^[32] von *Matthias Hüttl* mit Natriumchlorit und 2-Methyl-2-buten in gepufferter Lösung in Anlehnung an die Methode von *Pinnick* und lieferte die jeweiligen Carbonsäuren **29** (85 %) und **30** (89 %) in guten Ausbeuten (Abbildung 32).

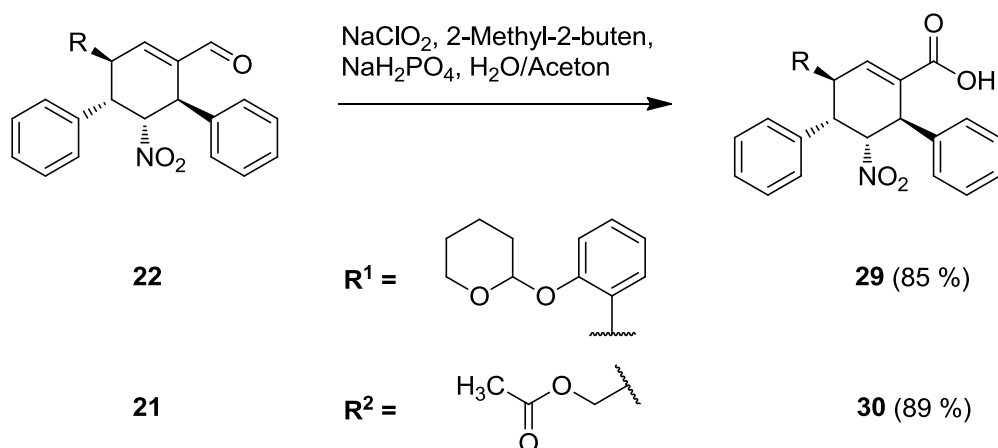


Abbildung 32: Oxidation zur Carbonsäure

In der Folge wurde mit HCl in Methanol, erhalten durch Zugabe von Thionylchlorid zu trockenem Methanol, verestert und gleichzeitig die Schutzgruppen abgespalten. Auf diese Weise konnten die entsprechenden Ester **31** (95 %) und **32** (79 %) dargestellt werden (Abbildung 33).

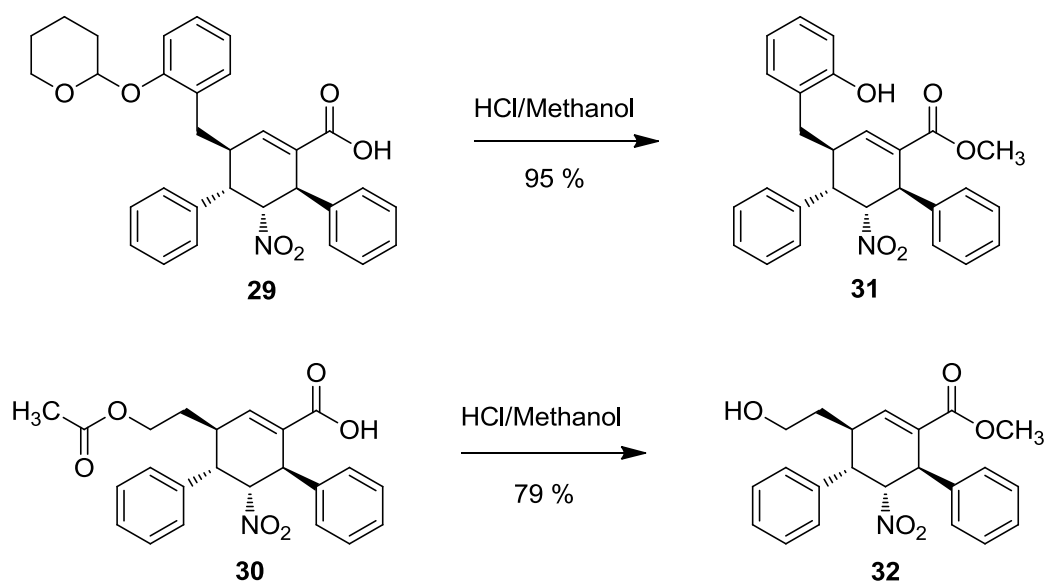


Abbildung 33: Veresterung

Auch an den stabileren Estern scheiterte die Durchführung einer basenvermittelten Oxa-Michael-Reaktion. Verschiedene Basen, z.B. DBU, KO^tBu , Cs_2CO_3 , Guanin^[34], Cinchonin^[35], LiHMDS, KHMDS und NaH wurden für die Michael-Addition eingesetzt, in keinem Fall konnte das erwünschte Zyklisierungsprodukt **33** gefunden werden (Abbildung 34). Die Ester zeigten sich deutlich stabiler, trotzdem konnte lediglich die Epimerisierung des Edukts **32** beobachtet werden.

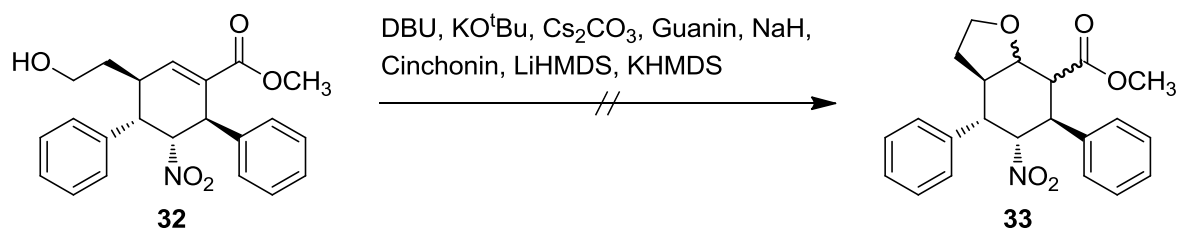


Abbildung 34: Versuche zur basenvermittelten Oxa-Michael-Reaktion

3.2.3 Oxa-Michael-Reaktion: Lewis-Säuren

In einer weiteren Testreihe wurde die Oxa-Michael-Reaktion in Anwesenheit einer Lewisäure untersucht (Abbildung 35). Eingesetzt wurden Bortrifluoridetherat, Titan-tetrachlorid, Titanisopropoxyd und Dimethylaluminiumchlorid. Es konnte keine Addition beobachtet werden. In der Reaktion mit Titanisopropoxyd wurde der durch Umesterung gebildete Isopropylester isoliert.

Offensichtlich ist der α,β -ungesättigte Ester kein ausreichend starker Akzeptor, um das Anwachsen der Ringspannung im Decalinsystem zu kompensieren, so dass das (nicht beobachtete) Gleichgewicht komplett auf der Seite der Edukte liegt.

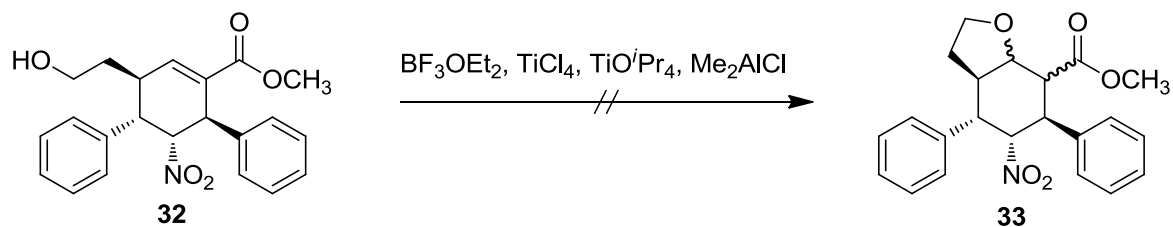


Abbildung 35: Versuche zur Lewisäure vermittelten Oxa-Michael-Reaktion

3.2.4 Oxa-Michael-Reaktion: Elektrophile

Nachdem alle bisherigen Versuche erfolglos verlaufen waren, wurde versucht, die Zyklisierung zum Oxadecalin über einen Umweg zu ermöglichen. Am Modellsystem **35**, das durch NaBH_4 -Reduktion^[32] des Kaskadenprodukts (**34**) von Propanal erhalten wurde, konnte mit MCPBA und Natriumhydrogencarbonat eine Epoxidierung der allylischen Doppelbindung durchgeführt werden. Die Epoxidierung ergab ein 1:1-Gemisch der Diastereomere **36**, die aber nur teilweise durch Säulenchromatographie aufgereinigt und getrennt werden konnten (Abbildung 36a).

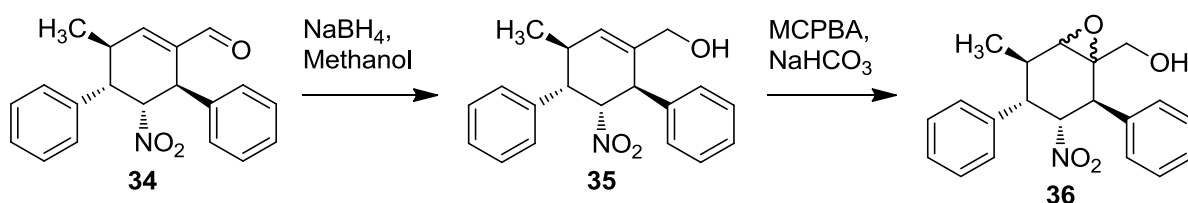


Abbildung 36a: Epoxidierung der Doppelbindung am Modellsystem **35**

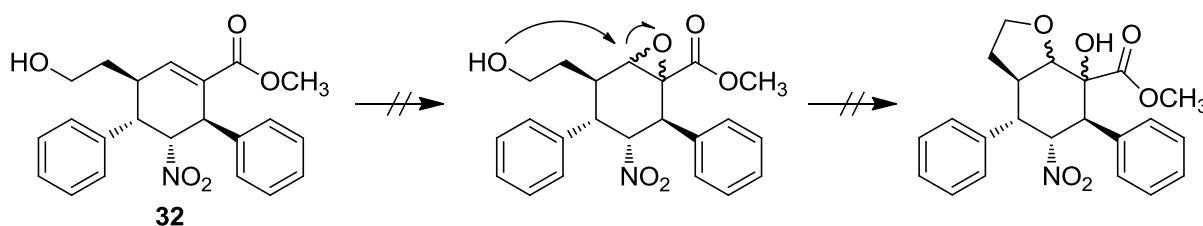


Abbildung 36b: Versuche zur Epoxidierung der Doppelbindung am Originalsystem **32**

Der Versuch, diese Reaktion mit Ester **32** zu reproduzieren, um *in situ* das gebildete Oxiran zu öffnen, gelang nicht, vermutlich da der dirigierende Effekt der allylischen Hydroxylgruppe fehlt (Abbildung 36b). Ähnliche Versuche, die Doppelbindung des Esters mit Elektrophilen anzugreifen und die Ringspannung des intermediär gebildeten Irans als Triebkraft für die Zyklisierung zum Oxadecalin zu nutzen, führten nicht zum erwünschten Produkt. Teilweise konnten jedoch andere Reaktionsprodukte isoliert und identifiziert werden.

Für diese Untersuchungen wurde **32** mit zunehmend stärkeren Elektrophilen umgesetzt. Verwendet wurden analog zur Iodlactonisierung bzw. Iodetherifizierung Iod/Natriumhydrogencarbonat^[36], Iod/Silbertriflat um eine stärkere Polarisierung des Halogens zu erreichen, N-Bromsuccinimid, elementares Brom und Phenylsulfenylchlorid^[37] (**37**).

Lediglich im Fall von Iod/Natriumhydrogencarbonat (oxidative Dimerisierung zu **38** (68%)) und Phenylsulfenylchlorid (Substitution zum Chlorid **39** (76 %), vermutlich über einen Appel-Mechanismus) konnten Reaktionsprodukte isoliert werden (Abbildung 37).

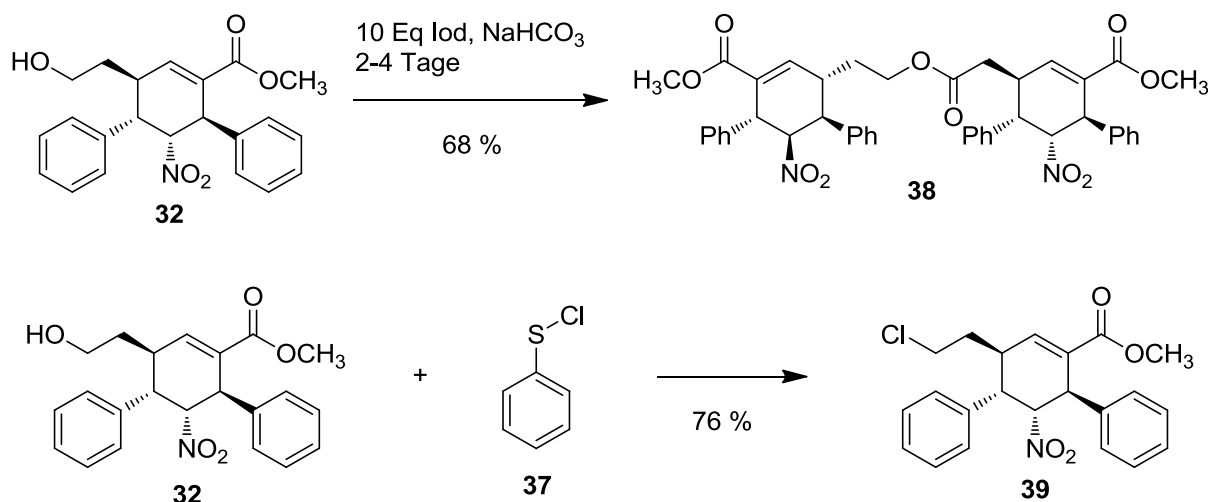


Abbildung 37: Isolierte Reaktionsprodukte bei Umsatz von **32** mit Elektrophilen

3.2.5 Oxa-Michael-Reaktion: Verbesserung der Akzeptoreigenschaften und Reduktion der Nitrogruppe

Allylische und benzyllische Methylengruppen, meist doppelt aktiviert, lassen sich mit Selendioxid zum Keton oxidieren^[38]. Am Modellsystem **40**, synthetisiert mit Acrolein (**41**) als α,β -ungesättigtem Aldehyd in der Tripelkaskade^[32] ($\Rightarrow$ **43**), gefolgt von Oxidation ($\Rightarrow$ **44**) und Veresterung, wurde untersucht, ob die durch die Verwendung von Acrolein erhaltene Methylengruppe durch Selendioxid oxidierbar ist (Abbildung 38). Diese zweite Carbonylgruppe würde die Akzeptoreigenschaften deutlich verbessern. **40** wurde mit Selendioxid in Dioxan zum Sieden erhitzt, aber auch nach mehreren Stunden konnte kein Oxidationsprodukt **45** nachgewiesen werden.

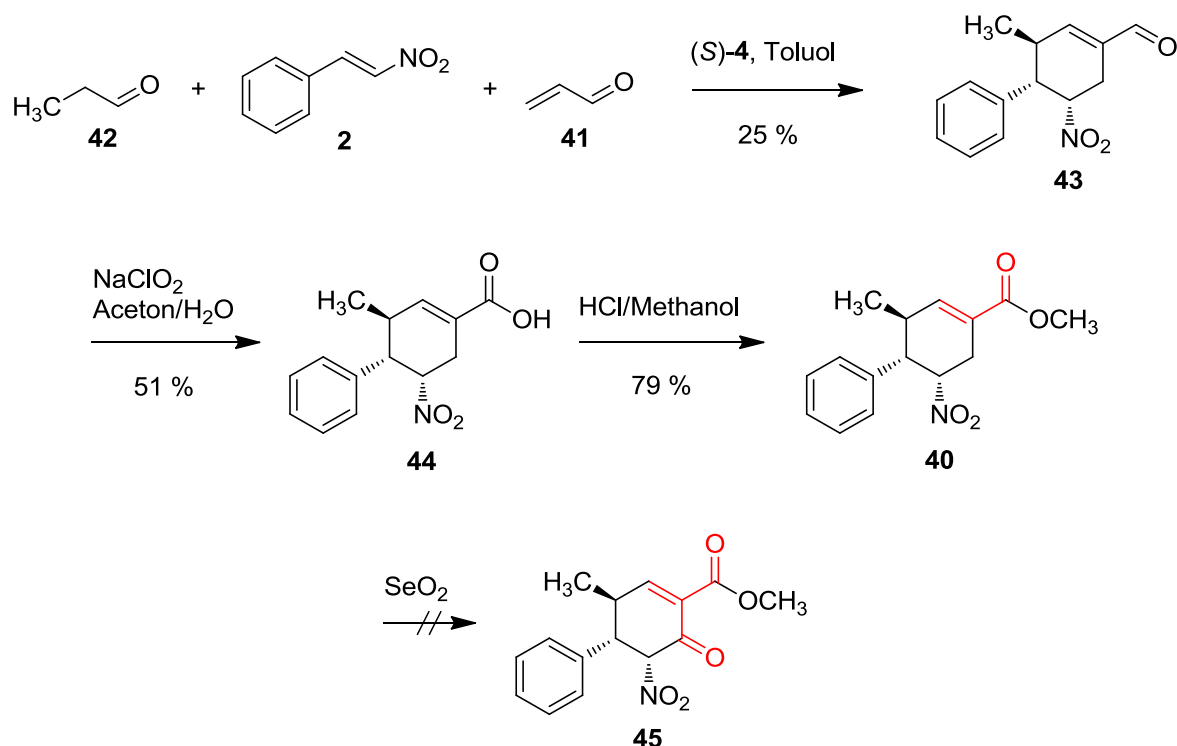


Abbildung 38: Oxidationsversuch mit Selendioxid

Die bei basenvermittelten Additionsversuchen auftretende Epimerisierung sollte durch Reduktion und Schützung der Nitrogruppe verhindert werden, um die Analyse der entstehenden Produkte zu vereinfachen. Bereits Matthias Hüttl hatte in seiner Dissertation Versuche zur selektiven Reduktion der Nitrogruppe unternommen^[32]. Die selektive Reduktion einer Nitrogruppe in Gegenwart einer Enalfunktionalität ist schwierig, da viele Reagenzien auch die Enalfunktion angreifen. **35** wurde von Matthias Hüttl unter verschiedensten Bedingungen umgesetzt, dabei zeigte sich, dass die Doppelbindung und die Nitrogruppe überraschend inert sind. So erfolgte mit Pd/Ammoniumformiat, Pd/H₂, Raney-Nickel (W2)/H₂ keine Reaktion. Lithiumaluminiumhydrid führte auch im Überschuss lediglich zur Reduktion zum Alkohol, bei Verwendung von Nickelboriden und Zn/HCl zersetzte sich das Substrat. Lediglich durch Verwendung von Raney-Nickel (W5)/H₂ (15 bar) konnte eine komplette Reduktion sowohl der Nitrogruppe als auch des Enals erreicht werden. In größerem Maßstab konnte diese Reaktion nicht reproduziert werden.

Da der Aldehyd für eine selektive Reduktion offenbar zu empfindlich ist, sollte auch in diesem Fall die Verwendung des stabileren Esterderivats **46** (erhalten durch Oxidation ($\Rightarrow$ **47**) und Veresterung von **34**) Nebenreaktionen vermeiden und

drastischere Reduktionsbedingungen ermöglichen. In einem ersten Versuch wurde **46** mit *in situ* hergestelltem Nickelborid umgesetzt^[39] und das entstandene Amin direkt Boc geschützt (Abbildung 39). Zusätzlich zur Nitrogruppe wurde auch die Doppelbindung mitreduziert und das Produkt **48** als Diastereomerenmischung erhalten.

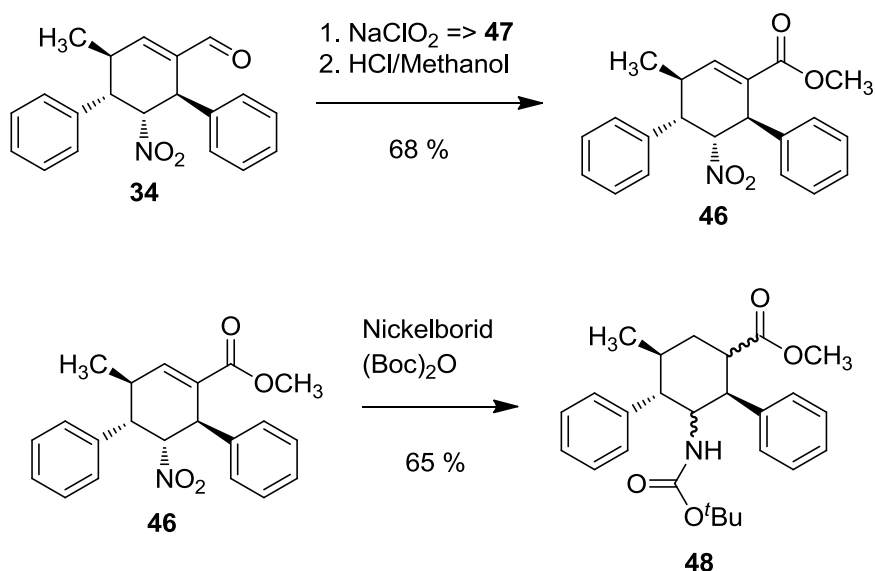


Abbildung 39: Reduktion der Nitrogruppe am Modellsystem mit Nickelboriden

Die Umsetzung von **46** mit Zn/HCl führte erfreulicherweise bereits bei Raumtemperatur ohne Nebenreaktionen quantitativ zum Amin **49** (Abbildung 40). Als Zwischenprodukt konnte das entsprechende Hydroxylamin **50** diastereomerenrein ohne Epimerisierung isoliert werden. Für die Extraktion von **49** mussten die gebildeten Ammoniumsalze neutralisiert werden und das Produkt wurde zur Aufreinigung über eine kurze Säule mit Kieselgel gewaschen. Vermutlich verursacht durch die Neutralisation wurde **49** als Diastereomerenmischung (~ 3:1) erhalten.

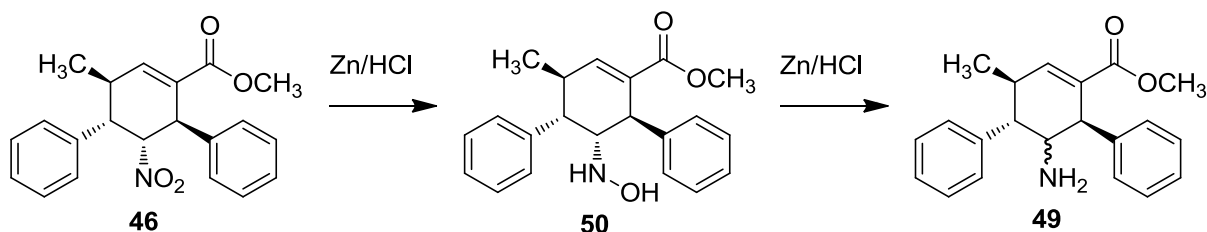


Abbildung 40: Reduktion der Nitrogruppe am Modellsystem mit Zink/HCl

Im NMR-Spektrum konnte in CDCl_3 eine langsame Umwandlung zugunsten eines Diastereomers ($\sim 5:1$) beobachtet werden. Unter optimierten Epimerisierungsbedingungen wurde durch Rühren mit 1 Eq Pyridin in Dichlormethan bei Raumtemperatur nach einer Stunde überwiegend ein Diastereomer (8.5:1) gebildet und dieses direkt geschützt (**51**) um die Handhabung zu verbessern. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde **51** diastereomerenrein isoliert. Da die zunächst verwendete Boc-Schutzgruppe zu Rotameren im NMR-Spektrum führte, wurde das Amin auch acetylgeschützt (**52**). In diesem Fall konnte allerdings das zweite Diastereomer nicht durch Säulenchromatographie abgetrennt werden (Abbildung 41).

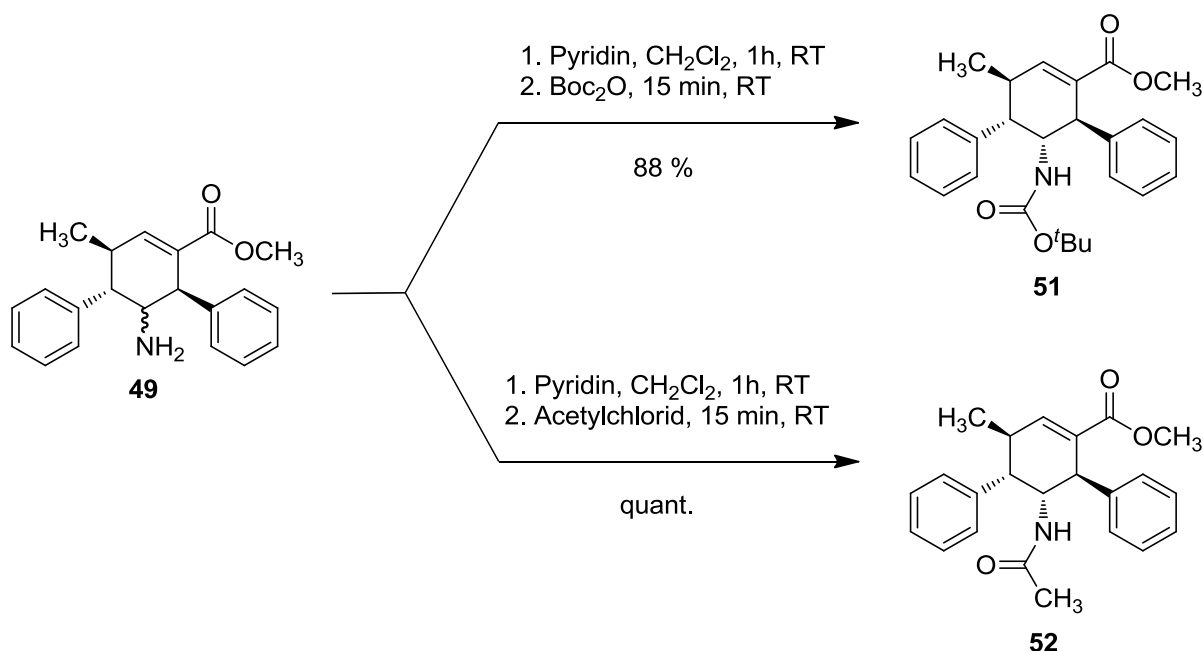
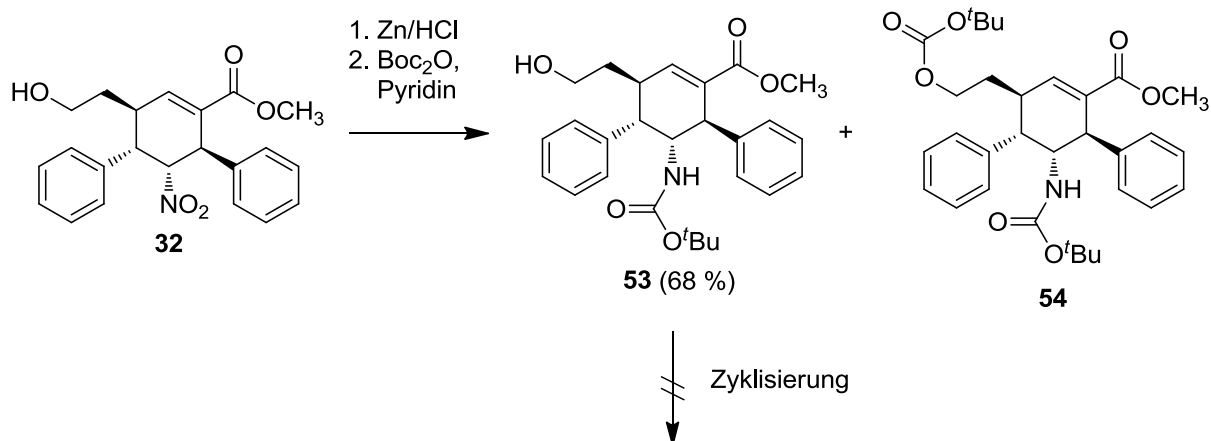
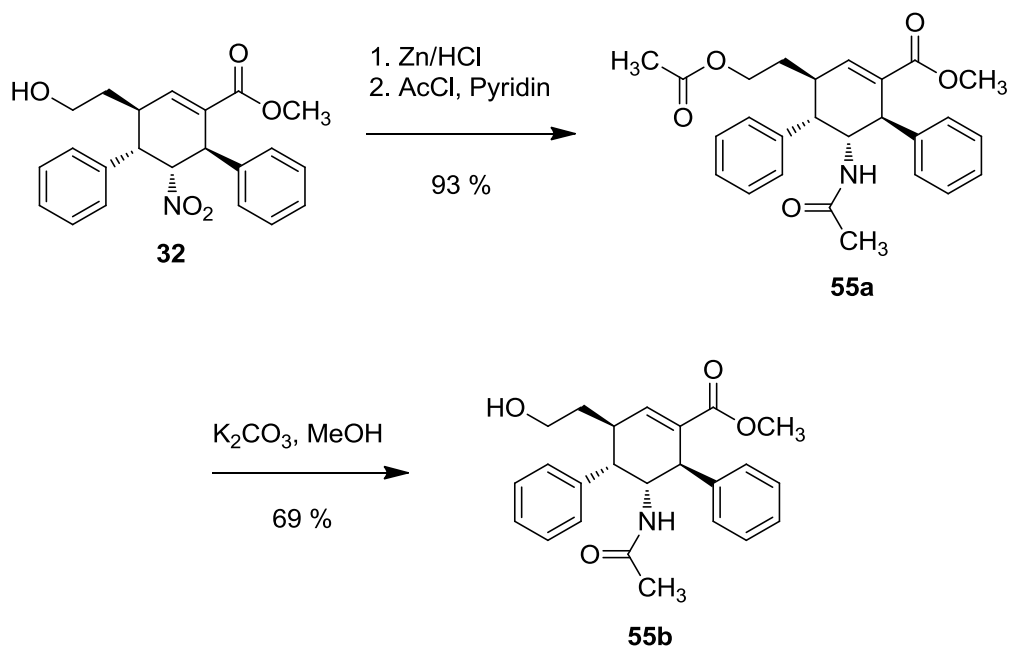


Abbildung 41: Schützung des Amins am Modellsystem

Die am Modellsystem erarbeitete Methode wurde nun zur Reduktion und Schützung des Originalsystems **32** (aliphatischer Alkohol in der Seitenkette) verwendet (Abbildung 42a). Das einfach Boc-geschützte Amin **53** wurde im Verhältnis 4:1 zum doppelt Boc-geschützten Produkt **54** dargestellt und das Nebenprodukt **54** chromatographisch abgetrennt. **53** wurde ebenfalls ohne Erfolg für Zyklisierungsversuche zum Oxadecalin eingesetzt.

Abbildung 42a: Reduktion der Nitrogruppe und Boc-Schätzung am Originalsystem **32**Abbildung 42b: Reduktion der Nitrogruppe und doppelte Acetyl-Schätzung am Originalsystem **32**

Da bei einer Acetyl-Schätzung von **32** nur eine geringe Selektivität erwartet wurde, wurde **32** direkt doppelt acetylgeschützt (**55a**) um durch selektive Spaltung des Esters mit Kaliumcarbonat in trockenem Methanol in situ eine Alkoxyspezies zu erzeugen. Auch hier konnte keine Zyklisierung erreicht werden, es wurde lediglich der Alkohol **55b** isoliert.

Die weitere Ausarbeitung der Oxa-Michael-Reaktion (siehe Zusammenfassung und Ausblick) wurde zugunsten von Arbeiten an der analogen Sulfa-Michael-Reaktion zurückgestellt.

3.3 Versuche zur Sulfa-Michael-Reaktion

3.3.1 Sulfa-Michael-Reaktion: Erste Thiadecalinsynthese

Nachdem sich in den Oxa-Michael-Reaktionen kein Erfolg einstellte, wurden Untersuchungen mit Schwefel als stärkerem Nukleophil begonnen. Das zu Projektbeginn erhaltene bromsubstituierte Kaskadenprodukt **5** wurde zunächst wie bereits beschrieben oxidiert ($\Rightarrow$ **56**) und verestert ($\Rightarrow$ **57**) und mit Kaliumthioacetat (**58**) in DMF umgesetzt. Die Umsetzung war nach zwei Stunden komplett und die diastereomeren Thioester (**59a/59b**) wurden in 87 % Ausbeute erhalten. Durch die Basizität des Kaliumthioacetats wurden zwei Diastereomere im Verhältnis 8.7:1 gebildet, die sich durch Säulenchromatographie trennen ließen (Abbildung 43).

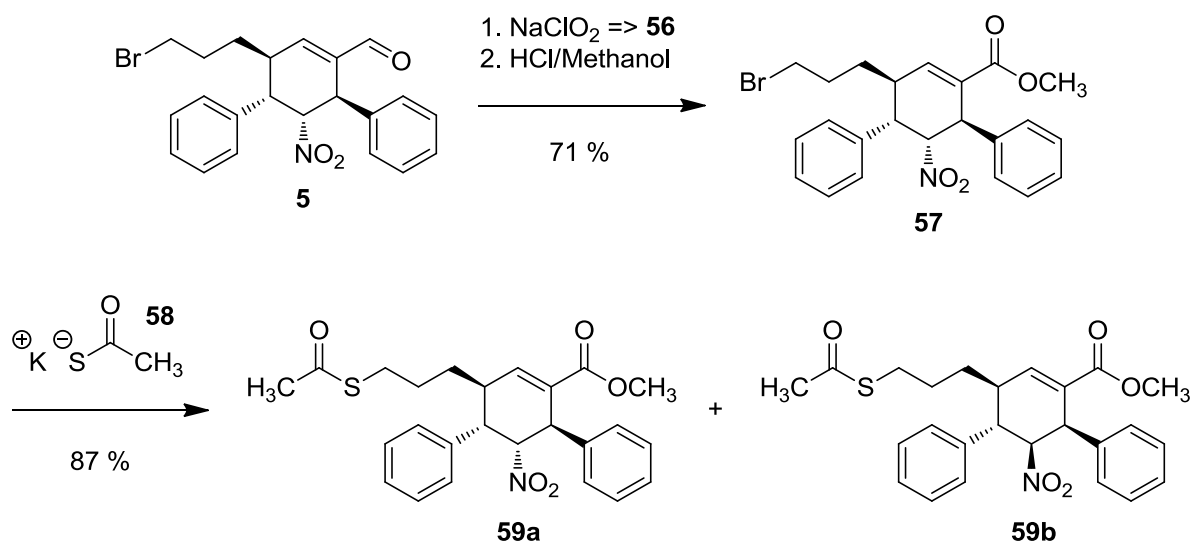


Abbildung 43: Einführung von Schwefel über eine Substitutionsreaktion

Das Hauptdiastereomer **59a** wurde im Anschluss mit Kaliumcarbonat in Methanol bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei sich bereits nach kurzer Zeit (30 min) viel farbloser, nadelförmiger Niederschlag bildete. Das Produkt konnte mit Anfärbereagenzien (z.B. Kaliumpermanganat) nur noch in hohen Konzentrationen angefärbt werden, was als erster Hinweis auf eine erfolgte Addition an die Doppelbindung gedeutet wurde. Nach Aufarbeitung und kurzer Säulenchromatographie wurde Thiadecalin **60** noch leicht verunreinigt erhalten (Abbildung 44).

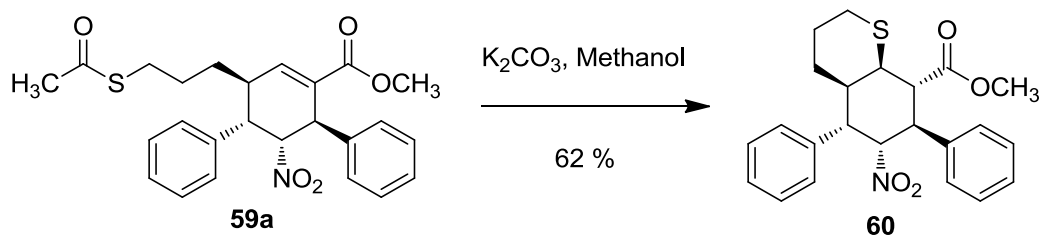


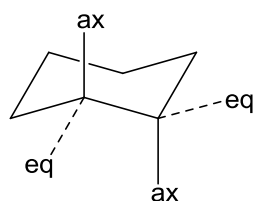
Abbildung 44: Thiadecalinsynthese

Die zur Aufreinigung durchgeführte Säulenchromatographie erwies sich aufgrund der hohen Verdünnung als ungeeignet, da das Produkt in den Fraktionen oft nicht nachgewiesen werden konnte. Zusätzlich scheint sich das Diastereomerenverhältnis zu verschlechtern. Aufgrund der geringen Löslichkeit konnte **60** jedoch durch Umkristallisation aufgereinigt werden. Hierfür wurde das nach Extraktion erhaltene Rohprodukt in einem Glasgefäß in einer geringen Menge Dichlormethan gelöst und in ein größeres mit Diethylether gefülltes Gefäß gestellt, das fest verschlossen wurde. Durch die über die Gasphase nach und nach stattfindende Vermischung der Lösemittel wurde selektiv ein Diastereomer in kurzen, farblosen Kristallnadeln (62 %) erhalten.

3.3.2 Sulfa-Michael-Reaktion: Struktur der Thiadecaline

Um die relative Konfiguration im Thiadecalinsystem zu erhalten, wurden zunächst die Edukte vor der Zyklisierung betrachtet. Durch Analyse der Kopplungskonstanten im 1H -NMR-Spektrum der abgebildeten Thioester **59a** und **59b** lässt sich auf die relative Konfiguration der Substituenten schließen.

Wie in der Literatur^[40] beschrieben, hängt die vicinale 3J -Kopplung wesentlich vom Molekülbau und Substituenteneinflüssen ab. Insbesondere der Torsionswinkel ermöglicht in zyklischen Verbindungen Rückschlüsse auf die Konfiguration. In der Sessel-Konformation des Cyclohexans unterscheidet man drei vicinale Kopplungen (Abbildung 45).



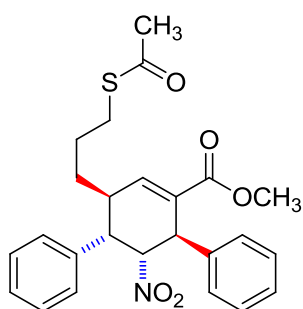
$$^3J_{\text{axax}} \sim 7 \dots 12 \text{ Hz (Winkel } 180^\circ)$$

$$^3J_{\text{axeq}} \sim 2 \dots 5 \text{ Hz (Winkel } 60^\circ)$$

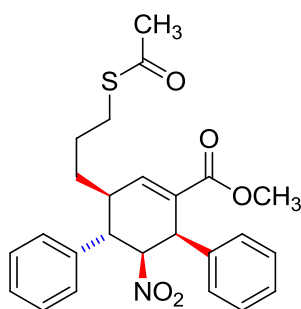
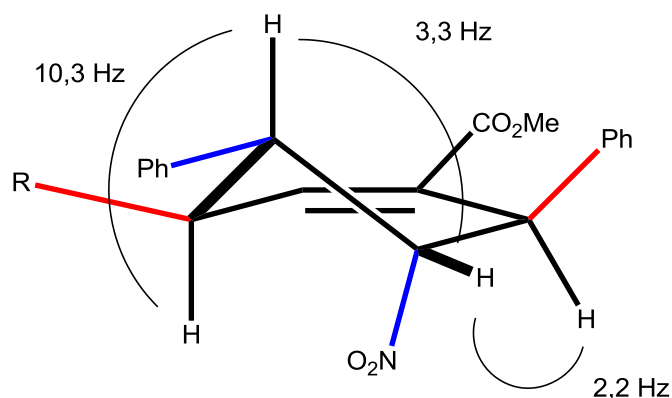
$$^3J_{\text{eqeq}} \sim 2 \dots 5 \text{ Hz (Winkel } 60^\circ)$$

Abbildung 45: Vicinale Kopplungskonstanten am Cyclohexan

Der in den Estern **59** vorliegende Cyclohexenring kann aufgrund seiner Doppelbindung keine richtige Sesselkonformation einnehmen, sondern lediglich eine verzerrte Konformation. Dies wurde von Matthias Hüttl in seiner Dissertation mittels Röntgenstrukturanalyse^[32] der Produkte der Tripelkaskade gezeigt. In Abbildung 46 sind die gemessenen Kopplungskonstanten den Konfigurationen der Diastereomere von **59a** und **59b** zugeordnet.



Hauptdiastereomer



Nebendiastereomer

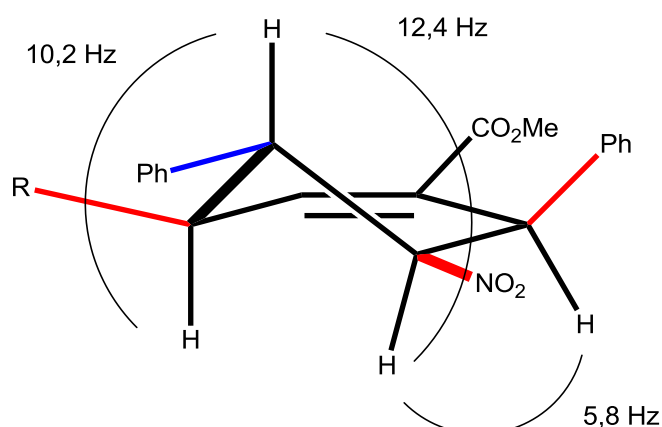


Abbildung 46: Konfigurationsanalyse über die Kopplungskonstanten im $^1\text{H-NMR}$

Durch Vergleich mit anderen Kaskadenprodukten wurde empirisch der gezeigte Zusammenhang zwischen Kopplungskonstante und relativer Konfiguration in den Kaskadenprodukten aufgestellt. Kopplungskonstanten axial/axial haben Werte, die

immer über 10 Hz liegen, während die Kopplungskonstanten equatorial/equatorial immer sehr klein sind. Axial/equatoriale Kopplungen liegen bei 3-6 Hz. Durch die Nitrogruppe als elektronegativen Substituenten kommt es zu einer weiteren Absenkung der benachbarten Kopplungen.

$^3J_{H_{ax} - H_{ax}}$	Winkel $\sim 180^\circ$	$> 10 \text{ Hz}$
$^3J_{H_{ax} - H_{eq}}$	Winkel $\sim 60-90^\circ$	$\sim 3-6 \text{ Hz}$
$^3J_{H_{eq} - H_{eq}}$	Winkel $< 60^\circ$	$< 3 \text{ Hz}$

Nach Durchführung der Michael-Reaktion kann das Decalingerüst die Sesselkonformation einnehmen und nach Analyse der Kopplungskonstanten kann auf die abgebildete Konfiguration geschlossen werden – es bildet sich ein cis-Thiadecalin (Abbildung 47).

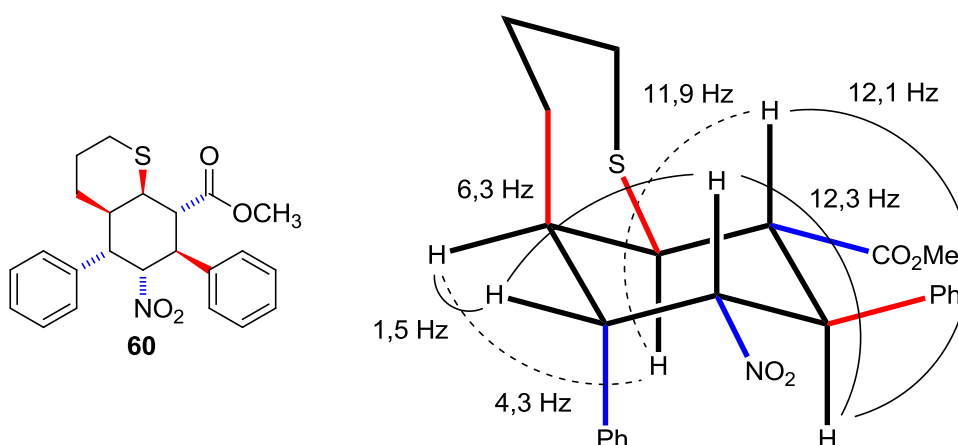


Abbildung 47: Ein cis-Thiadecalin

Während bei den Cyclohexenderivaten meist nur eine geringfügige Bevorzugung (max. $\sim 4:1$) eines Diastereomers bei Epimerisierung am Kohlenstoffatom der Nitrogruppe beobachtet werden konnte, zeigt sich im Thiadecalingerüst eine große Bevorzugung des Diastereomers, das die Nitrogruppe in äquatorialer Position enthält. Dies liegt vermutlich daran, dass im verzerrten Cyclohexenring die Ausrichtung der Substituenten nur pseudoaxial bzw. pseudoequatorial erfolgt und daher die 1,3-diaxialen Wechselwirkungen nicht so zum Tragen kommen wie in einem unverzerrten Sessel mit idealen Bindungswinkeln. Diese Beobachtung machte sich auch Hayashi in seiner organokatalytischen Synthese von (-) – Oseltamivir^[41]

zunutze, in der an einem ähnlichen System eine intermolekulare Sulfa-Michael-Reaktion genutzt wurde, um gezielt die Nitrogruppe am Ring zu epimerisieren.

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden mehrere Kristalle zur Röntgenstrukturanalyse abgegeben, die jedoch nicht vermessen werden konnten, da je nach Lösemittel nur kleinste Nadeln oder extrem dünne Plättchen erhalten wurden. Speziell für die Röntgenstrukturanalyse wurde Verbindung **61b** synthetisiert, die jedoch ebenfalls in dünnsten Nadeln kristallisierte (Abbildung 48).

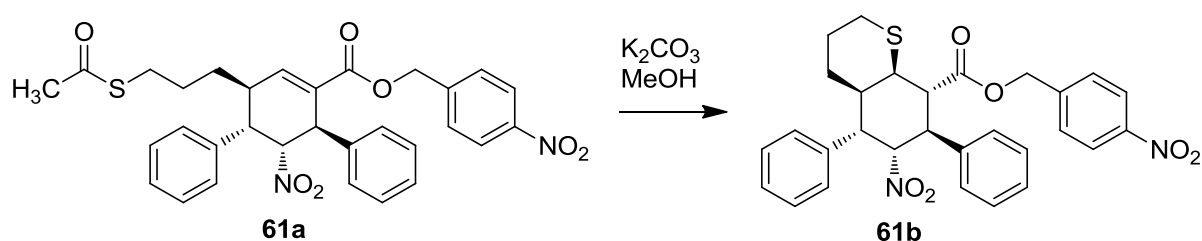


Abbildung 48: Nitrobenzylester für die Röntgenstrukturanalyse

Nico Erdmann, der das Decalinprojekt zum Ende meiner Arbeit übernommen hatte, konnte schließlich Kristalle eines chlorierten Derivats vermessen lassen, die die aus dem NMR abgeleitete cis-Konfiguration des Thiadecalins bestätigte.

3.3.3 Sulfa-Michael-Reaktion: Optimierung

In der bisher beschriebenen Reaktionssequenz stellt die Tripelkaskade den Flaschenhals der Synthese dar. Daher wurde auch hier versucht, den Thioester bereits über die Edukte ins Molekül einzubringen. 5-Brompentanal (**1**) wurde mit Kaliumthioacetat (**58**) zu **62** umgesetzt und der Tripelkaskade unterworfen (Abbildung 49). In der Reaktion mit p-Methoxynitrostyrol (**63**) wurde das Dominoprodukt **64** mit einem Diastereomerenverhältnis von 4:1 (Roh-NMR) und einem Enantiomerenüberschuss von $> 99\%$ gebildet. Isoliert wurde das Hauptdiastereomer in 43 % Ausbeute (diastereomerenrein).

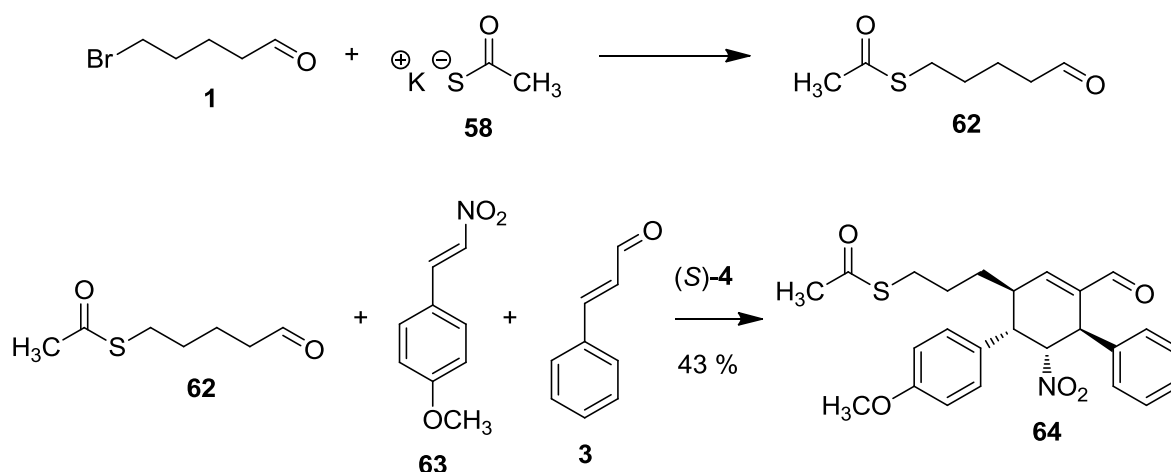


Abbildung 49: Optimierte Thiadecalinsynthese 1

Die Oxidation von **64** zur Carbonsäure **65** verlief problemlos. Der Versuch, in einem Reaktionsschritt die Säurefunktion zu verestern, gleichzeitig den Thioester zu spalten und durch anschließende Zugabe von Kaliumcarbonat das Thiadecalin zu synthetisieren scheiterte jedoch. Zwar wurde der Thioester in weniger als 15 Minuten mit HCl/Methanol gespalten, allerdings wurde während der drei bis vier Stunden dauernden Veresterung ($\Rightarrow$ **66**) in siedendem Methanol trotz Schutzgas vermutlich zum Teil oxidativ dimerisiert (**67**) (Abbildung 50) und die Reaktion hier abgebrochen.

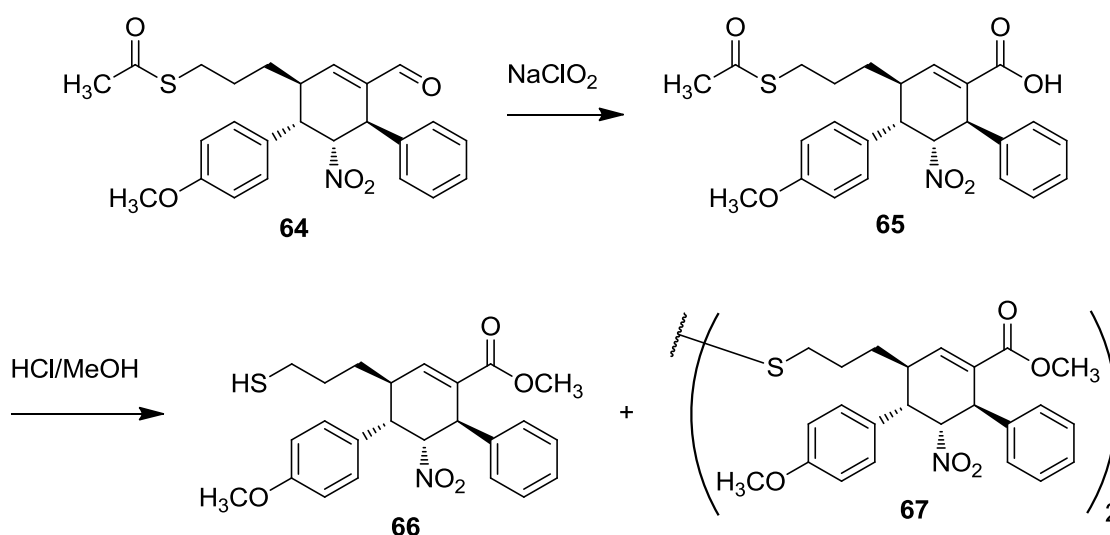


Abbildung 50: Optimierte Thiadecalinsynthese 2

In den weiteren Versuchen wurde **65** daher mit Dicyclohexylcarbodiimid/Methanol in Anwesenheit von Dimethylaminopyridin zum Methylester **68** umgesetzt (Abbildung 51). Die Sulfa-Michael-Reaktion wurde in einem Maßstab von zwei Gramm

durchgeführt, wodurch die relativen Verluste der Umkristallisation (bisher im Maßstab 0,1 Gramm) verringert werden konnten. Das Methoxythiadecalin **69** wurde nach Umkristallisation diastereomerenrein in einer Ausbeute von 91 % als watteähnliche, farblose Kristallnadeln erhalten.

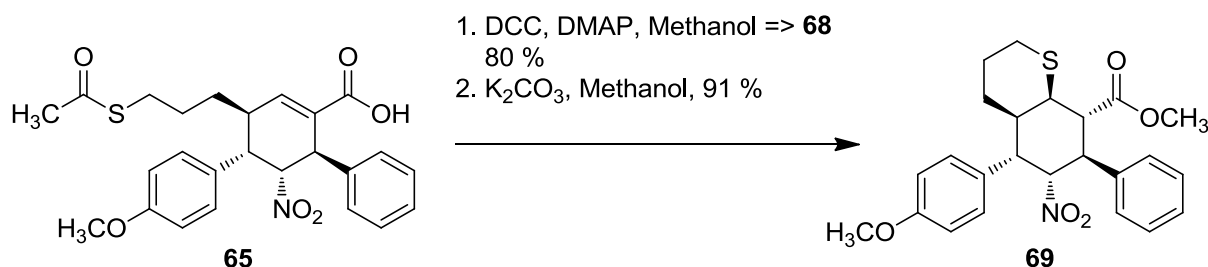


Abbildung 51: Optimierte Thiadecalinsynthese 3

3.3.4 Sulfa-Michael-Reaktion: Addition an das Enal

Um die Reaktionssequenz weiter zu verkürzen wurde die Michael-Reaktion ohne vorherige Oxidation und Veresterung direkt am Enal **64** getestet. Nachdem in vorherigen Untersuchungen in dieser Reaktion kein sauberes Produkt isoliert wurde, konnte nun mit den optimierten Aufreinigungs- und Umkristallisationsbedingungen **70** diastereomerenrein in 52 % Ausbeute erhalten werden (Abbildung 52a). In der Reaktion mit Kaliumcarbonat bildete sich neben dem Hauptdiastereomer auch noch ein Mindermengendiastereomer im Verhältnis 7.5:1 (Roh-NMR), das aber nicht auskristallisierte. Unter gleichen Reaktionsbedingungen wurde auch das Kaskadenprodukt ohne Methoxygruppe **71** zum Thiadecalin **72** (57 %) umgesetzt (*dr* 9:1 Roh-NMR) (Abbildung 52b).

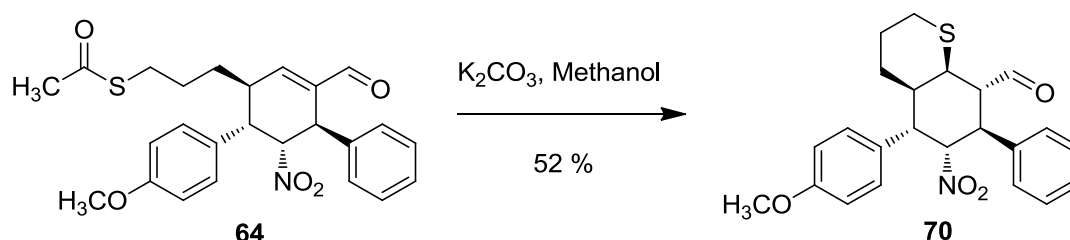
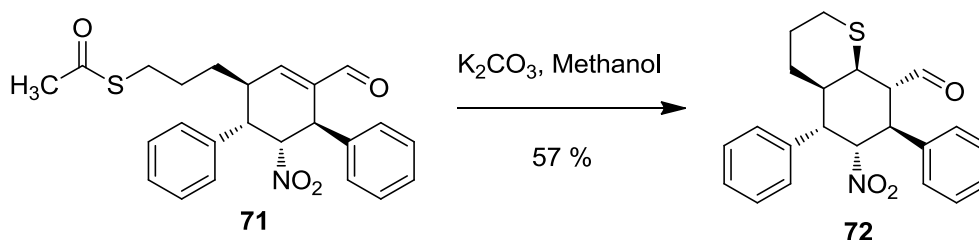


Abbildung 52a: Sulfa-Michael-Reaktion am Enal **64**

Abbildung 52b: Sulfa-Michael-Reaktion am Enal **71**

3.4 Versuche zur Aza-Michael-Reaktion

3.4.1 Eduktsynthese: Geschützer/Maskierter Stickstoff in der Tripelkaskade

Als Stickstoffquelle der geplanten Aza-Michael Reaktion wurde die Verwendung eines geschützten Amins oder Azids in der Kaskadenreaktion untersucht. 5-Aminopentanol (**73**) wurde nach bekannter Vorschrift Boc- ($\Rightarrow$ **74**) und TBS- ($\Rightarrow$ **75**) geschützt^[42] (Abbildung 53). Zusätzlich wurde der Stickstoff mit Natriumhydrid/Methyliodid ein zweites Mal geschützt^[43] ($\Rightarrow$ **76**) um kein Molekül mit ungeschützter Stickstoff-Wasserstoff-Bindung in der Kaskade einsetzen zu müssen und die Handhabung zu vereinfachen.

In der Folge wurde die TBS-Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid abgespalten und der entstandene Alkohol **77** mit Pyridiniumchlorochromat oxidiert. Der erhaltene Aldehyd **78** wurde in der Dominoreaktion eingesetzt und das entsprechende Kaskadenprodukt **79** diastereomerenrein in 45 % Ausbeute isoliert (*dr* Roh-NMR 4.1:1) (Abbildung 53).

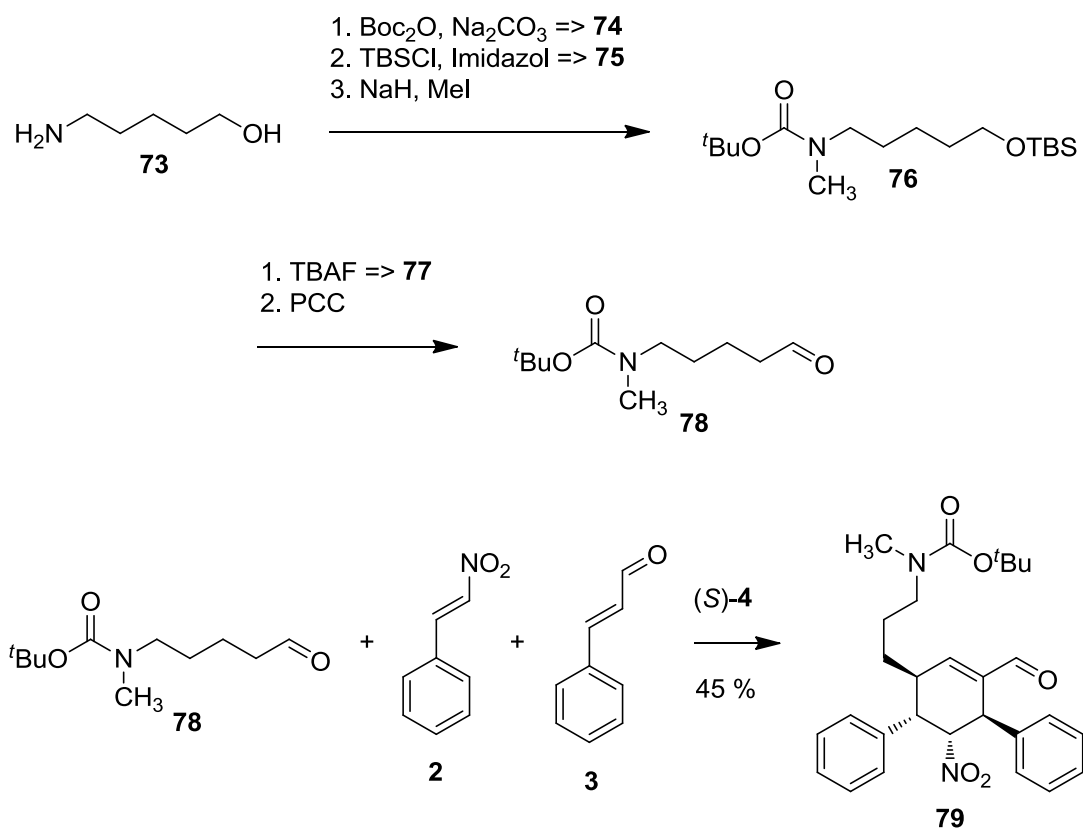


Abbildung 53: Eduktsynthese und Tripelkaskade für die Aza-Michael-Reaktion

In einem alternativen Ansatz wurde 5-Brompentanal (**1**) mit Natriumazid umgesetzt und der gewonnene Aldehyd **80** in der Tripelkaskade verwendet (Abbildung 54). Dabei konnte **81** als Hauptdiastereomer in 48 % Ausbeute isoliert werden. Das im Verhältnis 7.8:1 (Roh-NMR) gebildete Nebendiastereomer wurde chromatographisch abgetrennt.

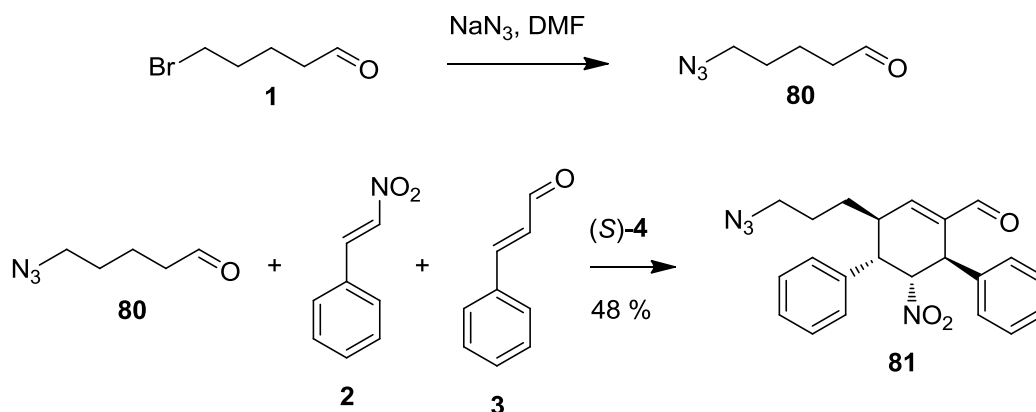


Abbildung 54: Eduktsynthese und Tripelkaskade mit Azid als Stickstoffquelle

Somit lagen zwei für die intramolekulare Aza-Michael-Reaktion geeignete Enale mit unterschiedlichen N-Funktionalitäten vor.

3.4.2 Eduktsynthese: Bromidsubstitution durch Stickstoffnukleophile

Wie bereits in den ersten Testreaktionen am Bromalkohol **8** gefunden, konnte auch am stabilen Ester **57** durch nukleophile Substitution des Bromids durch Natriumazid Stickstoff in das Molekül eingeführt werden (Abbildung 55). Durch die basischen Eigenschaften von Natriumazid kam es im Lauf der Reaktion allerdings zur Epimerisierung (*dr* 2.4:1) und die Diastereomere des Produkts **82** (78 %) wurden säulenchromatographisch getrennt. Der Versuch, die Reaktion durch Protonierung von Natriumazid mit konzentrierter Salzsäure im sauren Milieu durchzuführen, scheiterte.

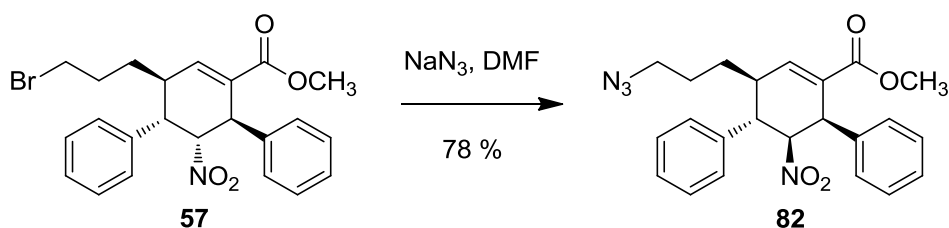
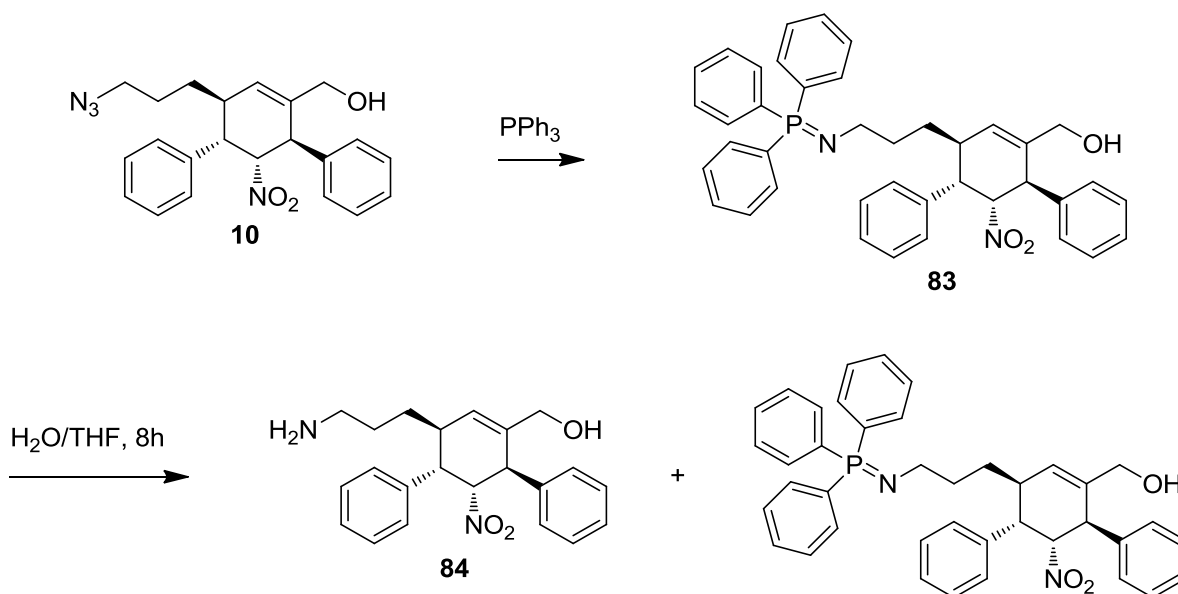


Abbildung 55: Substitution des Bromids durch Azid

Um die Reduktion des Azids zum primären Amin zu erreichen, wurde zunächst das zu **81/82** korrespondierende Modellsystem **10** (erhalten in den ersten Testreaktionen) testweise mit Triphenylphosphin in einer Staudinger Reduktion^[44] umgesetzt (Abbildung 56). Das Phosphoimin **83** bildete sich bereits bei Raumtemperatur. Die Hydrolyse des Phosphoimins in einer siedenden THF/Wassermischung wurde nach acht Stunden Reaktionszeit unvollständig abgebrochen und aufgearbeitet. Die Basizität des bereits hydrolysierten Amins **84** führte zudem zu einer Selbstepimerisierung, die aber aufgrund der im späteren Decalinsystem bevorzugten Konfiguration keine Rolle spielen dürfte.

Abbildung 56: Staudinger Reduktion am Testsystem **10**

Eine weitere Möglichkeit, Stickstoff ins Molekül einzuführen, stellt die Substitution des Bromids im Molekül **5** mit Nitrit dar (Abbildung 57). Um den Anteil des über Stickstoff gebundenen Nitrits zu erhöhen wurde Silbernitrit als weiche Lewisäure in den Testreaktionen verwendet.

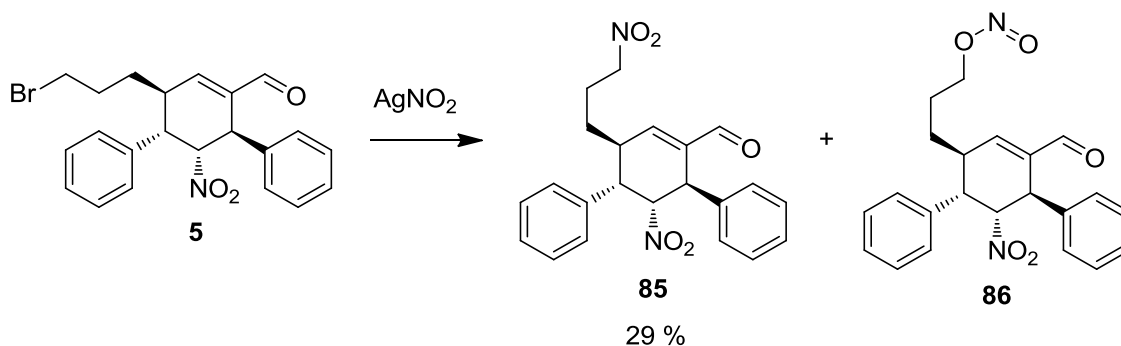


Abbildung 57: Nitrit als Stickstoffquelle für die Aza-Michael-Reaktion

Trotz Verwendung von Silbernitrit konnte neben dem erwünschten Produkt **85** auch über den Sauerstoff gebundenes Nitrit (**86**) beobachtet werden. Das Substitutionsmuster von **85** ermöglicht eine spätere Reduktion der Nitrogruppe zum Amin, die aber nicht getestet wurde.

Die weitere Ausarbeitung (siehe Zusammenfassung und Ausblick) der Aza-Michael-Reaktion wurde zugunsten der Untersuchungen der Sulfa-Michael-Reaktion zurückgestellt.

3.5 Nebenprojekt 1: Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Da der in den Tripelkaskaden verwendete Katalysator **4** durch die beiden Phenylreste sehr sperrig ist und es fraglich scheint, ob der Katalysator noch mit der Aldehydfunktion des Kaskadenprodukts kondensieren kann, wurde eine Homologisierung des Enals **34** getestet. Diese Verlängerung durch das käufliche Ylid **87** sollte den für den Katalysator notwendigen Platz schaffen und dadurch eine Iminium-Aktivierung ermöglichen, um doch noch eine Oxa-Michael-Reaktion durchführen zu können (Abbildung 58a).

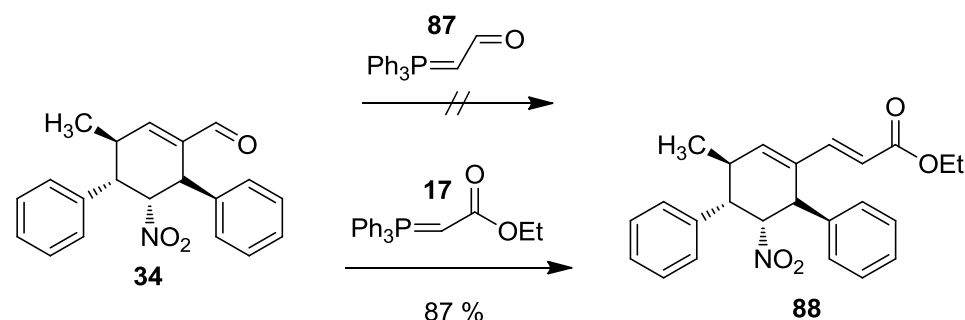


Abbildung 58a: Wittig-Reaktion von **34** mit dem stabilen Ylid **17**

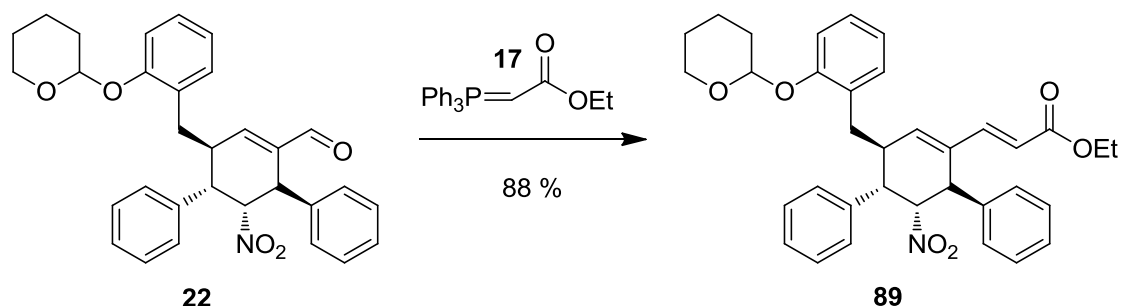


Abbildung 58b: Wittig-Reaktion des stabilen Ylids **17** am sterisch anspruchsvollen Substrat **22**

In den Testversuchen mit **87** und **34** konnte kein Produkt gefunden werden, jedoch konnte durch Verwendung des entsprechenden Ethylesterderivats **17** der homologe Ester **88** in 87 % Ausbeute erhalten werden. Die Wittig-Reaktion funktionierte ebenfalls am sterisch gehinderten Edukt **22** (Abbildung 58b). Dies führte zur Idee, das entstandene Dien in einer Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf einzusetzen. Bereits Matthias Hüttel hatte in seiner Dissertation eine Lewis-Säure-vermittelte Diels-Alder Reaktion beschrieben^[32], indem er am terminalen Ende der gesättigten Aldehydkomponente in der Kaskadenreaktion ein Dien in das Molekül **90**

einführte (Abbildung 59). Durch Zugabe von Dimethylaluminiumchlorid führte die Diels-Alder Reaktion zu **91**.

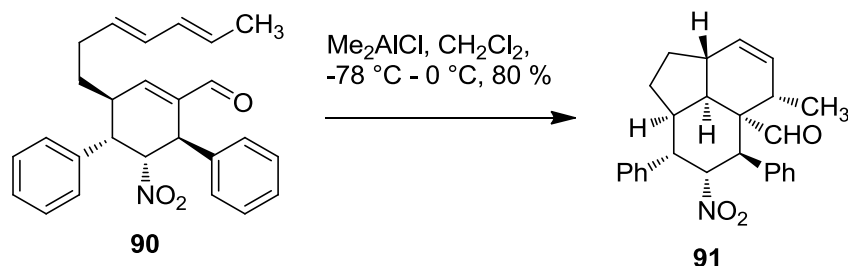


Abbildung 59: Arbeiten von Matthias Hüttl – Intramolekulare Diels-Alder-Reaktion

Um ein Molekül vom Typ **88** oder **89** mit einer zusätzlichen Doppelbindung im passenden Abstand für eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf zu erhalten, wurde ausgehend von Cyclohexen (**92**) nach Ozonolyse in Methanol/Dichlormethan durch Zugabe von Toluolsulfonsäure der monoacetalisierte Aldehyd **93** dargestellt, der durch Wittig-Reaktion zum acetalisierten Heptenal **94** umgesetzt wurde. Die Spaltung des Acetals führte zu Aldehyd **95**, der unter Standardreaktionsbedingungen in der Tripelkaskade eingesetzt wurde. Das erwünschte Kaskadenprodukt **96** wurde in 43 % Ausbeute diastereomerenrein isoliert (*dr* Roh-NMR 4:1) (Abbildung 60).

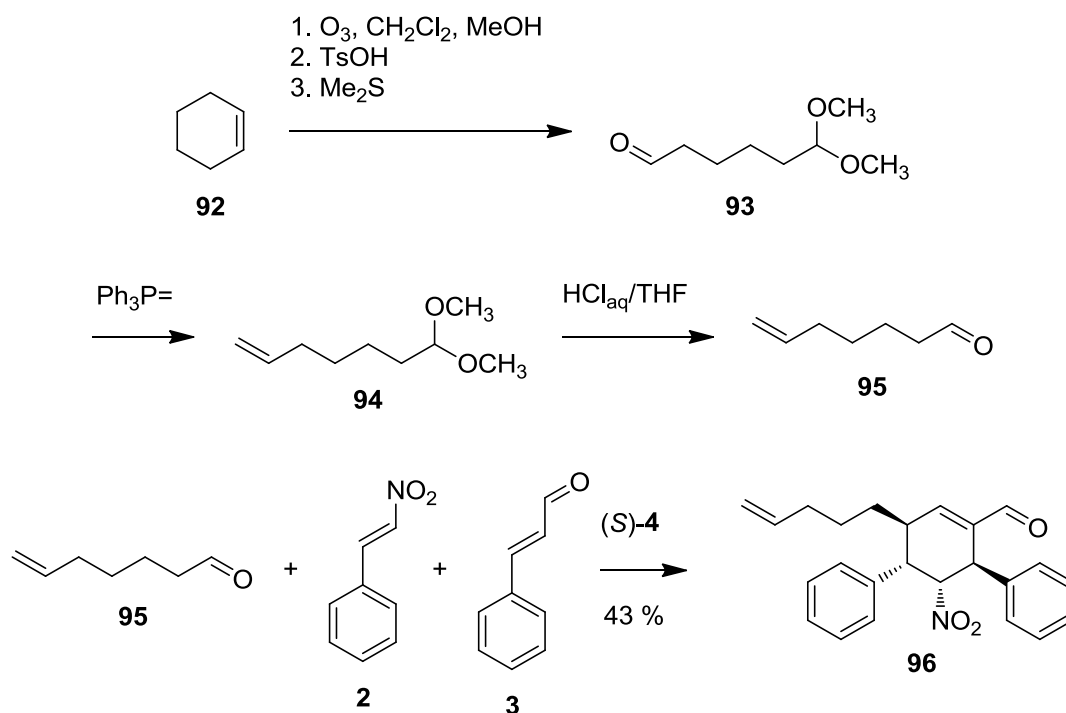


Abbildung 60: Eduktsynthese für Diel-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf

Die weitere Fortführung des Projekts wurde im Rahmen einer Bachelorarbeit^[45] an Tobias Haven vergeben, der diese Arbeit im Arbeitskreis von Herrn Professor Enders unter meiner Betreuung durchgeführt hat. Die Durchführung der geplanten intramolekularen Diels-Alder-Reaktion in Toluol bei hohem Druck und Temperatur ergab einen kristallinen Feststoff in schlechter Ausbeute. In der NMR-Analyse zeigte sich, dass die Doppelbindungssignale im Proton-NMR zugunsten von aliphatischen Signalen verschwunden waren und dass im ¹³C-NMR die korrekte Anzahl an CH und CH₂-Kohlenstoffatomen vorhanden waren. Die Überlagerung der Signale im NMR ermöglichte jedoch letztendlich keine sichere Zuordnung zum erwünschten Produkt.

3.6 Nebenprojekt 2: Organokatalytische α -Funktionalisierung mit bifunktionellen Katalysatoren

Als Nebenprojekt wurde die Kombination von zwei katalytisch aktiven Funktionalitäten in einem Molekül untersucht. Die Idee basiert auf der Beobachtung, dass Organokatalysatoren, die im Übergangszustand kovalent an das Substrat gebunden sind, oft besonders gute Stereoinduktionen aufweisen. Ein Katalysator, der sowohl das Nukleophil als auch das Elektrophil im Übergangszustand kovalent binden kann, sollte demnach sehr hohe Induktionen ermöglichen. In diesem Sinn wurde die Kombination aus einem sekundären Amin, das mit Carbonylsubstraten zu einem nukleophilen Enamin tautomerisieren kann und einem Thioether als Überträger des Elektrophils untersucht. So reagiert zum Beispiel elementares Brom bereits bei - 40 °C mit Dimethylsulfid^[46] oder Thiophen mit Benzyljodid^[47] bei Raumtemperatur zu den entsprechenden Salzen **97** bzw. **98**, die für Bromierungen oder Alkylierungen eingesetzt werden können (Abbildung 61).

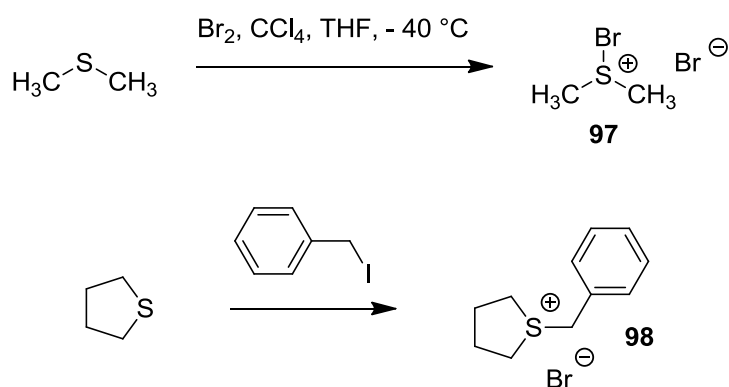


Abbildung 61: Alkylierung am Schwefel – Addukte von Dimethylsulfid und Thiophen

Auch in der Natur wird ein alkyliertes Schwefel-Kation z.B. S-Methyladenosylmethionin (**99**) für Methylierungen^[48] verwendet (Abbildung 62).

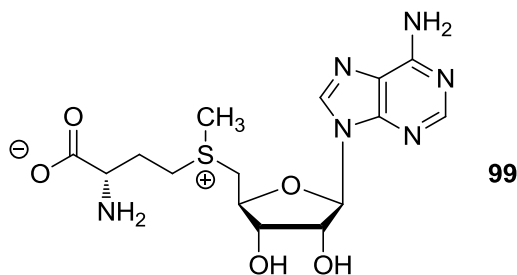


Abbildung 62: Adenosylmethionin als Methylgruppenüberträger in der Natur

Ein bifunktionaler Katalysator könnte wie in Abbildung 63 gezeigt aussehen; zusätzlich zum sekundären Amin, z.B. Prolin, könnte in der Seitenkette an günstiger Position ein Thioether (**100**)/(**101**) verwendet oder ein alkyliertes „Schwefel-Kation“ durch Koordination z.B. an das Carboxylat (**102**) gebunden werden. Die Stereoinformation des Prolinmoleküls könnte die selektive Übertragung des Elektrophils von nur einer Seite der Enamindoppelbindung ermöglichen.

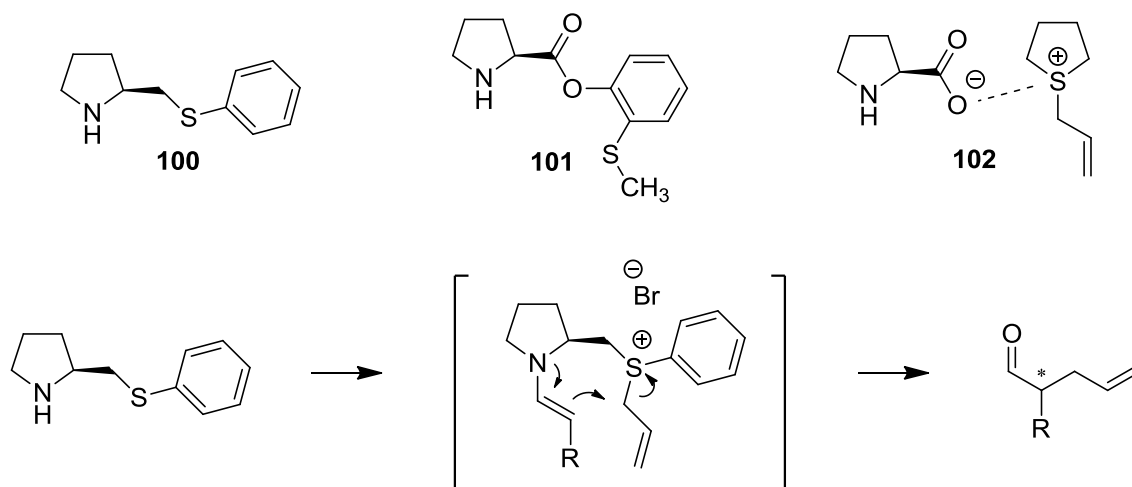


Abbildung 63: Katalysatorvarianten und möglicher Mechanismus

Voraussetzung für das Funktionieren dieses Konzepts ist die bevorzugte Reaktion des Elektrophils mit dem Thioether, wobei allerdings ein weiteres Stereozentrum entsteht.

Da im ersten abgebildeten Fall (**100**) die Gefahr einer Selbstalkylierung des Katalysators über einen fünfgliedrigen Übergangszustand besteht, wurde zuerst die Synthese von **101** getestet. **101** konnte problemlos ausgehend von Aminophenol **103**

dargestellt werden. Nach Diazotierung und Reaktion mit Kaliummethylxanthat^[49] wurde **104** erhalten, das nach Reduktion ($\Rightarrow$ **105**), selektiver Methylierung des Schwefels^[50] ($\Rightarrow$ **106**), durch Veresterung ($\Rightarrow$ **108**) mit Boc geschütztem Prolin (**107**) und TFA-Spaltung der Schutzgruppe in das Trifluoressigsäuresalz des erwünschten Katalysators **101** überführt wurde (Abbildung 64).

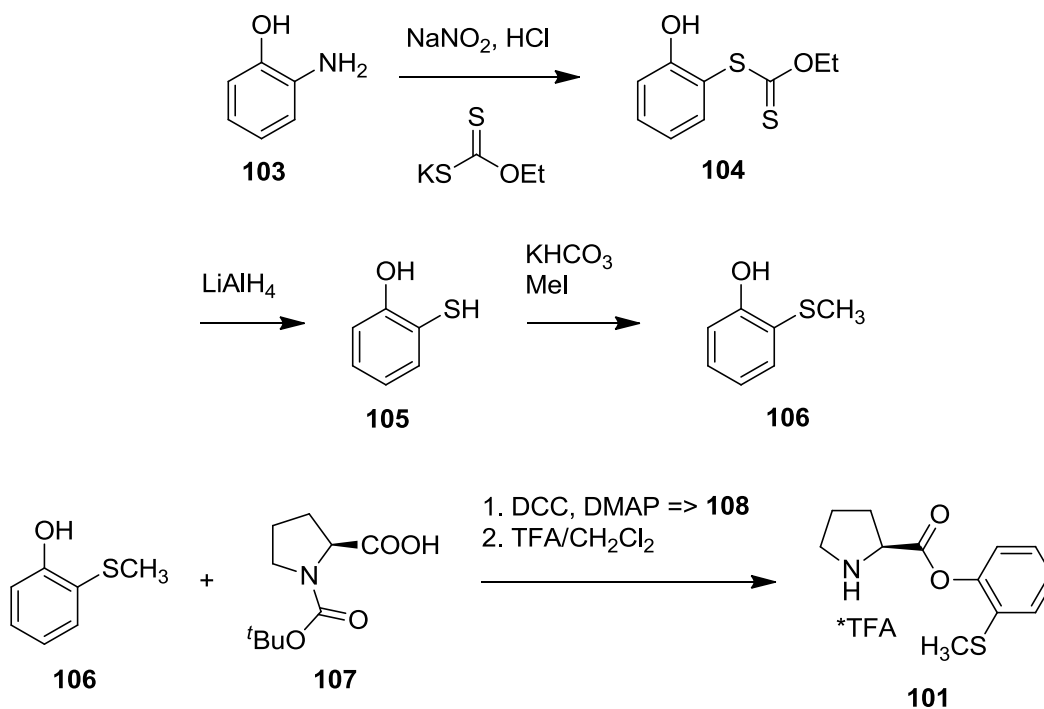


Abbildung 64: Synthese des aromatischen Thioethers **101**

Erste Testreaktionen des „Wunderkatalysators“ mit Methyljodid als Elektrophil und Phenylacetaldehyd verliefen negativ. Isoliert werden konnte nur Aldolkondensationsprodukt, vermutlich ist ein aromatischer Thioether nicht nukleophil genug für die erwünschte Alkylierung. In zukünftigen Versuchen sollte daher ein aliphatischer Thioether verwendet werden und die Alkylierungsbedingungen am Schwefel, unabhängig von der Funktion des sekundären Amins, vorab geklärt werden.

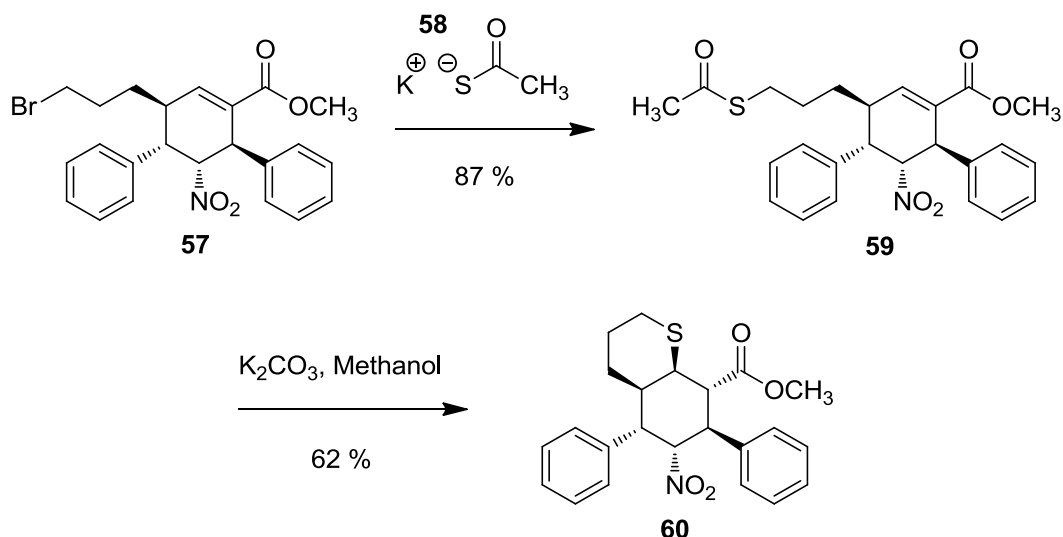
4.0 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnte eine Erweiterung der Tripelkaskade um eine intramolekulare Sulfa-Michael-Reaktion erarbeitet werden. Das spätere Nukleophil wurde in geschützter Form in das Molekül eingeführt und durch Abspaltung der Schutzgruppe für die Michael-Addition an den α,β -ungesättigten Ester freigesetzt. Der entstandene Bicyclus ist ein cis-Thiadecalin, in dem die epimerisierbaren Substituenten eine equatoriale Position einnehmen. Die in den Untersuchungen am stabileren Ester gewonnenen Erkenntnisse konnten schließlich für die Sulfa-Michael-Reaktion am Enal eingesetzt werden. Die Thiadecaline wurden diastereomerenrein isoliert und entstanden in Enantiomerenüberschüssen von $> 99\%$. In der Reaktionssequenz aus Kaskade und Sulfa-Michael-Reaktion entstanden vier neue Bindungen und sechs Stereozentren.

Die Untersuchungen zur vergleichbaren Oxa- bzw. Aza-Michael-Reaktion konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht umfassend abgeschlossen werden. Für diese Untersuchungen wurde der in der Kaskadenreaktion erhaltene Aldehyd aus Stabilitätsgründen zum α,β -ungesättigten Ester umgesetzt und zusätzlich die Nitrogruppe zum Amin reduziert und geschützt. Dadurch eröffnet sich die Möglichkeit, weitere interessante Derivatisierungen, z.B. die Synthese von γ -Aminosäuren und deren Lactamen in Angriff zu nehmen.

4.1 Sulfa-Michael-Reaktion

Die erste erfolgreiche Synthese des Thiadecalinsystems gelang durch die Einführung des Schwefels über eine nukleophile Substitution am veresterten Produkt der Tripelkaskade **57** mit Kaliumthioacetat (**58**). Durch die nachfolgende Spaltung des Thioesters mit Kaliumcarbonat/Methanol bildete sich das cis-Thiadecalin **60** in guten Ausbeuten (bis 62 %) als feinste, watteartige, farblose Kristallnadeln (Abbildung 65).

Abbildung 65: Erste Route zum Thiadecalin **60**

Durch die basischen Bedingungen der Zyklisierung kam es in geringem Umfang zur Epimerisierung am Kohlenstoffatom der Nitrogruppe, wobei das Diastereomer, das die Nitrogruppe in equatorialer Position enthält, stark bevorzugt gebildet wurde. Durch optimierte Aufarbeitungs- und Umkristallisationsbedingungen konnte selektiv ein Diastereomer auskristallisiert werden. In größerem Maßstab konnten Ausbeuten bis 91 % erzielt werden. Die geringe Löslichkeit des Produktes ermöglichte allerdings keine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses durch HPLC-Messungen. Da aber nach der Kaskadenreaktion ein ee von über 99 % gemessen wurde und es unwahrscheinlich ist, dass in der nachfolgenden Michael-Addition alle vier bis dahin vorhandenen Stereozentren epimerisiert wurden, kann davon ausgegangen werden, dass der Enantiomerenüberschuss erhalten bleibt.

Die Optimierung der Reaktionssequenz führte dazu, dass die Sulfa-Michael-Addition letztendlich auch mit den instabileren Enal-Kaskadenprodukten **64** und **71** durchgeführt werden konnte (Abbildung 66). Um die Syntheseroute zu verkürzen und zu vereinfachen wurde das Nukleophil bereits in die Edukte der Tripelkaskade inkorporiert. Die so zugänglichen Formylthiadecaline (**70/72**) wurden im Vergleich zur Zyklisierung am Ester in geringeren Ausbeuten isoliert, auch hier kristallisierte nur ein Diastereomer aus.

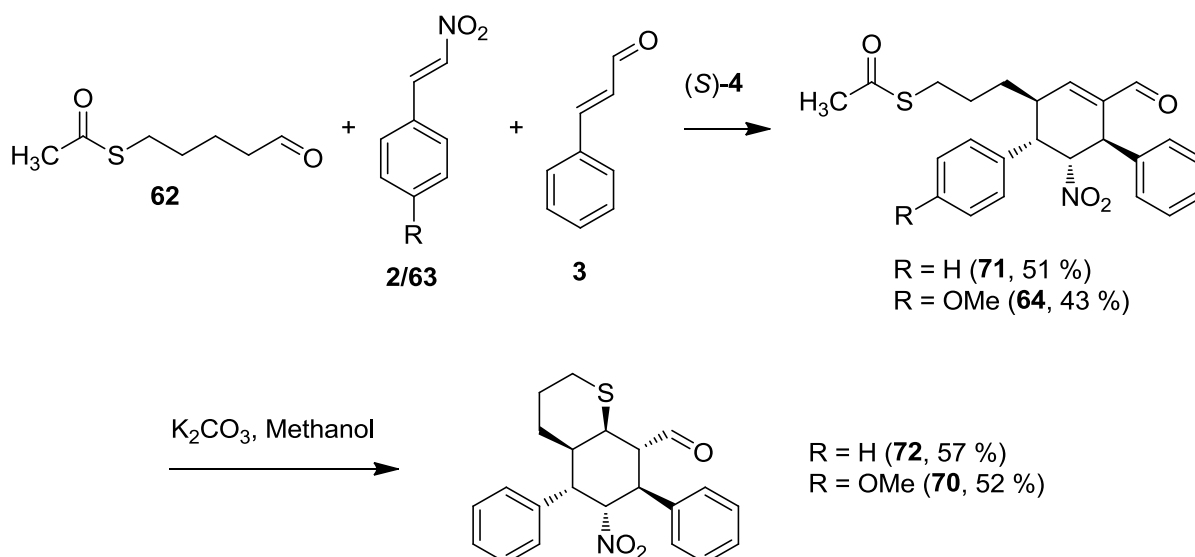


Abbildung 66: Thiadecalinsynthese am Enal

4.2 Oxa-Michael-Reaktion

In den Untersuchungen zur analogen Oxa-Michael-Reaktion wurde die basenvermittelte 1,4-Addition von aromatischen und aliphatischen Alkoholen an die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Aldehyds oder Esters betrachtet. In keinem Fall konnte auch nur in Spuren das erwünschte Oxadecalinsystem beobachtet werden. Auch der Einsatz von Lewis-Säuren zur Aktivierung der Carbonylfunktion brachte keinen Erfolg. Vermutlich liegt das (nicht beobachtete) Gleichgewicht einer möglichen Oxa-Michael-Reaktion komplett auf der Seite der Edukte. Der einzig vorstellbare Grund liegt in der drastischen Zunahme der Ringspannung im Decalingerüst. Während in der Literatur nur sehr wenige Beispiele für Oxa-Michael-Reaktionen an Enale beschrieben sind (siehe 2.0 Aufgabenstellung), sollte insbesondere die intramolekulare Oxa-Michael-Addition an unverzweigte α,β -ungesättigte Ester schnell und irreversibel verlaufen. Eine Literaturrecherche zum Substitutionsmuster zeigt allerdings deutlich weniger Beispiele bei Alkylsubstitution an der Doppelbindung. Es finden sich keine Beispiele für eine Oxa-Michael-Reaktion an eine dreifach substituierte Doppelbindung, bei der zudem noch zwei der Substituenten über einen Ring verbunden sind.

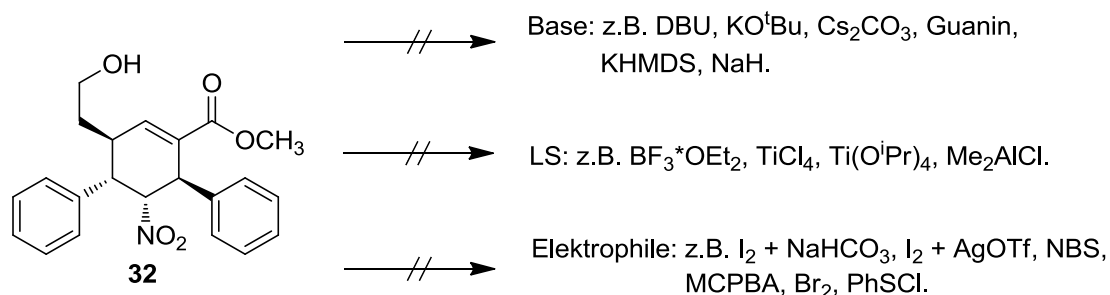


Abbildung 67: Versuche zur Oxa-Michael-Reaktion

In einem weiteren Versuch, das Oxadecalinprodukt zu erhalten, wurde versucht die Doppelbindung mit Elektrophilen anzugreifen, um die Ringspannung des gebildeten dreigliedrigen Rings als Triebkraft für die Oxadecalinbildung zu nutzen. Wie bereits von Matthias Hüttl beobachtet, erweist sich die Doppelbindung als sehr inert, es erfolgt keine Transferhydrierung mit dem Hantzsch-Ester, keine Reaktion mit Pd/H₂ oder LiAlH₄. In meinen Untersuchungen konnte lediglich durch den dirigierenden Effekt am allylischen Alkohol **34** in geringem Umfang die Epoxidierung der Doppelbindung erreicht werden, mit Elektrophilen erfolgte am Ester **32** keine Reaktion zum gewünschten Produkt.

Noch nicht umfänglich getestet wurde die Möglichkeit, das hypothetisch gebildete Enolat der Oxa-Michael-Addition mit einem Elektrophil abzufangen um das Gleichgewicht der 1,4-Addition in Richtung des gewünschten Produkts zu verschieben. Erste Testreaktionen mit Hexachlorocyclohexa-2,4-dienon (**109**) und Pyrrolidiniumtosylat (**110**) brachten kein Ergebnis (Abbildung 68).

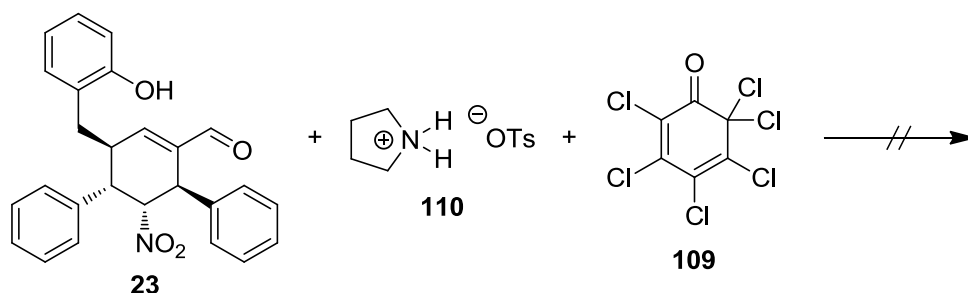


Abbildung 68: Abfangreaktion mit einem Elektrophil

Ebenfalls noch nicht abgeschlossen sind die Versuche, analog den Arbeiten von *Evans et al.*^[51] am Alkohol **111** durch Reaktion mit Benzaldehyd zum Oxadecalin zu gelangen oder analog einer neueren Variante von *Falk et al.*^[52] mit einem

bifunktionellen Katalysator über eine Boronsäure zum Erfolg zu kommen (Abbildung 69).

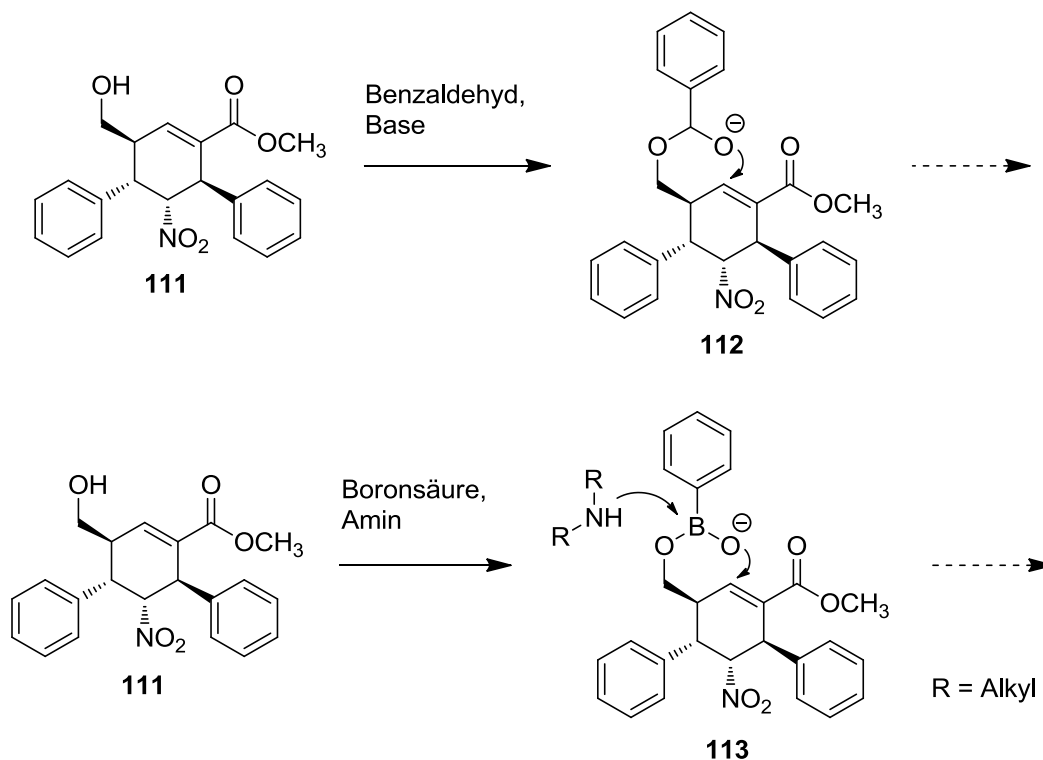


Abbildung 69: Mögliche Oxa-Michael-Reaktionen analog zu Arbeiten von *Evans et al.* und *Falk et al.*

Im zweiten Fall koordiniert der Katalysator über ein Amin an die Boronsäure und verstärkt so das Nukleophil, während die Carbonylkomponente durch den Thioharnstoffteil des Katalysators aktiviert wird (Abbildung 70).

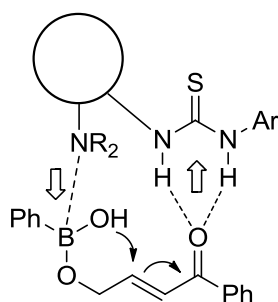


Abbildung 70: Katalysatorkomplex für die Oxa-Michael-Reaktion nach *Falk et al.*

Die weitere Ausarbeitung wurde zugunsten der Untersuchungen der Sulfa-Michael-Addition zurückgestellt

Im Rahmen dieser Arbeit konnten verschiedene Möglichkeiten untersucht werden. Stickstoff als späteres Nukleophil in das Kaskadenprodukt zu integrieren. So konnte Stickstoff zum Einen maskiert als Azid, als auch andererseits in geschützter Form als Carbamat über die Edukte eingeführt werden (Abbildung 71).

80 + **2** + **3** $\xrightarrow{(S)\text{-}4}$ **81** (48 %)

R = N₃

78 + **2** + **3** $\xrightarrow{(S)\text{-}4}$ **79** (45 %)

R = NMeBoc

Analog zum Versuch mit Schwefel lässt sich auch in diesem Fall Bromid nukleophil durch Natriumazid am Ester **57** oder mit Silbernitrit an Enal **5** substituieren (Abbildung 72). Sowohl das auf diese Weise eingeführte Azid, als auch die neue Nitrogruppe sollten durch Pd/H₂ selektiv reduzierbar sein, da die schon vorhandene Nitrogruppe vermutlich aus sterischen Gründen unter diesen Bedingungen inert bleibt.

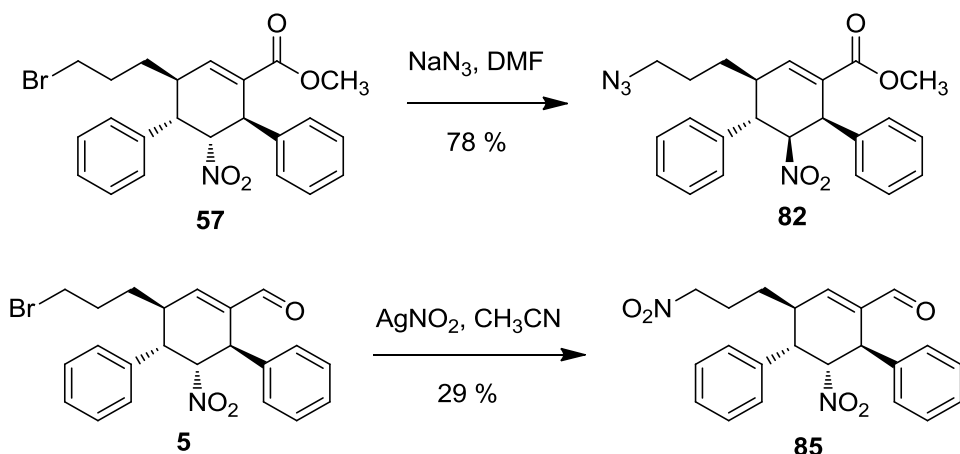


Abbildung 72: Eduktsynthese für die Aza-Michael-Reaktion

Die weitere Umsetzung der so erhaltenen Produkte wurde zugunsten der Ausarbeitung der Sulfa-Michael-Reaktion zurückgestellt.

Abgesehen von den bisher gezeigten Möglichkeiten, besteht noch die Möglichkeit den Alkohol **111** mit einem Isocyanat umzusetzen. Je nach Rest am Isocyanat entstehen unterschiedlich reaktive Carbamate (Abbildung 73).

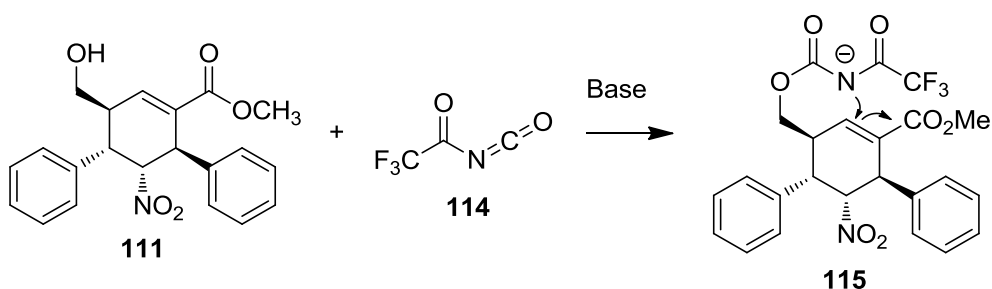


Abbildung 73: Mögliche Reaktion mit Isocyanaten

Bei Verwendung von Phenylisocyanat ist das entstehende Carbamat noch relativ elektronenreich und nukleophil, dafür besteht die Gefahr, das acylierte Edukt in Polymerisationsreaktionen mit weiterem Phenylisocyanat zu verlieren. Im Fall der Verwendung von Trifluoracetylisocyanat (**114**) ist das gebildete Carbamat weniger nukleophil und polymerisationsgefährdet, dafür lässt sich die Trifluoracetatgruppe vermutlich bereits mit Kieselgel leicht abspalten. Der Vorteil bei beiden Varianten ist die *in situ* Bildung des Carbamatanions, das womöglich schon vor der Reprotonierung als Nukleophil in einer Michael-Addition fungieren kann. Die unter basischen Bedingungen stattfindende Epimerisierung ist zwar für die Analyse

während der Reaktion störend, sollte aber aufgrund der bevorzugten Konfiguration im Endprodukt keine Rolle spielen.

4.4 Derivatisierung der Kaskadenprodukte

Im Rahmen der Untersuchungen für die Michael-Addition wurden als Derivatisierung die Reduktion und Schützung der Nitrogruppe durchgeführt, um die Analyse der Reaktionsprodukte zu vereinfachen. Die Reduktion bedingt die Verwendung des stabilen Esterderivats, da der aus der Kaskade isolierte Aldehyd zu empfindlich ist. Die selektive Reduktion der Nitrogruppe gelang mit Zinkstaub/HCl, während bei Verwendung von Nickelboriden zusätzlich die Doppelbindung mitreduziert wurde. Die entsprechenden Amine wurden in schlechten Diastereomerenverhältnissen (~ 3:1) isoliert, konnten aber durch Epimerisierung mit Pyridin zu Gunsten eines Diastereomers (8.5:1) angereichert und direkt Boc- bzw. acetylgeschützt werden (Abbildung 74).

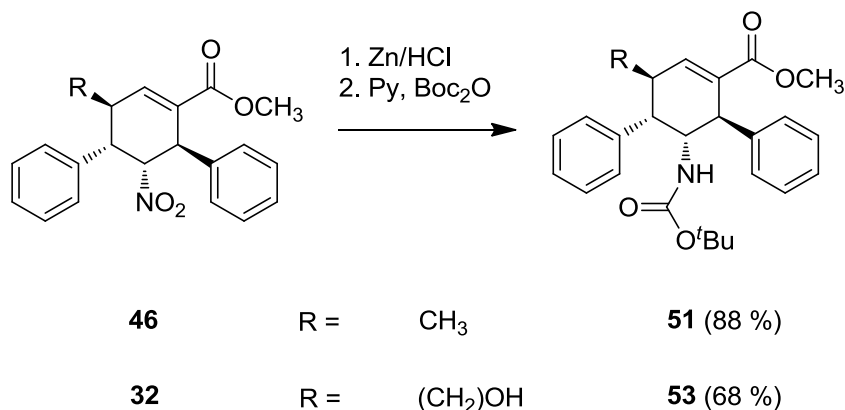
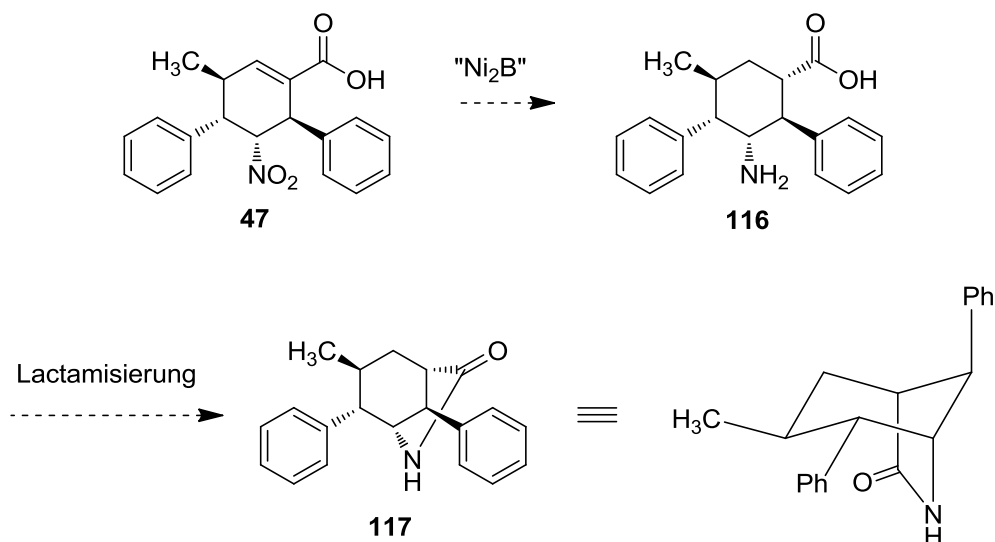
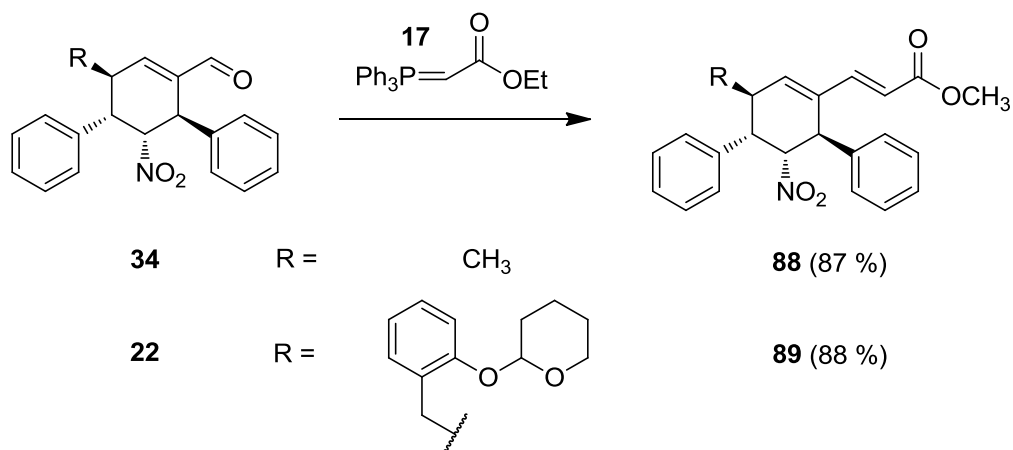


Abbildung 74: Reduktion der Nitrogruppe mit Zn/HCl und Schützung

Die Beobachtung, dass Nickelboride sowohl die Doppelbindung, als auch die Nitrogruppe reduzieren können, könnte in zukünftigen Versuchen die Synthese von γ -Aminosäuren **116**, bzw. deren Lactamen **117** ermöglichen (Abbildung 75). Erst die Reduktion der Doppelbindung ermöglicht die Zyklisierung zum Lactam.

Abbildung 75: Mögliche Nickelboridreduktion zur γ -Aminosäure und Lactamisierung

Zusätzlich konnte als vorbereitender Versuch für eine Bachelorarbeit die Olefinierung der Aldehydfunktion des Kaskadenprodukts unter Verwendung des stabilen Ylids **17** erarbeitet werden, wobei auch sterisch anspruchsvolle Reste am Cyclohexen toleriert werden (Abbildung 76). Die so zugänglichen Diene wurden von Tobias Haven in seiner Bachelorarbeit in Diels-Alder-Reaktionen mit inversem Elektronenbedarf umgesetzt.

Abbildung 76: Olefinierung der Kaskadenprodukte **34** und **22**

5. Experimenteller Teil

5.1 Anmerkungen zum präparativen Arbeiten

5.1.1 Schutzgastechnik

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in evakuierten, ausgeheizten und mit Septen verschlossenen Kolben unter Argonatmosphäre durchgeführt. Flüssige Reaktanden und Lösemittel wurden mit Hilfe von Kunststoffspritzen mit Kanülen zugegeben. Abfüllen von Feststoffen erfolgte im Argongegenstrom.

5.1.2 Lösemittel

Tetrahydrofuran	Vortrocknen über Kaliumhydroxid und anschließende Destillation über Natrium/Zeolith
Dichlormethan	Destillation über Calciumhydrid, absolutes Dichlormethan über Molsieb Fa. Acros
Pentan	Destillation über Calciumhydrid
Diethylether	Vortrocknen über Kaliumhydroxid und anschließende Destillation über Natrium/Zeolith
Methanol	Destillation über Magnesiummethanolat

5.1.3 Verwendete Reagenzien

Alle verwendeten Reagenzien wurden von den Firmen Acros, Aldrich, Fluka und Merck bezogen oder standen im Arbeitskreis zur Verfügung.

5.1.4 Reaktionskontrolle

Zur Reaktionskontrolle und Identifizierung bei der Säulenchromatographie wurde die Dünnschichtchromatographie verwendet. Sie wurde auf kieselgelbeschichteten Glasplatten mit Fluoreszenzindikator (Merck, Kieselgel 60, Schicht 0.25 mm) durchgeführt. Die Detektion der Reaktanden und Produkte erfolgte durch Fluoreszenzlöschung (Absorption von UV-Licht der Wellenlänge 254 nm) sowie durch Eintauchen in eine wässrige Kaliumpermanganatlösung (0.5 %) und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom.

5.1.5 Produktreinigung

Produkte, die nicht direkt durch Säulenchromatographie gereinigt werden konnten, wurden meist nach wässriger Aufarbeitung der jeweiligen Reaktion mit einem geeigneten Lösemittel aus der wässrigen Phase extrahiert. Je nach Bedarf wurden die Reaktionen mit Ammoniumchloridlösung, Natriumcarbonatlösung oder pH = 7 Pufferlösung abgebrochen. Speziell bei mit Wasser mischbaren Lösemitteln in der Reaktion wurden diese vor der Extraktion so weit wie möglich am Rotationsverdampfer entfernt oder zumindest die zehnfache Menge an Wasser zugegeben, um eine Phasentrennung und akzeptable Verteilungskoeffizienten zwischen den Phasen zu erreichen. Die organische Phase wurde vor dem Entfernen des Lösemittels über Magnesiumsulfat getrocknet.

Die weitere Aufreinigung der Substanzen erfolgte in den meisten Fällen durch Säulenchromatographie in Glassäulen mit eingebauter Glasfritte. Das verwendete Kieselgel (Korngröße 0.040 – 0.063 nm) wurde der Substanzmenge angepasst und von den Firmen Acros, Macherey-Nagel und Merck bezogen. Die Zusammensetzung der Lösemittelgemische wurde volumetrisch abgemessen. Kristalline Produkte wurden durch Umkristallisation in geeigneten Lösemitteln und Gemischen gereinigt. Substanzen mit hohem Dampfdruck wurden durch Destillation im Vakuum gereinigt.

5.1.6 Analytik

^1H -NMR	Varian Mercury 300 (300 MHz) und Varian Inova 400 (400 MHz) mit TMS als internem Standard
^{13}C -NMR	Varian Mercury 300 (75 MHz) und Varian Inova (100 MHz) mit TMS als internem Standard
Elementaranalyse	Elementar Vario EL
IR-Spektroskopie	Perkin-Elmer FT/IR 1720 X
Massenspektrometrie	Finnigan SSQ 7000 (MS-EI und MS-CI), Finnigan MAT 95 (HRMS)
Schmelzpunkte	Tottoli-Schmelzpunktapparatur Büchi 535
Polarimetrie	Perkin-Elmer Polarimeter P 241
HPLC	Hewlett-Packard 1050 und 1100 mit DAD

5.1.7 Analytische Daten

Ausbeuten	Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf die isolierten gereinigten Produkte.
^1H -NMR	Alle chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm, bezogen auf den internen Standard TMS angegeben. Abkürzungen zur Beschreibung der Signalmultiplizitäten: s = Singulett, d = Doublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, b = breit, J = Kopplungskonstante in Hz.
^{13}C -NMR	Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm mit TMS als internen Standard angegeben.
Drehwerte	Die angegebenen Drehwerte wurden bei Raumtemperatur und der D-Linie des

	Natriumspektrums in Küvetten der Länge $l = 1 \text{ dm}$ gemessen. Die angegebenen Konzentrationen besitzen die Einheit $[c] = \text{g/dl}$.
Elementaranalyse	Die Angaben erfolgen in Massenprozenten [%] der angegebenen Elemente. Eine Substanzprobe wurde für $\Delta_{\text{C,H,N}} \leq 0.5 \%$ als authentisch betrachtet.
IR-Spektroskopie	Die Lage der Absorptionsbanden ($\tilde{\nu}$) ist in cm^{-1} angegeben. Zur Charakterisierung der Banden werden folgende Abkürzungen verwendet: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, w = schwach, vw = sehr schwach.
Massenspektrometrie	Die Angabe der Massen der Fragmente (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Die folgenden allgemeinen Arbeitsvorschriften stellen die Standardversion einer Reaktion dar, Abweichungen sind bei den jeweiligen speziellen Arbeitsvorschriften (5.3) angegeben.

AAV 1 Organokatalytische Tripelkaskade

Katalysator **4** (0.2 Eq) und Nitroalken (1.1 Eq) wurden in trockenem Toluol (0.5 M, bezogen auf die gesättigte Aldehydkomponente) gelöst und auf $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nacheinander wurden der gesättigte Aldehyd (1.0 Eq) und der α,β -ungesättigte Aldehyd (1.0 Eq) langsam zugetropft. Die Reaktion wurde bei $0 \text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten, bis der gesättigte Aldehyd komplett abreagiert hatte, meist 12-24 Stunden (DC-Kontrolle). Im Anschluss wurde das Eisbad entfernt und solange bei Raumtemperatur gerührt bis das zunächst gebildete Primäraddukt komplett umgesetzt war (meist 48 Stunden, DC-Kontrolle). Das erhaltene Produkt wurde, ohne vorhergehende Aufarbeitung, direkt durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether) und bei kristallinen Verbindungen zusätzlich durch Umkristallisation aufgereinigt.

AAV 2 Oxidation des Kaskadenprodukts zur Carbonsäure nach Pinnick

Der zu oxidierende Aldehyd (1.0 Eq) wurde zusammen mit 2-Methyl-2-buten (10.0 Eq) in Aceton (0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaClO_2 (1.5 Eq) wurde in Phosphorsäure/Natriumdihydrogenphosphat-Puffer (1.25 M, pH = 3.5) aufgelöst und unter starkem Rühren langsam zum Aldehyd getropft. Im Anschluss wurde das Eisbad entfernt und bei Raumtemperatur bis zum kompletten Umsatz des Aldehyds weitergerührt (DC-Kontrolle). Zur Aufarbeitung wurde Aceton am Rotationsverdampfer so weit möglich entfernt, Wasser und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Zur Aufreinigung wurde die Carbonsäure mit Diethylether über eine kurze Säule mit Kieselgel gewaschen.

Zu beachten: Da 2-Methyl-2-buten sehr flüchtig ist, muss darauf geachtet werden, dass nicht zu viel 2-Methyl-2-buten durch Verdampfung verloren geht, da sonst die Oxidation stehenbleibt. Bei einer sauren Aufarbeitung (wässrige HCl) entsteht aus NaClO_2 gelbes Chlordioxid, das potentiell explosionsgefährlich ist.

AAV 3 Veresterung der Carbonsäuren mit HCl/Methanol

Die nach AAV 2 erhaltenen Carbonsäuren (1.0 Eq) wurden in Methanol (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Bei zu geringer Löslichkeit wurde eine Mischung aus THF und Methanol verwendet (siehe spezielle Arbeitsvorschriften). Zur gekühlten Lösung wurde langsam Thionylchlorid (4.0 Eq) zugetropft. Im Anschluß wurde die Lösung solange unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, bis die Carbonsäure komplett umgesetzt war (meist vier Stunden, DC-Kontrolle). Methanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene Ester nach Zugabe von Wasser mit Ethylacetat extrahiert. Die Aufreinigung erfolgte durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether).

AAV 4 Sulfa-Michael-Addition

Die zu zyklisierenden Thioester (1.0 Eq) wurden in trockenem Methanol (0.02 M) oder bei ungenügender Löslichkeit in einer 1:1 Mischung aus trockenem THF und

Methanol (0.02 M) gelöst. Getrocknetes Kaliumcarbonat (1.0 Eq) wurde zugegeben und bei Raumtemperatur gerührt, bis das Edukt verbraucht war (meist 1 Stunde, DC-Kontrolle). Eine geringe Menge Wasser (3-5 mL) wurde zugegeben und der Großteil des Lösemittels am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von Wasser und gesättigter Kochsalzlösung wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert.

Diese Vorschrift wurde sowohl für die Sulfa-Michael-Reaktionen an den α,β -ungesättigten Estern als auch an den Enalen eingesetzt.

AAV 5 Synthese der Nitrostyrole

Benzaldehyd (1.0 Eq) und getrocknetes Nitromethan (1.0 Eq) wurden in trockenem Methanol (1.0 M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Kaliumhydroxid (1.0 Eq) wurde in Methanol (2.0 M) gelöst, langsam über zehn Minuten zugetropft und anschließend 15 min bei 0 °C gerührt. Der komplette Reaktionsansatz wurde über einen Tropftrichter zügig zur doppelten Menge an 1.0 M HCl zugegeben. Im Anschluss wurde eineinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die gebildeten Kristalle abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

AAV 6 Olefinierung der Kaskadenprodukte

Der aus der Tripelkaskade erhaltene Aldehyd (1.0 Eq) wurde unter Argon in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das stabile Ylid **17** (1.1 Eq) wurde portionsweise im Argongegenstrom zugegeben. Die Reaktion wurde langsam aufgetaut und solange bei Raumtemperatur gerührt, bis der Aldehyd verbraucht war (DC-Kontrolle). Das olefinierte Produkt wurde direkt durch Säulenchromatographie gereinigt (Pentan/Diethylether).

AAV 7 Reduktion der Nitrogruppe und Boc-Schützung

Der α,β -ungesättigte Ester (1.0 Eq) wurde in THF (0.1 M) gelöst und das gleiche Volumen an HCl (1.0 M) zugegeben. Zinkstaub (10.0 Eq) wurde unter Rühren

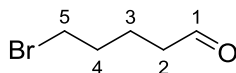
portionsweise zugegeben und die Reduktion per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach erfolgter Reduktion wurde mit Natronlauge neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Die erhaltenen Amindiastereomere wurden unter Schutzgas in THF aufgenommen und mit Pyridin (1.0 Eq) eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde Boc-Anhydrid (1.5 Eq) zugegeben und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Aufarbeitung wurde das Produkt durch Säulenchromatographie gereinigt.

AAV 8 PCC/PDC-Oxidation zum Aldehyd

Die zu oxidierenden Alkohole (1.0 Eq) wurden in Dichlormethan (0.2 M) gelöst. Zusätzlich wurden Kieselgel und Molsieb 3 Å zugegeben (jeweils die vierfache Menge der berechneten PCC-Menge). Zur gerührten Suspension wurde PCC oder PDC (1.5 Eq) zugegeben und die Reaktion mit Lichtschutz versehen. Die Oxidation wurde per Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach der vollständigen Umsetzung des Alkohols wurde eine große Menge Diethylether zugegeben, um das überschüssige, im Dichlormethan gelöste PCC/PDC auszufällen und über eine 1-2 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert. Die so erhaltenen Aldehyde wurden durch Säulenchromatographie gereinigt.

5.3 Spezielle Arbeitsvorschriften und analytische Daten

Synthese von 5-Brompentanal (1).



5-Brompentanal wurde nach modifizierter Literaturvorschrift^[31] durch Dibal-H Reduktion aus dem entsprechenden kommerziell erhältlichen Bromethylester

synthetisiert. Ethyl-5-brompentanoat (6.6 g, 5 mL, 1 Eq, 31.6 mmol) wurde bei -78°C in Diethylether (0.5 M) mit Dibal-H (37.9 mL, 1 M in Cyclohexan, 1.2 Eq, 37.9 mmol) reduziert. Die Reaktion wurde bei -78°C mit 60 mL 10%iger Natriumkaliumtartratlösung abgebrochen und unter starkem Rühren über Nacht aufgetaut. Extraktion mit Diethylether und Säulenchromatographie mit Pentan/Diethylether 4:1 ergaben 5-Brompentanal (3.17 g, 19.3 mmol, 61 %) als farbloses, niederviskoses Öl.

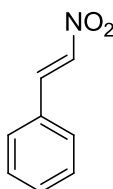
Ausbeute 61 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.80 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.50 (dt, 2H, 2, $J = 7.1$ Hz, 1.7 Hz), 3.43 (t, 2H, 5, $J = 6.5$ Hz), 9.79 (t, 1H, 1, $J = 1.7$ Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 20.6, 31.9, 33.0, 42.8, 201.4.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 4:1)

Synthese von (*E*)-(2-Nitrovinyl)benzol (2).



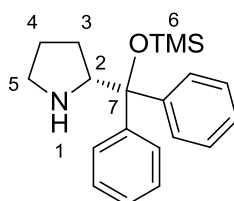
(*E*)-(2-Nitrovinyl)benzol wurde nach AAV 5 in einem Maßstab von 1 Mol aus Benzaldehyd und Nitromethan synthetisiert. Nach Umkristallisation wurde das Produkt in Form hellgelber Kristallnadeln (66 g, 0.44 Mol, 44 %) erhalten.

Ausbeute 44 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.43-7.57 (m, 5H, Ph), 7.59 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 8.01 (d, 1H, J = 13.7 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 128.9, 129.2, 129.9, 132.0, 136.9, 138.9.

Synthese von (*R*)-2-(Diphenyl((trimethylsilyl)oxy)methyl)pyrrolidin ((*R*)-4).



Katalysator (*R*)-4 wurde über drei Stufen nach Literaturvorschrift^[32,33] synthetisiert und nach Kristallisation bei – 18 °C als schwach gelblicher Feststoff erhalten. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgte analog.

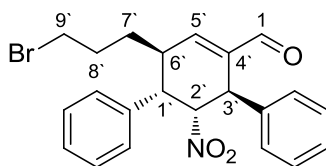
Ausbeute 35 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = - 0.10 (s, 9H, 6), 1.47 (m, 1H, 4a), 1.67 (m, 3H, 3,4b), 1.78 (b, 1H, 1), 2.91 (m, 2H, 5), 4.13 (m, 1H, 2), 7.27-7.40 (m, 6H, Ph), 7.45 (m, 2H, Ph), 7.56 (m, 2H, Ph).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 2.2 (6), 25.0 (4), 27.4 (3), 47.1 (5), 65.3 (5), 83.0 (7), 126.5, 126.7, 127.3, 127.4, 127.4, 128.2, 145.6, 146.6.

R_f – Wert 0.20 (Pentan/Diethylether 3:1)

Synthese von (1'*S*,2'*R*,3'*R*,6'*S*)-6'-(3-Brompropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (5).



5-Bromopentanal (**1**) (3.0 g, 1 Eq, 18.2 mmol) wurde mit Nitrostyrol (**2**) (2.98 g, 1.1 Eq, 20.0 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (2.4 g, 1.0 Eq, 18.2 mmol) nach AAV 1 umgesetzt. Die entstandenen Diastereomere wurden über Säulenchromatographie getrennt (Pentan/Diethylether Gradient 3:1 => 1:1 => Et₂O). Das Hauptdiastereomer (4.2 g, 9.8 mmol, 54 %) des Kaskadenprodukts **5** konnte als farblose Kristallnadeln erhalten werden.

Ausbeute 54 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** 3.8 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 1.1 (c = 1.02)

Schmelzpunkt 122 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.62 (m, 1H, 7a'), 1.79 (m, 1H, 7b'), 1.95 (m, 1H, 8a'), 2.08 (m, 1H, 8b'), 3.01 (dd, 1H, 1', J = 10.6 Hz, 3.4 Hz), 3.36 (m, 2H, 9'), 3.41 (m, 1H, 6'), 4.47 (s, 1H, 3'), 4.87 (dd, 1H, 2', J = 3.4 Hz, 1.6 Hz), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.27-7.42 (m, 7H, Ph, 5'), 9.61 (s, 1H, 1).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 29.6 (8'), 30.9 (7'), 32.7 (9'), 36.4 (6'), 42.9 (3'), 43.2 (1'), 92.3 (2'), 127.6, 127.7, 127.8, 128.1, 129.0, 129.1, 136.7, 137.6, 138.3, 153.0 (5'), 191.5 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3336(vw), 3058(w), 3030(w), 2940(vw), 2912(vw), 2854(w), 2735(vw), 2344(vw), 1945(vw), 1876(vw), 1808(vw), 1680(vs), 1648(s), 1600(w), 1546(vs), 1492(w), 1451(m), 1401(vw), 1366(m), 1342(w), 1315(vw), 1285(m), 1240(m), 1166(m), 1115(vw), 1078(vw), 1054(vw), 1031(w), 990(vw), 969(vw), 915(w), 887(m), 827(w), 772(m), 754(s), 699(vs), 614(m), 552(m), 506(w), 468(vw).

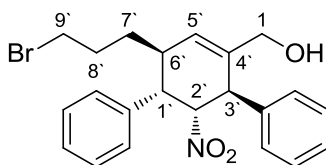
MS m/z (EI) = 427.0 (M⁺), 398.6, 381.2, 351.1, 336.3, 302.6, 290.8, 273.0, 259.0, 240.9, 230.9, 215.0, 192.9, 167.1, 151.9, 128.2, 115.1, 91.1, 77.1, 65.2, 51.1.

R_f – Wert 0.38 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 61.69 % H = 5.18 % N = 3.27 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 61.86 % H = 4.76 % N = 3.35 %

Synthese von ((1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(3-Brompropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)methanol (8).



5 (0.400 g, 0.93 mmol) wurde in einer 1:1 THF/Methanol-Mischung (0.08 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Natriumborhydrid (0.035 g, 0.93 mmol) wurde zugegeben. Nach 15 Minuten war die Reaktion komplett (DC-Kontrolle) und wurde mit pH = 7 Puffer abgebrochen. Nach Extraktion mit Dichlormethan und säulenchromatographischer Reinigung (Pentan/Diethylether 2:1) wurde **8** (0.30 g, 0.7 mmol, 75 %) als farblose Kristalle gewonnen.

Ausbeute 75 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.59 (m, 1H, 7a'), 1.72 (m, 1H, 7b'), 2.02 (m, 2H, 8'), 3.03 (m, 1H, 6'), 3.14 (dd, 1H, 1', J = 7.7 Hz, 4.0 Hz), 3.39 (m, 2H, 9'), 3.96 (m, 2H, 1), 4.09 (d, 1H, 3', J = 4.0 Hz), 4.92 (dd, 1H, 2', J = 4.0 Hz, 4.0 Hz), 6.23 (m, 1H, 5'), 7.08 (m, 2H, Ph), 7.24-7.42 (m, 8H, Ph).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 29.9 (8'), 32.9 (7'), 33.2 (9'), 36.4 (6'), 44.5 (1'), 44.9 (3'), 64.9 (1), 92.3 (2'), 127.8 (5'), 128.5, 128.7, 129.0, 134.8, 137.8, 138.5.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3584(m), 3466(s), 3058(w), 3028(w), 2938(m), 2911(m), 2858(m), 1953(vw), 1880(vw), 1810(vw), 1754(vw), 1676(vw), 1600(w), 1541(vs), 1491(w), 1451(s), 1366(s), 1316(vw), 1288(vw), 1241(m), 1178(vw), 1157(w), 1118(vw), 1077(vw), 1054(vw), 1018(m), 970(m), 912(w), 879(w), 849(vw), 816(vw), 754(s), 701(vs), 647(vw), 622(w), 549(m), 519(w).

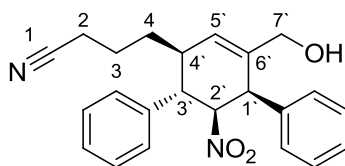
MS m/z (EI) = 412.0 ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 383.1, 365.1, 353.0, 338.9, 287.0, 274.9, 257.1, 243.1, 231.1, 215.0, 193.1, 178.0, 167.0, 129.0, 114.9, 105.0, 91.1, 77.0, 60.2, 55.1.

R_f – Wert 0.26 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 61.40 % H = 5.62 % N = 3.25 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 61.70 % H = 5.62 % N = 3.24 %

Synthese von 4-((1'*R*,2'*S*,3'*S*,4'*S*)-6'-(Hydroxymethyl)-2'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)butannitril (9).



8 (0.100 g, 1.0 Eq, 0.23 mmol) und Kaliumcyanid (0.045 g, 3.0 Eq, 0.70 mmol) wurden über Nacht bei Raumtemperatur in DMF (0.2 M) gerührt. Wasser (30 mL) wurde zugegeben und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Nach Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Diethylether) konnte das Produkt (0.071 g, 0.19 mmol, 81 %) als farbloses Öl isoliert werden.

Ausbeute 81 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.49 (m, 1H, 4a), 1.61 (m, 2H, 3a,4b), 1.87 (m, 1H, 3b), 2.25 (m, 2H, 2), 2.54 (m, 1H, 4'), 2.61 (b, 1H, OH), 3.10 (dd, 1H, 3', J = 12.4 Hz, 10.4 Hz), 3.96 (m, 2H, 7'), 4.27 (d, 1H, 1', J = 5.9 Hz), 5.37 (dd, 1H, 2', J = 12.4 Hz, 5.9 Hz), 6.05 (s, 1H, 5'), 7.10-7.37 (m, 10H, Ph).

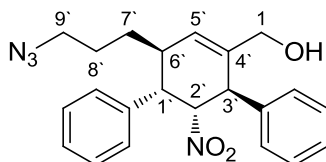
^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 17.2 (2), 22.4 (3), 31.9 (4), 42.4 (4'), 43.1 (3'), 45.7 (1'), 64.3 (7'), 90.8 (2'), 119.1 (1), 126.1 (5'), 127.4, 127.9, 128.2, 128.6, 128.6, 128.8, 135.4, 136.4, 139.1.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3382(w), 3064(vw), 3016(m), 2929(m), 2867(m), 2248(w), 1958(vw), 1887(vw), 1814(vw), 1666(vs), 1602(vw), 1551(vs), 1494(m), 1454(m), 1414(w), 1373(s), 1293(w), 1220(m), 1156(vw), 1095(m), 1031(m), 902(vw), 854(w), 758(vs), 705(s), 667(m), 565(vw), 818(vw).

MS m/z (EI) = 376.0 (M^+), 346.0, 328.0, 298.1, 286.0, 283.1, 243.0, 230.9, 217.1, 210.1, 193.0, 178.0, 167.1, 155.0, 141.0, 129.1, 115.0, 105.0, 91.1, 77.1, 65.1.

R_f – Wert 0.28 (Diethylether)

Synthese von ((1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(3-Azidopropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3,1''-terphenyl]-4'-yl)methanol (10).



8 (0.100 g, 1.0 Eq, 0.23 mmol) und Natriumazid (0.045 g, 3.0 Eq, 0.70 mmol) wurden über Nacht bei Raumtemperatur in DMF (0.2 M) gerührt. Wasser (30 mL) wurde

zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Das Produkt (0.079 g, 0.20 mmol, 87 %) konnte nach Säulenchromatographie (Toluol/Aceton 19:1) als farbloses Öl erhalten werden.

Ausbeute 87 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.43-1.85 (m, 4H, 7',8'), 3.01 (b, 1H, 6'), 3.12 (dd, 1H, 1', J = 8.0 Hz, 3.8 Hz), 3.27 (m, 2H, 9'), 3.90 (d, 1H, 1a, J = 13.3 Hz), 3.98 (d, 1H, 1b, J = 13.3 Hz), 4.90 (dd, 1H, 2', J = 3.8 Hz, 3.8 Hz), 6.22 (m, 1H, 5'), 7.00 (m, 2H, Ph), 7.23-7.40 (m, 8H, Ph).

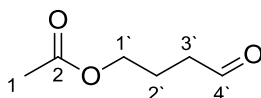
^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 26.0 (8'), 31.3 (7'), 36.5 (6'), 44.4 (1'), 44.9 (3'), 51.3 (9'), 64.9 (1), 92.4 (2'), 127.7, 128.5, 128.7, 129.0, 134.7, 137.9, 138.5.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3716(vw), 3679(vw), 3652(vw), 3568(vw), 3371(w), 3063(vw), 3028(w), 2928(s), 2868(s), 2098(vs), 1959(vw), 1889(vw), 1814(vw), 1730(vw), 1674(vw), 1602(w), 1548(vs), 1494(m), 1454(s), 1367(s), 1258(s), 1150(vw), 1105(vw), 1078(vw), 1003(w), 916(w), 888(w), 844(vw), 758(vs), 704(vs), 666(vw), 634(w), 597(vw), 552(vw), 507(vw).

MS m/z (CI) = 421.2 ($\text{M} + \text{C}_2\text{H}_5^+$), 403.1, 391.0, 365.0, 347.1, 318.1, 300.1, 285.0, 257.0, 193.0, 107.0, 85.1, 71.2, 69.1.

R_f – Wert 0.36 (Toluol/Aceton 19:1)

Synthese von 4-Oxobutylacetat (11).



13 (1.28 g, 1.0 Eq, 9.7 mmol) wurde nach AAV 8 mit PCC (3.19 g, 1.5 Eq, 14.5 mmol) oxidiert. Das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:2) aufgereinigt. Das Lösemittel wurde aufgrund des niedrigen Dampfdrucks des Produkts vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt (0.67 g, 5.1 mmol, 53 %) als farbloses, niederviskoses Öl erhalten.

Ausbeute 53 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.98 (tt, 2H, 2', J = 6.8 Hz, 6.8 Hz), 2.05 (s, 3H, 1), 2.55 (dt, 2H, 3', J = 6.8 Hz, 1.4 Hz), 4.11 (t, 2H, 1', J = 6.8 Hz), 9.80 (t, 1H, 4', J = 1.4 Hz).

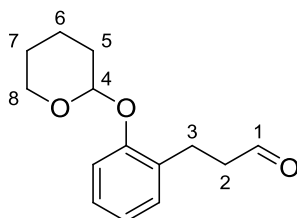
^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 20.9 (1), 21.3 (2'), 40.4 (3'), 63.3 (1'), 170.7 (2), 200.9 (4').

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3244(vw), 2967(m), 2831(vw), 2732(w), 2387(vw), 1737(vs), 1391(s), 1369(s), 1243(vs), 1177(m), 1046(vs), 952(w), 884(vw), 772(vw), 636(w), 608(w), 549(vw), 523(vw), 482(vw).

MS m/z (EI) = 130.9 (M^+), 112.9, 101.4, 86.9, 70.2, 61.0, 57.0, 54.9, 52.9.

R_f – Wert 0.35 (Pentan/Diethylether 1:2)

Synthese von 3-(2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)propanal (12).



20 (6.34 g, 1 Eq, 26.8 mmol) wurde nach AAV 8 mit PDC (15.14 g, 1.5 Eq, 40.2 mmol) oxidiert. Das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1) aufgereinigt. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt (4.51 g, 19.3 mmol, 72 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 72 %

^1H – NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.55-1.77 (m, 3H, 7,6a), 1.83-2.05 (m, 3H, 5,6b), 2.76 (m, 2H, 2), 2.98 (m, 2H, 3), 3.62 (m, 1H, 8a), 3.87 (m, 1H, 8b), 5.43 (m, 1H, 4), 6.91 (m, 1H, Ph), 7.08-7.21 (m, 3H, Ph), 9.83 (t, 1H, 1, $J = 1.7$ Hz).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.0 (6), 23.6 (3), 25.2 (7), 30.6 (5), 44.1 (2), 62.2 (8), 96.2 (4), 114.1, 121.5, 127.7, 129.1, 129.9, 154.9, 202.3 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3427(vw), 3067(vw), 3029(vw), 2943(vs), 2871(s), 2720(m), 1915(vw), 1724(vs), 1597(m), 1492(vs), 1454(s), 1389(m), 1356(m), 1323(vw), 1288(w), 1238(vs), 1201(s), 1184(s), 1122(vs), 1073(s), 1037(vs), 967(vs), 921(vs), 872(m), 818(w), 756(vs), 685(vw), 621(vw), 558(vw), 518(vw), 495(vw), 468(vw).

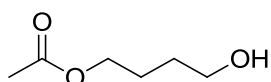
MS m/z (CI) = 235.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), 217.1, 193.1, 169.1, 150.1, 133.0, 103.1, 85.1.

R_f – Wert 0.40 (Pentan/Diethylether 3:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 71.77 % H = 7.74 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 71.41 % H = 8.00 %

Synthese von 4-Hydroxybutylacetat (13).



13 wurde nach Literaturvorschrift^[53] ausgehend von 1,4-Butandiol (**14**) synthetisiert. **14** (5.00 g, 1.0 Eq, 55.5 mmol) und Pyridin (2.63 g, 2.71 mL, 0.6 Eq, 33.3 mmol) wurden in Dichlormethan (11.1 M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Acetylchlorid (2.61 g, 2.37 ml, 0.6 Eq, 33.3 mmol) wurde langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und die Lösung bei Raumtemperatur unter DC-Kontrolle gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde **13** (1.55 g, 11.6 mmol, 21 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 21 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.68 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 3.73 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 4.11 (t, 2H, J = 6.2 Hz).

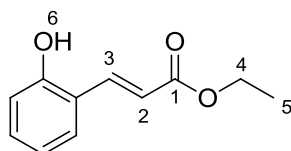
¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 21.0, 25.1, 29.1, 62.3, 64.3, 171.3.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3413(s), 2947(s), 2876(s), 1737(vs), 1442(m), 1369(s), 1246(vs), 1047(vs), 950(m), 859(vw), 816(vw), 747(vw), 636(vw), 609(w), 548(vw), 498(vw).

MS m/z (EI) = 132.9 (M⁺), 114.9, 103.9, 100.9, 90.8, 88.9, 85.9, 71.0, 61.0, 58.1, 54.0.

R_f – Wert 0.25 (Pentan/Diethylether 1:3)

Synthese von (*E*)-Ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)acrylat (**16**).



Salicylaldehyd **15** (12.2 g, 10.5 mL, 1.0 Eq, 100 mmol) wurde in Dichlormethan (0.2 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das stabile Ylid **17** (38.3 g, 1.1 Eq, 110 mmol) wurde

zugegeben und die Reaktion über Nacht aufgetaut. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt (17.9 g, 93 mmol, 93 %) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 93 % **E/Z** 3.7 : 1

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.34 (t, 3H, 5, J = 7.1 Hz), 4.29 (q, 2H, 4, J = 7.14 Hz), 6.45 (d, 1H, Z-2, J = 9.6 Hz), 6.67 (d, 1H, E-2, J = 16.2 Hz), 6.90 (m, 2H, E-Ph), 7.18-7.34 (m, 3H, E-Ph,Z-Ph), 7.41-7.55 (m, 3H, E-Ph,Z-Ph), 7.72 (d, 1H, Z-3, J = 9.6 Hz), 7.78 (b, 1H, 6), 8.09 (d, 1H, E-3, J = 16.2 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 14.3 (5), 60.7 (4), 116.2, 116.3, 116.7, 117.8, 118.7, 120.2, 121.5, 124.5, 127.8, 129.0, 131.3, 131.8, 141.0, 143.8, 153.6, 155.7, 161.5, 168.7.

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3381(s), 3042(vw), 2992(w), 2961(vw), 2899(vw), 1680(vs), 1603(s), 1508(w), 1460(s), 1371(m), 1312(s), 1288(m), 1250(m), 1183(vw), 1120(vw), 1093(w), 1038(m), 983(w), 895(vw), 868(w), 806(w), 755(s), 626(m), 598(w), 558(vw), 479(vw), 458(w).

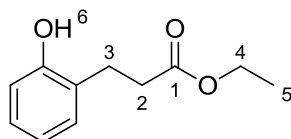
MS m/z (EI) = 192.0 (M^+), 146.0, 130.9, 118.0, 103.0, 91.0, 75.0, 65.0, 51.0.

R_f – Wert 0.46 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 68.74 % H = 6.29 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 68.68 % H = 6.06 %

Synthese von Ethyl-3-(2-hydroxyphenyl)propanoat (18).



16 (10.0 g, 52 mmol) und Pd/C (0.78 g, 10 % Pd) wurden in Methanol (1.0 M) unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach kompletter Hydrogenierung wurde über eine 2 cm dicke Schicht Kieselgel abfiltriert und das Produkt (9.7 g, 50 mmol, 97 %) nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 97 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.23 (t, 3H, 5, J = 7.1 Hz), 2.71 (t, 2H, 2, J = 6.5 Hz), 2.90 (t, 2H, 3, J = 6.5 Hz), 4.14 (q, 2H, 4, J = 7.1 Hz), 6.87 (m, 2H, Ph), 7.09 (m, 2H, Ph), 7.21 (s, 1H, 6).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 14.1 (5), 24.6 (3), 35.2 (2), 61.2 (4), 117.1, 120.6, 127.2, 127.8, 130.4, 154.1, 175.4 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3936(vw), 3744(vw), 3411(vs), 2982(m), 2938(m), 2362(vw), 1709(vs), 1596(m), 1503(w), 1456(s), 1374(m), 1233(vs), 1100(s), 1039(m), 939(vw), 859(w), 755(vs), 604(vw), 495(vw).

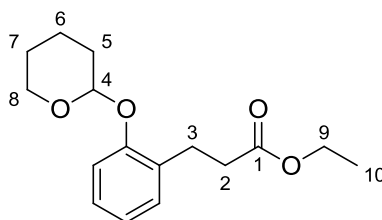
MS m/z (EI) = 194.1 (M^+), 148.0, 131.0, 120.0, 107.0, 103.0, 91.1, 77.1, 65.1, 60.4, 55.0, 51.0.

R_f – Wert 0.47 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 68.02 % H = 7.27 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 68.47 % H = 6.70 %

Synthese von Ethyl-3-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)propanoat (19).



18 wurde analog Literaturvorschrift^[54] synthetisiert. **18** (6.0 g, 1.00 Eq, 30.9 mmol) und PPTS (0.2 g, 0.03 Eq, 0.8 mmol) wurden in Dichlormethan (0.27 M) vorgelegt. DHP (11.9 g, 13.0 mL, 4.6 Eq, 142.1 mmol) wurde in Dichlormethan (8.88 M) gelöst und langsam zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 6:1) wurde **19** (7.7 g, 27.5 mmol, 89 %) als farbloses Öl isoliert.

Ausbeute 89 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.23 (t, 3H, 10, J = 7.1 Hz), 1.56-1.77 (m, 3H, 6a, 7), 1.89 (m, 2H, 5), 2.02 (m, 1H, 6b), 2.63 (m, 2H, 2), 2.97 (m, 2H, 3), 3.62 (m, 1H, 8a), 3.89 (m, 1H, 8b), 4.12 (q, 2H, 9, J = 7.1 Hz), 5.45 (t, 1H, 4, J = 3.0 Hz), 6.90 (m, 1H, Ph), 7.10 (m, 1H, Ph), 7.16 (m, 2H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 14.2 (10), 18.8 (6), 25.2 (7), 26.4 (3), 30.5 (5), 34.5 (2), 60.2 (9), 61.9 (8), 95.9 (4), 113.9, 121.1, 127.4, 129.1, 129.8, 154.7, 173.1 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2943(vs), 2871(m), 1735(vs), 1596(w), 1492(s), 1453(s), 1371(m), 1293(w), 1239(vs), 1182(s), 1157(m), 1119(s), 1076(vw), 1039(s), 969(vs), 921(m), 873(w), 818(vw), 755(s), 685(vw), 621(vw), 568(vw), 491(vw).

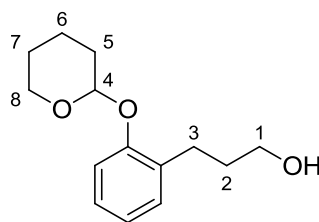
MS m/z (CI) = 279.1 (M + H⁺), 237.1, 233.1, 195.1, 181.1, 148.0, 85.1.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 6:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 69.04 % H = 7.97 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 69.12 % H = 7.66 %

Synthese von 3-(2-((Tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)propan-1-ol (20).



20 wurde analog Literaturvorschrift^[55] synthetisiert. Diethylether (350 mL, 0.08 M) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid getrocknet. Lithiumaluminiumhydrid (1.54 g, 1.5 Eq, 40.5 mmol) wurde zugegeben und die Suspension auf 0 °C gekühlt. **19** (7.52 g, 1.0 Eq, 27.0 mmol) wurde in 27 mL Diethylether (1.00 M) gelöst und langsam zugegeben. Nach kompletter Reduktion (2 h) wurde nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) das Produkt (6.34 g, 26.4 mmol, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 98 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.57-1.75 (m, 3H, 7,6a), 1.79 (b, 1H, OH), 1.89 (m, 4H, 2,5), 1.99 (m, 1H, 6b), 2.76 (t, 2H, 3, J = 7.1 Hz), 3.65 (m, 3H, 1,8a), 3.90 (m, 1H, 8b), 5.43 (m, 1H, 4), 6.93 (m, 1H, Ph), 7.10 (m, 1H, Ph), 7.15 (m, 2H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 19.1 (6), 25.2 (7), 26.2 (3), 30.5, 33.1, 61.9 (1), 62.2 (8), 96.4 (4), 114.2, 121.4, 127.0, 129.9, 130.4, 154.7.

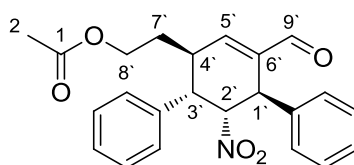
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3937(vw), 3898(vw), 3837(vw), 3747(vw), 3675(vw), 3651(vw), 3402(s), 3060(vw), 3022(w), 2942(vs), 2870(vs), 2363(w), 1699(vw), 1651(vw), 1594(m), 1492(vs), 1453(s), 1386(w), 1356(m), 1284(w), 1236(vs), 1200(s), 1121(vs), 1034(vs), 970(vs), 923(s), 872(m), 816(w), 755(vs), 668(vw), 623(vw), 554(vw), 497(vw), 460(vw).

MS m/z (CI) = 237.2 (M + H⁺), 219.1, 209.1, 195.1, 191.1, 177.1, 175.1, 152.1, 135.1, 85.1.

R_f – Wert 0.23 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN	Theoretische Zusammensetzung:	C = 71.16 % H = 8.53 %
	Gefundene Zusammensetzung:	C = 71.59 % H = 8.82 %

Synthese von 2-((1'*R*,2'*R*,3'*S*,4'*S*)-6'-Formyl-2'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)ethylacetat (21**).**



11 (6.78 g, 1.00 Eq, 52.2 mmol) wurde nach AAV 1 mit (*S*)-**4** (3.40 g, 0.20 Eq, 10.4 mmol), Nitrostyrol (**2**) (8.18 g, 1.05 Eq, 54.8 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (6.90 g, 1.00 Eq, 52.2 mmol) umgesetzt. Zusätzlich wurde Benzoesäure (0.96 g, 0.15 Eq, 7.8 mmol) zugegeben. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:2) wurde **21** (9.90 g, 25.1 mmol, 48 %) als schwach gelblicher Schaum erhalten.

Ausbeute 48 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** n.b.

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 31.3 (c = 0.77)

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.81 (m, 1H, 7a'), 1.99 (m, 1H, 7b'), 2.05 (s, 3H, 2), 3.09 (dd, 1H, 3', J = 10.8 Hz, 3.3 Hz), 3.55 (m, 1H, 4'), 4.21 (m, 2H, 8'), 4.48 (s, 1H, 1'), 4.89 (dd, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 1.6 Hz), 7.01 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.25-7.42 (m, 7H, Ph, 5'), 9.61 (s, 1H, 9').

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 20.9 (2), 31.1 (7'), 34.5 (4'), 42.9, 43.1, 61.5 (8'), 92.4 (2'), 127.8, 127.9, 128.1, 128.4, 129.2, 129.3, 136.7, 137.6, 138.6, 153.1 (5'), 170.7 (1), 191.7 (9').

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3449(w), 3063(vw), 3030(vw), 2960(vw), 2822(vw), 2722(vw), 2372(vw), 2345(vw), 1960(vw), 1889(vw), 1738(vs), 1688(vs), 1651(m), 1602(vw),

1549(vs), 1495(w), 1453(m), 1368(s), 1240(vs), 1166(m), 1039(s), 943(vw), 918(vw), 889(vw), 854(vw), 805(vw), 768(m), 702(s), 613(m), 553(vw), 506(vw), 480(vw).

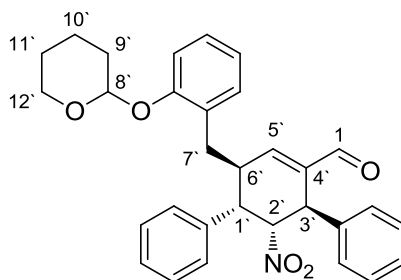
MS m/z (EI) = 393.3 (M^+), 347.1, 333.1, 303.1, 286.1, 267.0, 257.0, 241.1, 229.1, 215.1, 201.9, 195.0, 178.9, 164.9, 152.0, 141.0, 127.8, 114.9, 104.9, 91.1, 77.0, 65.0, 61.0, 51.1.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 1:2)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 70.21 % H = 5.89 % N = 3.56 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 70.44 % H = 6.13 % N = 3.44 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-2'-Nitro-6'-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (22).



12 (3.00 g, 1.00 Eq, 12.8 mmol) wurde nach AAV 1 mit (S)-**4** (0.83 g, 0.20 Eq, 2.6 mmol), Nitrostyrol (**2**) (2.01 g, 1.05 Eq, 13.4 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (1.69 g, 1.00 Eq, 12.8 mmol) umgesetzt. Zusätzlich wurde Benzoesäure (0.24 g, 0.15 Eq, 1.9 mmol) zugegeben. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1) wurde **22** (3.34 g, 6.7 mmol, 52 %) als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute 52 % (2 THP-Diastereomere a,b)

dr **3.3** (Acetal 1 : 1) : **1** (Acetal 1 : 1)

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] (Hauptdiastereomere) = 1.58-1.77 (m, 6H, 11', 10aa', 10ba'), 1.78-2.08 (m, 6H, 9', 10ab', 10bb'), 2.61 (dd, 1H, 7aa', J = 13.2 Hz, 9.1 Hz), 2.67 (dd, 1H, 7ba', J = 13.2 Hz, 8.8 Hz), 3.11-3.25 (m, 4H, 7ab', 7bb', 1'), 3.56-3.67 (m, 2H, 12aa', 12ba'), 3.72-3.93 (m, 4H, 12ab', 12bb', 6'), 4.42 (s, 2H, 3'), 4.86 (m, 2H, 2'), 5.39 (m, 1H, 8a'), 5.47 (m, 1H, 8b'), 6.92-7.35 (m, 28H, Ph), 9.48 (s, 1H, 1a), 9.48 (s, 1H, 1b).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] (Hauptdiastereomere) = 19.4 (10'), 19.5 (10'), 25.0 (11'), 30.6 (9'), 32.8 (9'), 32.8 (7'), 32.9 (7'), 38.2 (6'), 38.2 (6'), 42.8 (3'), 42.9 (3'), 43.0 (1'), 43.2 (1'), 62.5 (12'), 62.6 (12'), 92.6 (2'), 96.3 (8'), 97.1 (8'), 114.5, 114.8, 121.4, 121.5, 126.1, 126.2, 127.6, 127.7, 127.8, 127.8, 127.9, 127.9, 128.2, 128.3, 128.9, 128.9, 129.0, 131.3, 131.3, 136.5, 136.6, 137.0, 137.1, 138.5, 154.5 (5'), 154.8, 155.3, 191.7 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3874(vw), 3837(vw), 3751(vw), 3630(vw), 3443(vw), 3061(vw), 3030(w), 2944(s), 2861(w), 2809(vw), 2716(vw), 1956(vw), 1810(vw), 1689(vs), 1649(w), 1600(w), 1549(vs), 1493(s), 1452(s), 1366(s), 1286(vw), 1238(s), 1202(w), 1182(w), 1156(vw), 1119(s), 1074(w), 1035(s), 963(s), 919(m), 874(vw), 848(vw), 818(vw), 758(vs), 701(s), 622(w), 591(vw), 558(vw), 509(vw).

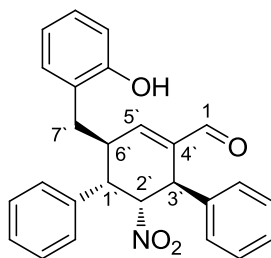
MS m/z (- ESI) = 532.4 ($\text{M} + \text{Cl}^-$), 496.7 ($\text{M} - \text{H}^+$), 476.0, 448.3, 411.3, 363.5, 325.8, 311.7, 273.7, 185.9, 149.7, 62.2.

R_f – Wert 0.22 (Pentan/Diethylether 4:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 74.83 % H = 6.28 % N = 2.81 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 74.76 % H = 6.38 % N = 2.61 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(2-Hydroxybenzyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (23).



22 (0.064 g, 0.13 mmol) wurde in einer Mischung aus THF und 1 M HCl über Nacht gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) wurde **23** (0.043 g, 0.10 mmol, 81 %) als farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute 81 % (1 Diastereomer) **ee** > 98 % **dr** > 99 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 26.6 (c = 0.5)

Schmelzpunkt 132 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 2.60 (dd, 1H, 7a', J = 13.5 Hz, 8.0 Hz), 3.17 (dd, 1H, 1', J = 10.4 Hz, 3.3 Hz), 3.21 (dd, 1H, 7b', J = 13.5 Hz, 4.4 Hz), 3.82 (m, 1H, 6'), 4.40 (s, 1H, 3'), 4.85 (dd, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 1.6 Hz), 5.78 (s, 1H, OH), 6.70 (m, 1H, Ph), 6.83-6.93 (m, 3H, Ph), 6.98 (m, 1H, Ph), 7.12 (m, 3H, Ph), 7.19-7.35 (m, 6H, Ph), 7.42 (d, 1H, 5', J = 2.5 Hz), 9.48 (s, 1H, 1).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 32.2 (7'), 37.9 (6'), 42.4 (1'), 42.9 (3'), 92.6 (2'), 115.5, 120.5, 123.7, 127.6, 127.8, 127.9, 128.2, 128.9, 131.7, 136.6, 136.9, 138.5, 154.0, 155.4, 192.2 (1).

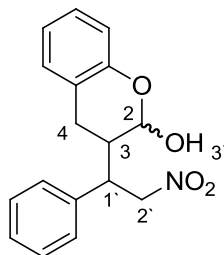
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3906(vw), 3287(m), 3063(w), 3030(w), 2929(w), 2853(w), 2715(vw), 1954(vw), 1890(vw), 1813(vw), 1663(vs), 1597(m), 1549(vs), 1498(m), 1455(s), 1367(s), 1262(m), 1180(m), 1127(vs), 1098(w), 1036(w), 970(vw), 913(vw), 848(vw), 826(vw), 757(vs), 701(s), 619(w), 598(vw), 559(vw), 507(w), 464(vw).

MS m/z (EI) = 413.0 (M⁺), 365.0, 336.9, 289.1, 277.0, 259.0, 241.0, 230.9, 215.0, 202.0, 164.9, 152.0, 128.0, 107.0, 91.0, 77.1.

R_f – Wert 0.20 (Pentan/Diethylether 1:1)

HRMS	Exakte Masse:	413.1627
	Gefundene Masse:	413.1621

Synthese von 3-(2-Nitro-1-phenylethyl)chroman-2-ol (**26**).



24 (0.030 g, 1.0 Eq, 0.20 mmol), Nitrostyrol (**2**) (0.046 g, 1.5 Eq, 0.30 mmol), (*S*)-**4** (0.020 g, 0.3 Eq, 0.06 mmol) und Benzoessäure (0.013 g, 0.6 Eq, 0.11 mmol) wurden unter DC-Kontrolle mehrere Tage in Toluol (0.2 M) bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde direkt durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) aufgereinigt und die gebildeten Diastereomere getrennt. Das Produkt (0.052 g, 0.17 mmol, 83 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Alternativ: **28** (0.352 g, 1.0 Eq, 0.92 mmol) und Toluolsulfonsäure (0.009 g, 0.05 Eq, 0.05 mmol) wurden in trockenem Methanol bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt. Um etwaig gebildetes Dimethylacetal zu zerstören, wurden 2 mL 1M HCl zugegeben und 20 Minuten gerührt. Nach Extraktion mit Dichlormethan und säulenchromatographischer Aufreinigung (Pentan/Diethylether 2:1) wurde das Produkt (0.241 g, 0.80 mmol, 87 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute	THP Spaltung	87 % (4 Diastereomere)
dr	5.7 (2:1 Halbacetale a,b) : 1 (2:1 Halbacetale)	
	direkt ohne THP	83 % (4 Diastereomere)

dr 25 (2:1 Halbacetale a,b) : **1** (2:1 Halbacetale)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] (Hauptdiastereomere) = 2.27 (dd, 1H, 4aa, J = 15.6 Hz, 5.2 Hz), 2.34 (m, 3H, 3a,3b,4ba), 2.70 (m, 1H, 4ab, J = 15.6 Hz, 12.2 Hz), 2.82 (dd, 1H, 4bb, J = 18.4 Hz, 7.7 Hz), 3.42 (b, 1H, 3a`), 3.57 (ddd, 1H, 1b`, J = 9.1 Hz, 9.1 Hz, 5.5 Hz), 3.62 (ddd, 1H, 1a`,  $J$  = 9.9 Hz, 9.9 Hz, 4.9 Hz), 3.62 (b, 1H, 3b`), 4.75 (dd, 2H, 2aa`,2ba`, J = 12.4 Hz, 9.9 Hz), 4.86 (dd, 1H, 2ab`,  $J$  = 12.4 Hz, 4.9 Hz), 4.93 (dd, 1H, 2bb`, J = 12.6 Hz, 5.5 Hz), 5.40 (d, 1H, 2b, J = 5.7 Hz), 5.64 (d, 1H, 2a, J = 1.7 Hz), 6.80-6.91 (m, 6H, Ph), 7.12 (m, 3H, Ph), 7.21 (m, 3H, Ph), 7.27-7.38 (m, 6H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] (Hauptdiastereomere) = 24.8 (4a), 25.0 (4b), 39.1 (3b), 39.3 (3a), 44.1 (1b`), 45.6 (1a`), 78.0 (2a`), 78.3 (2b`), 91.0 (2a), 93.6 (2b), 116.5, 116.5, 120.2, 120.9, 121.1, 121.3, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.7, 128.9, 129.0, 129.2, 130.0, 133.5, 136.9, 137.5, 150.3, 151.1.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3954(vw), 3924(vw), 3866(vw), 3821(vw), 3786(vw), 3748(vw), 3680(vw), 3546(s), 3348(vw), 3257(vw), 3062(m), 3030(s), 2923(m), 2767(vw), 2718(vw), 1897(vw), 1815(vw), 1586(s), 1554(vs), 1493(vs), 1456(s), 1381(s), 1330(vw), 1225(vs), 1194(s), 1133(s), 1078(w), 1038(m), 995(s), 970(s), 915(vw), 880(vw), 845(vw), 758(vs), 704(s), 661(w), 621(vw), 567(w), 539(w), 489(vw), 469(vw).

MS m/z (- ESI) = 334.0 (M + Cl⁻), 298.3 (M – H⁺), 251.4, 113.3, 62.1.

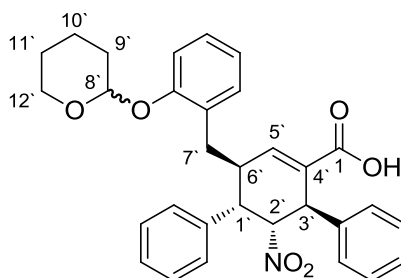
R_f– Wert 0.35 Hauptdiastereomer (Pentan/Diethylether 1:1)

0.55 Mindermengendiastereomer (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 68.21 % H = 5.72 % N = 4.68 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 68.02 % H = 5.74 % N = 4.53 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-2'-Nitro-6'-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbonsäure (29).



22 (0.50 g, 1.0 Eq, 1.0 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (0.71 g, 1.07 mL, 10.0 Eq, 10.0 mmol) mit Natriumchlorit (0.14 g (80 %), 1.25 Eq, 1.25 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (Diethylether) aufgereinigt und als farbloser Schaum (0.44 g, 0.85 mmol, 85 %) erhalten.

Ausbeute 85 % (2 THP-Diastereomere a,b) **dr** 1 : 1

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.52 (m, 2H, 11'), 1.62 (m, 4H, 11', 10'), 1.81 (m, 2H, 9'), 1.90 (m, 2H, 9'), 1.98-1.88 (m, 2H, 10'), 2.55 (dd, 1H, 7', J = 13.2 Hz, 8.5 Hz), 2.68 (dd, 1H, 7', J = 13.2 Hz, 8.5 Hz), 3.04 (dd, 1H, 7', J = 13.2 Hz, 4.6 Hz), 3.06 (d, 1H, 1', J = 4.1 Hz), 3.09 (d, 1H, 1', J = 3.0 Hz), 3.22 (dd, 1H, 7', J = 13.2 Hz, 4.9 Hz), 3.52 (m, 2H, 12ab'), 3.65 (m, 2H, 6ab'), 3.83 (m, 2H, 12ab'), 4.37 (s, 1H, 3a'), 4.37 (s, 1H, 3b'), 4.82 (m, 2H, 2'), 5.36 (dd, 1H, 8', J = 3.1 Hz, 3.1 Hz), 5.44 (dd, 1H, 8', J = 2.7 Hz, 2.7 Hz), 6.91 (m, 2H, Ph), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.07 (m, 2H, Ph), 7.32-7.17 (m, 8H, Ph), 7.56 (d, 1H, 5', J = 2.7 Hz), 7.60 (d, 1H, 5', J = 2.7 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.0(10'), 19.1(10'), 25.1 (11'), 30.3 (11'), 30.5 (9'), 32.3 (7'), 32.5 (7'), 37.7 (6'), 38.1 (6'), 41.6 (1'), 41.9 (1'), 44.5 (3'), 61.9 (12'), 62.0 (12'), 92.8 (2'), 96.2 (8'), 97.1 (8'), 114.5, 114.8, 121.1, 121.3, 125.7, 126.0, 126.3, 127.5, 127.7, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.9, 131.1, 131.3, 137.2, 139.2, 139.3, 147.0 (5'), 154.9, 155.5, 170.4 (1).

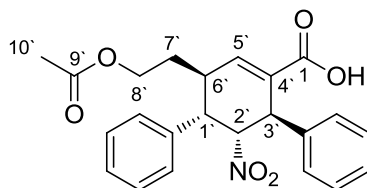
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3770(w), 3750(w), 3632(w), 2943(s), 2868(m), 1691(vs), 1650(s), 1599(w), 1549(vs), 1492(vs), 1452(s), 1366(s), 1286(m), 1238(s), 1201(m), 1182(m), 1119(s), 1074(w), 1033(s), 963(vs), 920(s), 872(w), 818(w), 756(vs), 701(vs), 495(w).

MS m/z (ESI) = 512.0 (M⁺), 465.4, 428.2.

R_f – Wert 0.20 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden, da mit 3-Chlor-3-Methylbutan-2-ol verunreinigt (Nebenprodukt Pinnick-Oxidation)

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(2-Acetoxyethyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbonsäure (30).



21 (9.85 g, 1.0 Eq, 25.0 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (17.6 g, 26.6 mL, 10.0 Eq, 250.0 mmol) mit Natriumchlorit (4.25 g (80 %), 1.5 Eq, 37.6 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (Diethylether) aufgereinigt und die Säure wurde als farbloser Schaum (9.18 g, 31.3 mmol, 89 %) erhalten.

Ausbeute 89 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.73 (m, 1H, 7a'), 1.94 (m, 1H, 7b'), 2.04 (s, 3H, 10'), 3.00 (dd, 1H, 1', J = 10.7 Hz, 3.3 Hz), 3.44 (m, 1H, 6'), 4.17 (m, 2H, 8'), 4.47 (s, 1H, 3'), 4.86 (s, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 1.7 Hz), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.20-7.42 (m, 8H, Ph), 7.61 (d, 1H, 5', J = 2.2 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 20.9 (10'), 31.0 (7'), 34.0 (6'), 42.0 (1'), 44.5 (3'), 61.4 (8'), 92.5 (2'), 126.4 (4'), 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 128.9, 129.1, 136.6, 139.1, 145.8 (5'), 170.1, 170.6.

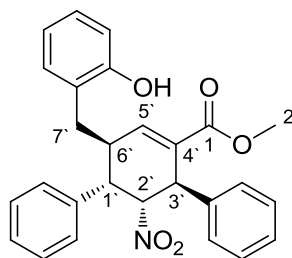
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3954(vw), 3903(vw), 3864(vw), 3801(vw), 3744(w), 3710(vw), 3675(w), 3649(vw), 3628(vw), 3590(vw), 3488(vw), 3458(vw), 3392(vw), 3344(vw), 3227(vw), 3174(vw), 3063(vw), 3023(w), 2926(vw), 2781(vw), 2732(vw), 2362(s), 2336(s), 1918(vw), 1869(vw), 1831(vw), 1795(vw), 1735(s), 1697(s), 1651(w), 1616(vw), 1551(s), 1457(w), 1425(vw), 1369(w), 1339(vw), 1243(m), 1147(vw), 1114(vw), 1079(vw), 1042(vw), 969(vw), 924(vw), 885(vw), 858(vw), 830(vw), 757(vs), 701(w), 668(w), 618(vw), 591(vw), 535(vw), 498(w), 458(vw).

MS m/z (CI) = 410.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 392.1, 379.9, 363.3, 345.1, 320.1, 302.9, 273.0, 183.0, 149.0, 123.0, 70.3.

R_f – Wert 0.30 (Diethylether)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden, da mit 3-Chlor-3-Methylbutan-2-ol verunreinigt (Nebenprodukt Pinnick-Oxidation)

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-(2-hydroxybenzyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (31).



29 (0.28 g, 1.0 Eq, 0.55 mmol) wurde mit Thionylchlorid (0.20 g, 3.0 Eq, 1.64 mmol) in Methanol (0.1 M) nach AAV 3 verestert. Das Produkt (0.23 g, 0.52 mmol, 95 %) wurde nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute 95 % (1 Diastereomer) **dr** > 99 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 26.9 (c = 0.87)

Schmelzpunkt 186 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 2.63 (dd, 1H, 7a'', J = 13.7 Hz, 8.0 Hz), 3.15-3.07 (m, 2H, 7b'', 1''), 3.59 (s, 3H, 2), 3.68 (b, 1H, 6''), 4.46 (b, 1H, 3''), 4.86 (dd, 1H, 2'', J = 3.5 Hz, 2.3 Hz), 6.77 (m, 1H, Ph), 6.89 (m, 1H, Ph), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.04 (m, 1H, Ph), 7.18-7.09 (m, 3H, Ph), 7.33-7.23 (m, 6H, Ph), 7.57 (m, 1H, 5'').

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 32.4 (7''), 37.3 (6''), 41.7 (1''), 44.7 (3''), 51.9 (2), 92.9 (2''), 115.6, 120.7, 124.1, 126.5, 127.4, 127.8, 128.0, 128.8, 131.7, 137.3, 139.5, 144.5 (5''), 153.9, 166.2 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] (KBr) = 3427(s), 3029(w), 2949(w), 2929(w), 2769(vw), 1710(vs), 1653(w), 1598(m), 1548(vs), 1498(m), 1453(vs), 1368(s), 1276(vs), 1241(s), 1177(vw), 1109(m), 1074(m), 1029(w), 833(w), 756(vs), 701(vs), 619(vw), 507(vw), 457(vw).

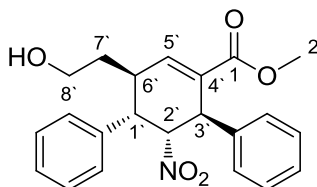
MS m/z (ESI) = 443.7 (M⁺), 397.0, 384.1, 364.9, 337.1, 291.1, 259.3, 213.1, 167.3.

R_f – Wert 0.35 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 73.12 % H = 5.68 % N = 3.16 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 73.55 % H = 5.64 % N = 3.11 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-(2-hydroxyethyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (32).



30 (9.18 g, 1.0 Eq, 22.4 mmol) wurde mit Thionylchlorid (2.93 g, 3.0 Eq, 67.3 mmol) in Methanol (0.1 M) nach AAV 3 verestert. Das Produkt (6.79 g, 17.7 mmol, 79 %) wurde nach Aufarbeitung durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) als farbloser Feststoff (Schaum) erhalten.

Ausbeute 79 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** > 99 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 62.5 (c = 0.60)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.67 (m, 1H, 7a'), 1.83 (m, 1H, 7b'), 3.04 (dd, 1H, 1', J = 10.3 Hz, 3.4 Hz), 3.44 (m, 1H, 6'), 3.64 (s, 3H, 2), 4.78 (m, 2H, 8'), 4.52 (s, 1H, 3'), 4.88 (dd, 1H, 2', J = 3.5 Hz, 2.2 Hz), 7.03 (m, 2H, Ph), 7.23-7.41 (m, 8H, Ph), 7.53 (d, 1H, 5', J = 2.7 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 33.5 (6'), 35.3 (7'), 42.6 (1'), 44.8 (3'), 51.9 (2), 59.9 (8'), 92.6 (2'), 126.7 (4'), 127.7, 127.8, 127.8, 128.8, 129.0, 137.2, 139.5, 143.9 (5'), 166.0 (1).

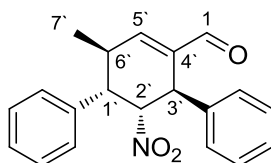
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3964(vw), 3909(vw), 3828(vw), 3703(vw), 3523(m), 3417(m), 3062(w), 3027(m), 2949(s), 2396(vw), 1958(vw), 1888(vw), 1815(vw), 1715(vs), 1654(m), 1602(w), 1549(vs), 1495(m), 1439(s), 1369(s), 1274(vs), 1109(s), 1031(s), 944(vw), 916(vw), 882(vw), 841(vw), 813(vw), 757(vs), 702(vs), 667(vw), 623(vw), 568(w), 549(w), 512(w).

MS m/z (EI) = 381.1 (M⁺), 349.1, 335.1, 319.1, 303.1, 289.1, 283.1, 257.1, 229.1, 215.1, 202.1, 191.1, 179.1, 167.1, 152.0, 128.1, 115.0, 105.0, 91.1, 77.0, 65.1, 59.2.

R_f – Wert 0.45 (Pentan/Diethylether 1:2)

HRMS	Exakte Masse:	381.1576
	Gefundene Masse:	381.1571

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-Methyl-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (34).



Propanal (**42**) (2.94 g, 3.7 mL, 1.1 Eq, 50.7 mmol) wurde nach modifizierter Literaturvorschrift^[32] (AAV 1) mit (S)-**4** (3.00 g, 0.2 Eq, 9.2 mmol), Nitrostyrol (**2**) (7.2 g, 1.05 Eq, 48.4 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (6.09 g, 5.8 mL, 1.0 Eq, 46.1 mmol) umgesetzt. Das Produkt (4.88 g, 16.7 mmol, 33 %) wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 6:1 => 1:1) aufgereinigt und aus Ether auskristallisiert.

Ausbeute 33 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.23 (d, 3H, 7', J = 7 Hz), 2.90 (dd, 1H, 1', J = 10.4 Hz, 3.4 Hz), 3.45 (m, 1H, 6'), 4.48 (s, 1H, 3'), 4.86 (dd, 1H, 2', J = 3.4 Hz, 1.4 Hz), 7.0 (m, 2H, Ph), 7.43-7.19 (m, 9H, Ph, 5'), 9.59 (s, 1H, 1).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 18.7 (7'), 32.1 (6'), 43.1 (3'), 45.2 (1'), 92.2 (2'), 127.6, 127.8, 127.9, 128.8, 129.0, 136.5, 137.0, 138.5, 155.8 (5'), 191.5 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057(w), 2985(vw), 2935(vw), 2882(vw), 2814(w), 2719(w), 1693(vs), 1650(s), 1598(vw), 1548(vs), 1493(w), 1450(m), 1365(m), 1244(w),

1163(s), 1072(w), 1027(w), 926(w), 887(w), 851(vw), 821(vw), 761(m), 728(vw), 702(s), 616(w), 564(w), 509(w), 461(vw).

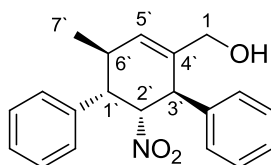
MS m/z (ESI) = 322.0 ($M + H^+$), 293.0, 275.1, 257.2, 245.2, 190.1, 167.3.

R_f – Wert 0.48 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 74.75 % H = 5.96 % N = 4.36 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 74.92 % H = 6.06 % N = 4.29 %

Synthese von ((1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-Methyl-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)methanol (35).



34 (0.5 g, 1.0 Eq, 1.6 mmol) wurde nach Literaturvorschrift^[32] mit Natriumborhydrid (0.06 g, 1.0 Eq, 1.6 mmol) in Methanol bei 0 °C reduziert. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether) wurde das Produkt (0.46 g, 1.5 mmol, 88 %) als farbloser Feststoff isoliert.

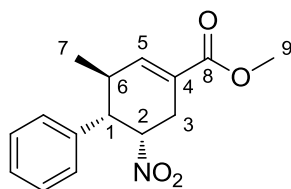
Ausbeute 88 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.16 (d, 3H, 7', J = 6.9 Hz), 2.99 (dd, 1H, 1', J = 8.2 Hz, 3.6 Hz), 3.10 (m, 1H, 6'), 3.90 (d, 1H, 1a, J = 13.2 Hz), 4.00 (d, 1H, 1b, J = 13.2 Hz), 4.10 (m, 1H, 3'), 4.89 (dd, 1H, 2', J = 3.8 Hz, 3.8 Hz), 6.15 (dd, 1H, 5', J = 3.0 Hz, 1.4 Hz), 7.05 (m, 2H, Ph), 7.22-7.41 (m, 8H, Ph).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 20.4 (7'), 31.7 (6'), 45.2 (3'), 46.2 (1'), 65.0 (1), 92.4 (2'), 127.5, 127.7, 127.8, 128.5, 128.6, 129.0, 130.8 (5'), 133.2 (4'), 138.1, 138.7.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 1:1)

Synthese von (1S,2S,6S)-Methyl-6-methyl-2-nitro-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat (40).



44 (0.318 g, 1.0 Eq, 1.2 mmol) wurde mit Thionylchlorid (0.58 g, 0.36 mL, 4.0 Eq, 4.9 mmol) in trockenem Methanol (0.1 M) nach AAV 3 verestert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) wurde das Produkt (0.267 g, 1.0 mmol, 79 %) als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute 79 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.20 (d, 3H, 7, J = 7.2 Hz), 2.87 (m, 2H, 3), 3.08 (m, 1H, 2), 3.18 (dd, 1H, 1, J = 6.0 Hz, 4.0 Hz), 3.80 (s, 3H, 9), 4.89 (ddd, 1H, 2, J = 6.0 Hz, 6.0 Hz, 4.0 Hz), 7.09 (m, 3H, Ph,5), 7.29 (m, 3H, Ph).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 20.2 (7), 26.4 (3), 34.1 (6), 48.7 (1), 52.0 (9), 83.7 (2), 125.2, 127.7, 128.0, 128.9, 137.8, 143.9 (5), 166.5 (8).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3425(vw), 3027(m), 2957(m), 2920(m), 2850(w), 1959(vw), 1891(vw), 1814(vw), 1715(vs), 1656(m), 1602(vw), 1548(vs), 1496(w), 1438(s), 1373(s), 1263(vs), 1241(vs), 1157(vw), 1100(m), 1029(w), 989(vw), 958(vw),

906(vw), 857(vw), 821(vw), 755(vs), 703(s), 673(w), 596(w), 545(vw), 502(vw), 461(vw).

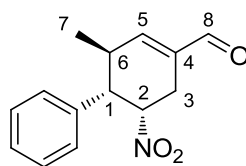
MS m/z (EI) = 275.1 (M^+), 243.1, 228.2, 213.1, 196.2, 185.1, 169.0, 154.1, 141.0, 128.2, 115.0, 105.0, 91.1, 82.9, 77.1, 65.1, 59.1.

R_f – Wert 0.32 (Pentan/Diethylether 2:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 65.44 % H = 6.22 % N = 5.09 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 65.86 % H = 6.32 % N = 5.00 %

Synthese von (1S,2S,6S)-6-Methyl-2-nitro-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyd (43).



Propanal (**42**) (0.98 g, 1.23 mL, 1.1 Eq, 16.9 mmol), (S)-**4** (1.00 g, 0.2 Eq, 3.1 mmol), Nitrostyrol (**2**) (2.29 g, 1.0 Eq, 15.4 mmol) und Acrolein (**41**) (1.29 g, 1.61 mL, 1.5 Eq, 23.0 mmol) wurden nach modifizierter Literaturvorschrift^[32] (AAV 1) umgesetzt. Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) lieferte das Produkt (0.93 g, 4.2 mmol, 25 %) als gelbes Öl, das langsam auskristallisierte.

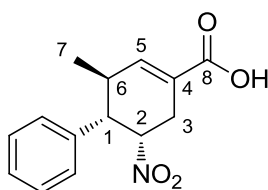
Ausbeute 25 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.24 (d, 3H, 7), 2.82 (m, 2H, 3), 3.15 (dd, 1H, 1, J = 7.0 Hz, 3.9 Hz), 3.24 (m, 1H, 6), 4.93 (ddd, 1H, 2, J = 5.4 Hz, 5.4 Hz, 3.9 Hz), 6.92 (m, 1H, 5), 7.09 (m, 2H, Ph), 7.32 (m, 3H, Ph).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.7 (7), 24.6 (3), 33.9 (6), 49.5 (1), 83.7 (2), 127.6, 128.2, 129.1, 135.8, 137.5, 153.9 (5), 192.5 (8).

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 1:1)

Synthese von (1*S*,2*S*,6*S*)-6-Methyl-2-nitro-1,2,3,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-4-carbonsäure (44).



43 (0.48 g, 1.0 Eq, 2.0 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (1.37 g, 2.08 mL, 10.0 Eq, 19.6 mmol) mit Natriumchlorit (0.44 g (80 %), 2.0 Eq, 3.9 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (Pentan/Diethylether 1:1) aufgereinigt und als farbloser Schaum (0.36 g, 1.0 mmol, 51 %) erhalten.

Ausbeute 51 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 7.14 (d, 3H, 7, J = 7.1 Hz), 2.88 (m, 2H, 3), 3.13 (m, 1H, 6), 3.18 (dd, 1H, 1, J = 5.9 Hz, 3.7 Hz), 4.92 (m, 1H, 2, J = 5.9 Hz, 5.9 Hz), 7.09 (m, 2H, Ph), 7.25-7.35 (m, 4H, Ph,5).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.9 (7), 26.1 (3), 34.0 (6), 48.5 (1), 83.5 (2), 124.5, 127.5, 127.9, 128.8, 137.4, 146.3 (5), 171.0 (8).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3031(w), 2968(w), 2931(w), 2876(w), 2645(vw), 2527(vw), 2181(vw), 2073(vw), 2020(vw), 1975(vw), 1943(vw), 1686(vs), 1648(s), 1604(w), 1546(vs), 1496(w), 1453(m), 1428(m), 1372(m), 1271(s), 1158(w), 1107(w), 1079(w), 1023(w), 905(m), 856(m), 823(w), 768(m), 747(s), 728(m), 701(vs), 668(m).

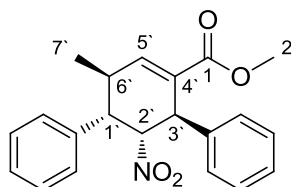
MS m/z (EI) = 261.1 (M^+), 243.1, 214.2, 185.1, 169.0, 153.1, 141.0, 115.0, 91.1, 76.9, 64.9.

R_f – Wert 0.16 (Diethylether)

HRMS Exakte Masse: 261.1001

Gefundene Masse: 261.1007

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-methyl-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (46).



47 (3.87 g, 1.0 Eq, 11.5 mmol) wurde mit Thionylchlorid (5.46 g, 3.35 mL, 4.0 Eq, 45.9 mmol) in trockenem Methanol (0.1 M) nach AAV 3 verestert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) wurde das Produkt (0.267 g, 1.0 mmol, 89 %) als schwach gelbliche Kristalle erhalten.

Ausbeute 89 % (1 Diastereomer)

Schmelzpunkt 103 °C

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.17 (d, 3H, 2, J = 7.2 Hz), 2.83 (dd, 1H, 1', J = 10.4 Hz, 3.3 Hz), 3.32 (m, 1H, 6'), 3.64 (s, 3H, 2), 4.53 (s, 1H, 3'), 4.86 (dd, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 2.0 Hz), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.21-7.43 (m, 8H, Ph).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.0 (7'), 31.5 (6'), 44.6 (1'), 45.1 (3'), 52.0 (2), 92.7 (2'), 126.3 (4'), 127.9, 127.9, 128.9, 129.2, 137.5, 139.8, 146.1 (5'), 166.2 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3865(vw), 3749(vw), 3406(vw), 3062(vw), 3027(vw), 2974(vw), 2947(w), 2880(vw), 2374(vw), 2345(vw), 1960(vw), 1890(vw), 1816(vw), 1712(vs), 1654(w), 1602(vw), 1548(vs), 1494(w), 1452(m), 1437(s), 1368(s), 1331(w), 1271(vs), 1231(s), 1188(vw), 1153(w), 1115(m), 1083(w), 1031(m), 959(vw), 915(vw), 885(vw), 831(w), 756(s), 703(vs), 646(vw), 625(w), 554(w), 489(vw).

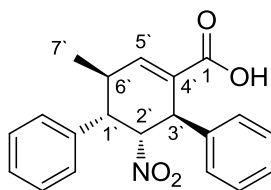
MS m/z (CI) = 352.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 336.2, 322.2, 307.2, 245.1, 229.2, 167.1, 113.2, 81.2, 71.2.

R_f – Wert 0.40 (Pentan/Diethylether 4:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 71.78 % H = 6.02 % N = 3.99 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 71.70 % H = 6.26 % N = 3.83 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-Methyl-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbonsäure (47).



34 (4.88 g, 1.0 Eq, 15.2 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (10.64 g, 16.1 mL, 10.0 Eq, 151.8 mmol) mit Natriumchlorit (2.57 g (80 %), 1.5 Eq, 22.8 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (Pentan/Diethylether 1:1 => Et_2O) aufgereinigt und die Säure wurde als farbloser Feststoff (3.87 g, 11.5 mmol, 76 %) erhalten.

Ausbeute 76 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (300 MHz, DMSO) δ [ppm] = 1.08 (d, 3H, 7'), 2.83 (dd, 1H, 1', J = 10.1 Hz, 3.2 Hz), 3.11 (m, 1H, 6'), 4.50 (s, 1H, 3'), 4.82 (dd, 1H, 2', J = 3.2 Hz, 2.2 Hz), 6.96 (m, 2H, Ph), 7.00-7.44 (m, 9H, Ph, 5').

^{13}C – NMR (75 MHz, DMSO) δ [ppm] = 19.0 (7'), 30.0 (6'), 44.1 (3'), 44.5 (1'), 92.9 (2'), 127.6 (4'), 127.9, 128.0, 128.2, 128.6, 129.2, 129.3, 138.3, 140.5, 145.1 (5'), 167.3 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3030(vw), 2968(vw), 2931(vw), 2886(vw), 2796(vw), 2643(vw), 2545(vw), 1809(vw), 1684(vs), 1641(vs), 1548(vs), 1494(w), 1454(m), 1422(m), 1366(m), 1286(vs), 1241(m), 1187(vw), 1157(w), 1118(vw), 1083(w), 1018(w), 949(w), 920(w), 825(w), 764(s), 701(s), 647(w), 627(w), 552(w), 501(m).

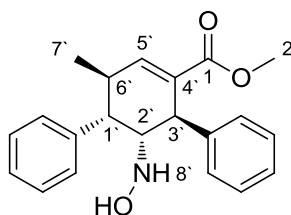
MS m/z (CI) = 338.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 320.1, 291.2, 273.1, 245.2, 213.1, 187.1, 167.1, 105.1, 57.3.

R_f – Wert 0.14 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 71.20 % H = 5.68 % N = 4.15 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 71.04 % H = 5.95 % N = 4.00 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-2'-(hydroxyamino)-6'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3,1''-terphenyl]-4'-carboxylat (50).



50 wurde als Zwischenprodukt bei der Reduktion der Nitrogruppe zum Amin isoliert: **46** (0.200 g, 0.57 mmol) wurde in THF (0.1 M) gelöst und das gleiche Volumen an 1 M HCl zugegeben. Zinkstaub (0.037 g, 0.57 mmol) wurde portionsweise zugegeben und die Reduktion vorzeitig mit gesättigter Natriumcarbonatlösung abgebrochen. Nach Extraktion und Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1 => Et₂O) wurde das Produkt (0.044 g, 0.13 mmol) als schwach gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute 23 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.08 (d, 3H, 7', J = 7.1 Hz), 2.68 (dd, 1H, 1', J = 11.3 Hz, 2.7 Hz), 2.88 (m, 1H, 6'), 3.22 (dd, 1H, 2', J = 2.7 Hz, 2.7 Hz), 3.65 (s, 3H, 2), 4.49 (s, 1H, 3'), 6.12 (b, 1H, 8'), 7.01 (m, 2H, Ph), 7.16-7.29 (m, 7H, Ph, 5'), 7.35 (m, 2H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 19.0 (7'), 30.3 (6'), 42.1 (3'), 43.5 (1'), 51.8 (2), 69.2 (2'), 126.3, 126.7, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 139.8, 141.8, 145.7 (5'), 167.3 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3268(w), 3061(w), 3025(m), 2956(m), 2920(m), 1953(vw), 1882(vw), 1811(vw), 1713(vs), 1649(w), 1601(vw), 1580(vw), 1541(vw), 1494(w), 1451(m), 1380(vw), 1273(s), 1233(s), 1129(vw), 1083(m), 1031(vw), 999(w), 922(vw), 851(vw), 757(vs), 702(s), 666(w), 588(vw), 556(vw), 506(vw).

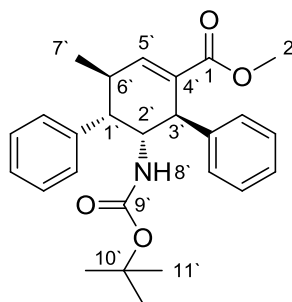
MS m/z (EI) = 337.0 (M⁺), 319.9, 304.8, 287.8, 278.0, 260.0, 245.1, 228.4, 245.1, 228.4, 218.9, 203.1, 166.9, 136.0, 134.9, 128.0, 117.9, 114.9, 104.9, 90.9, 77.0, 59.0.

R_f – Wert 0.22 (Pentan/Diethylether 1:1)

HRMS Exakte Masse: 337.1678

Gefundene Masse: 337.1672

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-2'-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (51).



46 (0.100 g, 1.0 Eq, 0.28 mmol) wurde mit Zinkstaub (0.186 g, 10.0 Eq, 2.85 mmol) entsprechend AAV 7 reduziert, mit Pyridin (0.034 g, 0.035 mL, 1.5 Eq, 0.43 mmol) und Boc₂O (0.093 g, 1.5 Eq, 0.43 mmol) epimerisiert und geschützt. Nach Extraktion und Säulenchromatographie wurde **51** (0.106 g, 0.25 mmol, 88 %) als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute 88 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.1 (d, 3H, 7', J = 6.9 Hz), 1.34 (s, 9H, 11'), 2.59 (d, 1H, 1', J = 10.9 Hz), 2.83 (m, 1H, 6'), 3.65 (s, 3H, 2), 4.05 (m, 1H, 2'), 4.09 (s, 1H, 3'), 4.75 (b, 1H, 8'), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.13-7.38 (m, 9H, Ph, 5').

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 18.5 (7'), 28.3 (11'), 31.4 (6'), 44.1 (1'), 47.6 (3'), 51.8 (2), 57.2 (2'), 79.3 (10'), 126.5, 127.8, 127.9, 127.9, 128.2, 128.3, 140.2, 141.3, 145.8 (5'), 154.6 (9'), 166.8 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3747(vw), 3675(vw), 3621(vw), 3584(vw), 3437(w), 3264(vw), 3141(vw), 3065(vw), 3030(vw), 2971(m), 2711(vw), 2555(vw), 2376(vw), 2345(vw), 2256(vw), 1875(vw), 1707(vs), 1646(vw), 1602(vw), 1500(m), 1449(w), 1379(s), 1275(w), 1230(m), 1168(s), 1108(vw), 1073(w), 1025(w), 917(vw), 863(vw), 820(vw), 763(m), 702(m), 631(vw), 592(vw), 551(vw), 500(vw).

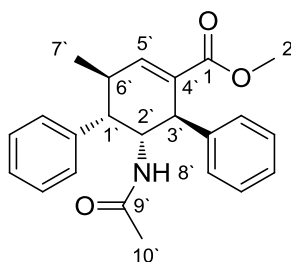
MS m/z (EI) = 421.2 (M⁺), 365.1, 348.1, 333.1, 304.1, 272.0, 257.0, 244.7, 219.1, 214.9, 185.9, 167.0, 163.0, 142.9, 128.0, 119.1, 115.0, 91.1, 57.2.

R_f – Wert 0.22 (Pentan/Diethylether 2:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 74.08 % H = 7.41 % N = 3.32 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 73.70 % H = 7.58 % N = 3.16 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl 2'-acetamido-6'-methyl-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (52).



46 (0.150 g, 1.0 Eq, 0.43 mmol) wurde mit Zinkstaub (0.418 g, 15.0 Eq, 6.40 mmol) entsprechend AAV 7 reduziert, mit Pyridin (0.037 g, 0.038 mL, 1.1 Eq, 0.47 mmol) und Essigsäureanhydrid (0.048 g, 0.044 mL, 1.1 Eq, 0.47 mmol) epimerisiert und geschützt. Nach Extraktion und Säulenchromatographie wurde **52** (0.155 g, 0.43 mmol, > 99 %) als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute > 99 % **dr** 8.5 : 1

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.12 (d, 3H, 7', J = 6.9 Hz), 1.83 (s, 3H, 10'), 2.66 (dd, 1H, 1', J = 10.7 Hz, 2.6 Hz), 2.93 (m, 1H, 6'), 3.63 (s, 3H, 2), 4.09 (s, 1H, 3'), 4.36 (ddd, 1H, 2', J = 9.1 Hz, 2.6 Hz, 2.6 Hz), 6.17 (d, 1H, 8', J = 9.1 Hz), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.12-7.39 (m, 9H, Ph, 5').

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 18.7 (7'), 23.2 (10'), 31.1 (6'), 43.6 (1'), 47.2 (3'), 51.9 (2), 56.3 (2'), 126.8, 126.9, 127.9, 128.1, 128.4, 128.6, 128.6, 140.1, 141.4, 146.0 (5'), 167.1, 170.0.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3282(w), 3060(vw), 3029(w), 2955(w), 2322(vw), 2107(vw), 1998(vw), 1973(vw), 1879(vw), 1714(vs), 1642(vs), 1535(vs), 1495(m), 1450(m),

1435(m), 1373(m), 1323(vw), 1270(vw), 1227(vw), 1157(w), 1104(s), 1080(m), 1025(m), 991(w), 911(m), 859(w), 815(w), 759(vs), 737(vs), 700(vs).

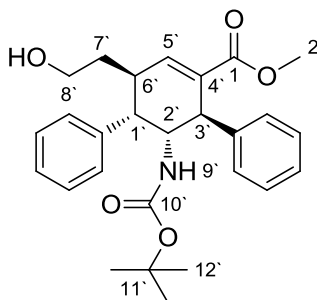
MS m/z (EI) = 363.2 (M^+), 332.2, 304.1, 289.1, 272.2, 257.1, 245.2, 230.2, 200.1, 195.0, 170.2, 167.0, 161.1, 143.0, 128.1, 119.0, 115.0, 105.1, 91.1, 83.0, 77.0, 59.1.

R_f – Wert 0.46 (Ethylacetat)

HRMS Exakte Masse: 363.1834

Gefundene Masse: 363.1832

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-2'-((tert-butoxycarbonyl)amino)-6'-(2-hydroxyethyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3,1''-terphenyl]-4'-carboxylat (53).



32 (1.00 g, 1.0 Eq, 2.6 mmol) wurde mit Zinkstaub (3.43 g, 20.0 Eq, 52.4 mmol) entsprechend AAV 7 reduziert, mit Pyridin (0.31 g, 0.32 mL, 1.5 Eq, 3.9 mmol) und Boc₂O (0.89 g, 1.5 Eq, 3.9 mmol) epimerisiert und geschützt. Nach Extraktion und Säulenchromatographie wurde **53** (0.81 g, 17.9 mmol, 68 %) als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute 68 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.34 (s, 9H, 12'), 1.62 (m, 1H, 7a'), 1.77 (m, 1H, 7b'), 2.74 (m, 1H, 1'), 3.0 (m, 1H, 6'), 3.65 (s, 3H, 2), 3.72 (m, 2H, 8'), 4.07 (b, 2H, 2', 3'), 4.75 (b, 1H, 9'), 7.02 (m, 2H, Ph), 7.15-7.28 (m, 6H, Ph), 7.33 (m, 2H, Ph), 7.45 (d, 1H, 5', $J = 2.7$ Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 28.3 (12'), 33.0 (6'), 35.3 (7'), 42.4 (1'), 47.4 (3'), 51.9 (2), 57.1 (2'), 59.9 (8'), 79.3 (11'), 126.6, 126.7, 127.9, 128.3, 128.4, 140.0, 141.2, 143.6 (5'), 154.8 (10'), 166.8 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3854(m), 3744(m), 3674(w), 3648(vw), 3619(w), 3439(m), 3367(m), 3139(vw), 3016(s), 2925(s), 2433(vw), 2362(s), 2340(m), 1948(vw), 1870(vw), 1835(vw), 1701(vs), 1651(s), 1505(vs), 1455(m), 1382(m), 1272(s), 1167(s), 1070(m), 1027(s), 924(vw), 857(w), 758(vs), 702(m), 667(vw), 597(vw), 554(vw), 506(vw), 461(vw).

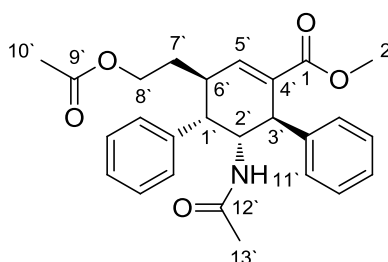
MS m/z (EI) = 452.1 (M^+), 395.1, 378.2, 351.2, 334.2, 302.0, 289.0, 284.0, 272.2, 257.0, 243.1, 228.1, 219.0, 215.0, 202.2, 170.2, 167.1, 163.0, 141.1, 129.1, 118.9, 115.0, 105.0, 91.1, 77.2, 57.1.

R_f – Wert 0.38 (Diethylether)

HRMS Exakte Masse: 451.2359

Gefundene Masse: 451.2358

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl 2'-acetamido-6'-(2-acetoxyethyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (55a).



32 (1.00 g, 1.0 Eq, 2.6 mmol) wurde mit Zinkstaub (3.43 g, 20.0 Eq, 52.4 mmol) entsprechend AAV 7 reduziert, mit Pyridin (0.62 g, 0.64 mL, 3.0 Eq, 7.9 mmol), Essigsäureanhydrid (0.80 g, 3.0 Eq, 7.9 mmol) und DMAP (0.03 g, 0.1 Eq, 0.3 mmol) epimerisiert und doppelt geschützt. Nach Extraktion und Säulenchromatographie wurde **55a** (1.06 g, 2.4 mmol, 93 %) als farbloser Schaum erhalten.

Ausbeute 93 % **dr** 8.3 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.74 (m, 1H, 7a`), 1.89 (s, 3H, 10`), 1.93 (m, 1H, 7b`), 2.04 (s, 3H, 13`), 2.83 (dd, 1H, 1`,  $J$  = 10.8 Hz, 2.7 Hz), 2.93 (m, 1H, 6`), 3.65 (s, 3H, 2), 4.05 (s, 1H, 3`), 4.18 (m, 2H, 8`), 4.40 (ddd, 1H, 2`,  $J$  = 9.2 Hz, 2.7 Hz, 2.7 Hz), 5.65 (d, 1H, 11`, J = 9.2 Hz), 6.97 (m, 2H, Ph), 7.15-7.40 (m, 8H, Ph), 7.42 (d, 1H, 5`, J = 2.2 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 21.0 (13`), 23.5 (10`), 31.4 (7`), 33.7 (6`), 41.7 (1`), 46.9 (3`), 52.0 (2), 56.0 (2`), 61.8 (8`), 127.0, 127.2, 127.9, 128.0, 128.6, 128.7, 129.0, 129.1, 130.0, 139.5, 141.1, 142.8 (5`), 166.9, 169.7, 170.9.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3285(w), 3060(vw), 3029(w), 2953(w), 2321(vw), 2180(vw), 2078(vw), 2020(vw), 1981(vw), 1883(vw), 1737(vs), 1715(vs), 1643(vs), 1534(s), 1495(m), 1451(m), 1434(m), 1369(s), 1232(vs), 1143(vw), 1105(s), 1081(m), 1030(vs), 985(w), 937(vw), 913(vw), 862(w), 831(vw), 761(vs), 742(s), 701(vs).

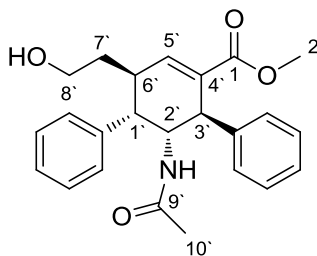
MS m/z (EI) = 435.3 (M⁺), 404.3, 376.2, 344.2, 316.2, 301.2, 289.1, 284.1, 267.2, 257.1, 242.2, 215.2, 161.1, 155.1, 119.1, 105.2, 91.1, 77.1, 60.2.

R_f – Wert 0.38 (Ethylacetat)

HRMS Exakte Masse: 435.2046

Gefundene Masse: 435.2047

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-2'-acetamido-6'-(2-hydroxyethyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (55b).



55a (0.84 g, 1.0 Eq, 1.9 mmol) wurde in trockenem Methanol (0.1 M) gelöst und Kaliumcarbonat (0.27 g, 1.0 Eq, 1.9 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Der Großteil des Methanols wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach Zugabe von Wasser und gesättigter Kochsalzlösung mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Ethylacetat) wurde das Produkt (0.52 g, 1.3 mmol, 69 %) als farbloser Schaum isoliert.

Ausbeute 69 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.63 (m, 1H, 7a'), 1.80 (m, 1H, 7b'), 1.88 (s, 3H, 10'), 2.82 (dd, 1H, 1', J = 10.5 Hz, 2.8 Hz), 3.04 (m, 1H, 6'), 3.64 (s, 3H, 2), 3.76 (m, 2H, 8'), 4.04 (s, 1H, 3'), 4.38 (ddd, 1H, 2', J = 9.4 Hz, 2.8 Hz, 2.8 Hz), 5.65 (d, 1H, NH, J = 9.4 Hz), 7.01 (m, 2H, Ph), 7.17-7.38 (m, 8H, Ph), 7.49 (d, 1H, 5', J = 2.7 Hz).

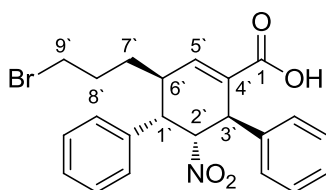
¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 23.5 (10'), 32.8 (6'), 35.5 (7'), 42.0 (1'), 46.9 (3'), 52.0 (2), 56.0 (2'), 59.8 (8'), 126.9, 127.1, 128.0, 128.1, 128.6, 128.6, 129.5, 139.9, 141.2, 143.5 (5'), 167.1, 169.6.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3301(w), 3061(vw), 3029(vw), 2924(m), 2856(w), 2244(vw), 2181(vw), 2113(vw), 1981(vw), 1885(vw), 1711(vs), 1645(vs), 1534(vs), 1495(m), 1436(s), 1374(m), 1271(vs), 1217(s), 1103(s), 1078(s), 1028(vs), 911(m), 862(vw), 829(vw), 761(vs), 732(vs), 700(vs).

MS m/z (EI) = 393.2 (M⁺), 334.1, 302.1, 289.1, 257.1, 243.1, 228.2, 186.0, 161.1, 128.1, 119.0, 91.1.

R_f – Wert	0.18 (Diethylether)	
HRMS	Exakte Masse:	393.1940
	Gefundene Masse:	393.1941

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(3-Brompropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbonsäure (56).



5 (4.03 g, 1.0 Eq, 9.4 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (6.60 g, 10.0 mL, 10.0 Eq, 94.1 mmol) mit Natriumchlorit (2.13 g (80 %), 2.0 Eq, 18.8 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1 => Et₂O) aufgereinigt und die Säure wurde als leicht bräunlicher Feststoff (Schaum) (3.38 g, 7.6 mmol, 81 %) erhalten.

Ausbeute 81 % (1 Diastereomer)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.52 (m, 1H, 7a`), 1.72 (m, 1H, 7b`), 1.91 (m, 1H, 8a`), 2.04 (m, 1H, 8b`), 2.92 (dd, 1H, 1`, J = 10.7 Hz, 3.3 Hz), 3.29 (m, 1H, 6`), 3.33 (m, 2H, 9`), 4.46 (s, 1H, 3`), 4.86 (dd, 1H, 2`, J = 3.3 Hz, 1.6 Hz), 6.97 (m, 2H, Ph), 7.19-7.42 (m, 8H, Ph), 7.56 (d, 1H, 5`, J = 2.5 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 29.5 (8`), 31.0 (7`), 32.8 (9`), 35.8 (6`), 42.2 (1`), 44.5 (3`), 92.5 (2`), 126.8, 127.6, 127.6, 127.8, 128.0, 128.9, 129.1, 136.8, 139.1, 145.8 (5`), 170.5 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3954(vw), 3903(vw), 3865(vw), 3803(vw), 3743(w), 3675(w), 3649(vw), 3629(vw), 3589(vw), 3568(vw), 3542(vw), 3457(vw), 3392(vw), 3345(vw), 3308(vw), 3025(vw), 2934(vw), 2640(w), 2537(w), 2406(vw), 2362(s), 2336(m), 2261(vw), 1962(vw), 1891(vw), 1828(vw), 1793(vw), 1771(vw), 1694(vs), 1647(s), 1604(w), 1548(vs), 1496(m), 1431(vs), 1367(s), 1290(vs), 1158(vw), 1114(w), 1079(w), 1028(w), 916(m), 836(m), 760(vs), 702(vs), 668(m), 647(m), 624(w), 565(m), 499(w), 458(w).

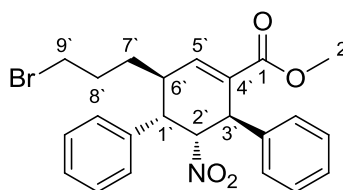
MS m/z (EI) = 444.8 (M⁺), 425.0, 395.9, 379.0, 367.0, 351.0, 319.0, 289.0, 274.9, 257.0, 243.3, 231.0, 215.0, 202.0, 192.7, 178.0, 167.1, 152.1, 141.0, 128.1, 115.0, 104.9, 91.1, 77.2.

R_f– Wert 0.14 (Pentan/Diethylether 1:1)

HRMS Exakte Masse: 443.0732

Gefundene Masse: 443.0732

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-(3-brompropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (57).



56 (3.24 g, 1.0 Eq, 7.3 mmol) wurde mit Thionylchlorid (3.47 g, 2.13 mL, 4.0 Eq, 29.2 mmol) in trockenem Methanol (0.1 M) nach AAV 3 verestert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1 => Et₂O) wurde das Produkt (2.94 g, 6.4 mmol, 88 %) als gelbliche Kristalle erhalten.

Ausbeute 88 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** > 99 : 1

Drehwert $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ (CHCl₃) - 20.1 (c = 0.92)

Schmelzpunkt 137 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.54 (m, 1H, 7a'), 1.73 (m, 1H, 7b'), 1.91 (m, 1H, 8a'), 2.97 (m, 1H, 8b'), 2.94 (dd, 1H, 1', J = 10.4 Hz, 3.5 Hz), 3.28 (m, 1H, 6'), 3.35 (m, 2H, 9'), 3.65 (s, 3H, 2), 4.52 (s, 1H, 3'), 4.88 (dd, 1H, 2', J = 3.5 Hz, 2.0 Hz), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.23-7.42 (m, 8H, Ph), 7.46 (d, 1H, 5', J = 1.9 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 29.6 (8'), 31.2 (7'), 32.9 (9'), 35.8 (6'), 42.5 (1'), 44.8 (3'), 52.0 (2), 92.6 (2'), 127.4, 127.6, 127.7, 127.7, 127.9, 128.9, 129.0, 137.0, 139.4, 143.2 (5'), 165.8 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3906(vw), 3867(vw), 3737(vw), 3675(vw), 3596(vw), 3458(vw), 3175(vw), 3062(w), 3026(w), 2950(m), 2853(vw), 2731(vw), 2364(vw), 2335(vw), 1962(vw), 1888(vw), 1824(vw), 1717(vs), 1654(w), 1603(vw), 1550(vs), 1496(w), 1448(s), 1368(s), 1272(vs), 1154(vw), 1111(w), 1080(vw), 1031(w), 917(vw), 833(vw), 758(vs), 702(s), 666(w), 621(vw), 561(vw), 500(w), 457(vw).

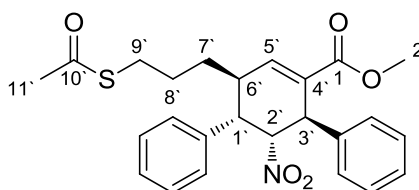
MS m/z (EI) = 457.1 (M⁺), 425.1, 410.0, 395.1, 379.1, 367.1, 351.1, 335.1, 307.1, 289.1, 271.1, 257.1, 243.1, 229.1, 215.1, 202.1, 191.1, 181.1, 167.1, 152.1, 128.1, 115.1, 105.1, 91.2, 77.2, 65.3, 59.3.

R_f – Wert 0.58 (Pentan/Diethylether 1:1)

HRMS Exakte Masse: 457.0889

Gefundene Masse: 457.0885

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-(3-(acetylthio)propyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (Hauptdiastereomer) (59a).



57 (0.50 g, 1.0 Eq, 1.10 mmol) wurde in DMF (0.2 M) gelöst und Kaliumthioacetat (**58**) (0.37 g, 3.0 Eq, 3.30 mmol) portionsweise zugegeben. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur (DC-Kontrolle) wurden Wasser und gesättigte Kochsalzlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die zwei gebildeten Diastereomere wurden durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) getrennt. Das Hauptdiastereomer (**59a**) (0.39 g, 0.85 mmol, 78 %) wurde als farblose Kristalle erhalten, das Mindermengendiastereomer (**59b**) (0.04 g, 0.1 mmol, 9 %) als farbloses Öl.

Ausbeute 78 % (1 Diastereomer) **dr** 8.7 : 1

Schmelzpunkt 117 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] Hauptdiastereomer = 1.45 (m, 1H, 7a`), 1.65 (m, 2H, 7b`, 8a`), 1.80 (m, 1H, 8b`), 2.29 (s, 3H, 11`), 2.82 (m, 2H, 9`), 2.93 (dd, 1H, 1`,  $J = 10.3$  Hz, 3.4 Hz), 3.33 (m, 1H, 6`), 3.64 (s, 3H, 2), 4.51 (s, 1H, 3`), 4.87 (dd, 1H, 2`, $J = 3.4$ Hz, 2.2 Hz), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.22-7.41 (m, 8H, Ph), 7.45 (d, 1H, 5`, $J = 2.2$ Hz).

δ [ppm] Nebendiastereomer = 1.50 (m, 1H, 7a`), 1.59 (m, 1H, 8a`), 1.65 (m, 1H, 7b`), 1.84 (m, 1H, 8b`), 2.30 (s, 3H, 11`), 2.61 (m, 1H, 6`), 2.79 (m, 2H, 9`), 3.11 (dd, 1H, 1`, $J = 12.4$ Hz, 10.2 Hz), 3.65 (s, 3H, 2), 4.69 (d, 1H, 3`,  $J = 5.8$  Hz), 5.29 (dd, 1H, 2`, $J = 12.4$ Hz, 5.8 Hz), 7.09 (m, 2H, Ph), 7.14 (m, 2H, Ph), 7.19-7.36 (m, 7H, Ph, 5`).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] Hauptdiastereomer = 26.5 (8`), 28.8 (9`), 30.6 (11`), 31.6 (7`), 36.1 (6`), 42.5 (1`), 44.8 (3`), 51.9 (2), 92.6 (2`), 127.2 (4`), 127.6, 127.7, 127.8, 128.8, 129.0, 137.1, 139.5, 143.4 (5`), 165.8 (1), 195.3 (10`).

δ [ppm] Mindermengendiastereomer = 26.4 (8`), 28.6 (9`), 30.6 (11`), 30.9 (7`), 42.5 (1`), 43.3 (6`), 44.6 (3`), 52.1 (2), 90.2 (2`), 127.5, 127.9, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 135.6, 138.6, 141.8 (5`), 165.2 (1), 195.3 (10`).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3434(vw), 3062(w), 3027(m), 2919(s), 2852(m), 1957(vw), 1885(vw), 1812(vw), 1717(vs), 1691(vs), 1601(vw), 1549(vs), 1494(w), 1452(m),

1437(m), 1366(m), 1272(vs), 1232(s), 1133(m), 1110(m), 1030(w), 953(w), 917(vw), 878(vw), 838(vw), 756(vs), 702(s), 667(w), 626(m), 553(vw), 506(vw).

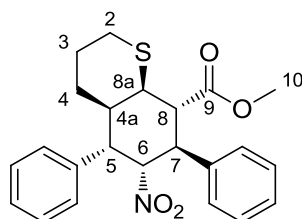
MS m/z (EI) = 453.1 (M^+), 421.1, 411.1, 373.1, 363.1, 349.0, 331.1, 321.1, 303.1, 297.1, 271.2, 257.0, 243.0, 215.0, 203.1, 178.4, 167.1, 152.0, 128.1, 115.0, 103.0, 91.1, 87.0, 77.1, 59.1.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 2:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 66.20 % H = 6.00 % N = 3.09 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 65.87 % H = 6.06 % N = 3.02 %

Synthese von (4a*R*,5*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-Methyl-6-nitro-5,7-diphenyloctahydro-2*H*-thiochromen-8-carboxylat (60).



59a (0.33 g, 1.0 Eq, 0.73 mmol) wurde nach AAV 4 mit Kaliumcarbonat (0.10 g, 1.0 Eq, 0.73 mmol) in einer 1:1 Mischung (0.02 M) aus trockenem THF und trockenem Methanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation wurde das Produkt (0.19 g, 0.45 mmol, 62 %) als watteähnliche, farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute 62 % (1 Diastereomer)

Schmelzpunkt 244 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.82 (m, 1H, 3a), 1.93 (m, 2H, 4), 2.2 (m, 1H, 3b), 2.36 (m, 1H, 2a), 2.61 (m, 1H, 4a), 2.79 (m, 1H, 2b), 3.33 (dd, 1H, 8,

$J = 12.1$ Hz, 11.9 Hz), 3.46 (s, 3H, 10), 3.59 (dd, 1H, 5, $J = 6.3$ Hz, 1.5 Hz), 3.69 (dd, 1H, 8a, $J = 11.9$ Hz, 4.3 Hz), 4.13 (dd, 1H, 7, $J = 12.3$ Hz, 12.1 Hz), 5.33 (dd, 1H, 6, $J = 12.3$ Hz, 6.3 Hz), 7.20 - 7.46 (m, 10H, Ph).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 23.6 (2), 28.0 (4), 28.3 (3), 37.7 (8a), 43.1 (4a), 45.7 (7), 50.4 (8), 51.9 (10), 53.0 (5), 87.3 (6), 127.5 , 128.0 , 128.1 , 128.9 , 129.0 , 138.0 , 138.3 , 172.7 (9).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3032 (vw), 2999 (vw), 2923 (w), 2850 (vw), 2270 (vw), 2022 (vw), 1977 (vw), 1890 (vw), 1726 (vs), 1601 (vw), 1548 (vs), 1497 (w), 1453 (s), 1436 (s), 1366 (s), 1322 (w), 1279 (s), 1237 (m), 1197 (s), 1171 (s), 1134 (w), 1081 (vw), 1031 (w), 971 (w), 948 (w), 909 (m), 888 (w), 831 (m), 784 (w), 760 (vs), 733 (vs), 699 (vs).

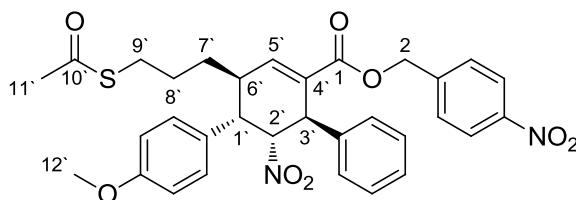
MS m/z (CI) = 440.1 ($\text{M} + \text{C}_2\text{H}_5^+$), 412.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), 380.1 , 365.1 , 349.1 , 333.1 , 319.1 , 305.1 , 293.1 , 265.1 , 233.1 , 193.1 , 167.1 , 130.9 , 115.0 , 113.0 , 91.1 , 87.1 .

R_f – Wert 0.16 (Pentan/Diethylether 3:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 67.13% H = 6.12% N = 3.40%

Gefundene Zusammensetzung: C = 66.89% H = 6.12% N = 3.27%

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-4-Nitrobenzyl-6'-(3-(acetylthio)propyl)-4-methoxy-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (61a).



65 (1.00 g, 1.0 Eq, 2.1 mmol) und 4-Nitrobenzylalkohol (0.33 g, 1.0 Eq, 2.1 mmol) wurden in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nacheinander wurden DMAP (0.03 g, 0.1 Eq, 0.2 mmol) und DCC (0.44 g, 1.0 Eq, 2.1 mmol) zugegeben.

Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Diethylether verdünnt, abfiltriert und auf Kieselgel aufgezogen. Die Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) lieferte das Produkt (0.98 g, 1.5 mmol, 72 %) als farblosen Schaum.

Ausbeute 72 % (1 Diastereomer)

^1H – NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.45 (m, 1H, 7a`), 1.66 (m, 2H, 8a`, 7b`), 1.77 (m, 1H, 8b`), 2.30 (s, 3H, 11`), 2.80 (m, 2H, 9`), 2.91 (dd, 1H, 1`,  $J = 10.4$  Hz, 3.5 Hz), 3.19 (m, 1H, 6`), 3.77 (s, 3H, 12`), 4.49 (s, 1H, 3`), 4.85 (dd, 1H, 2`,  $J = 3.5$  Hz, 2.0 Hz), 4.99 (d, 1H, 2a,  $J = 13.6$  Hz), 5.32 (d, 1H, 2b,  $J = 13.6$  Hz), 6.80 (m, 2H, Ph), 6.90 (m, 2H, Ph), 7.05 (m, 2H, Ph), 7.24 (m, 3H, Ph), 7.39 (m, 2H, Ph), 7.4 (m, 1H, 5`), 8.06 (m, 2H, Ph).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 26.5 (8`), 28.9 (9`), 30.6 (11`), 31.6 (7`), 36.5 (6`), 41.8 (1`), 44.9 (3`), 55.2 (12`), 65.0 (2), 92.7 (2`), 114.5, 123.6, 127.0, 127.9, 128.0, 128.9, 129.4, 139.8, 142.9, 145.3 (5`), 159.3, 165.2 (1), 195.6 (10`).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2934(w), 2857(vw), 2324(vw), 2187(vw), 2077(vw), 1718(vs), 1688(vs), 1655(w), 1608(m), 1547(vs), 1516(vs), 1452(m), 1347(vs), 1305(vw), 1253(vs), 1225(vs), 1182(s), 1132(s), 1108(vs), 1031(s), 954(m), 919(vw), 841(vs), 759(s), 701(vs).

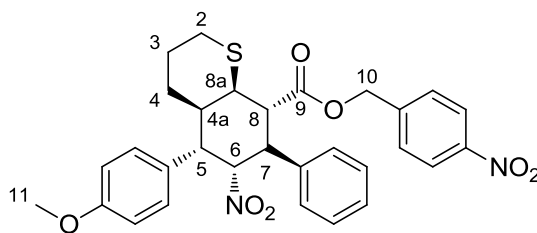
MS m/z (CI) = 452.3 (M – Nitrobenzylalkohol⁺), 405.3, 363.4, 271.3, 231.4, 183.3, 149.3, 126.2, 106.3, 97.3, 83.4.

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 63.55 % H = 5.33 % N = 4.63 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 63.78 % H = 5.11 % N = 4.72 %

Synthese von (4aR,5S,6R,7R,8S,8aR)-4-Nitrobenzyl-5-(4-methoxyphenyl)-6-nitro-7-phenyloctahydro-2H-thiochromen-8-carboxylat (61b).



61a (0.66 g, 1.0 Eq, 1.1 mmol) wurde nach AAV 4 mit Kaliumcarbonat (0.15 g, 1.0 Eq, 1.1 mmol) in einer 1:1 Mischung (0.02 M) aus trockenem THF und trockenem Methanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether wurde das Produkt (0.35 g, 0.6 mmol, 56 %) als faserige, farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute 56 % (1 Diastereomer)

Schmelzpunkt 276 °C

^1H – NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.97-1.77 (m, 3H, 7,8b), 2.22 (m, 1H, 8a), 2.39 (m, 1H, 9b), 2.59 (m, 1H, 1), 2.81 (m, 1H, 9a), 3.42 (dd, 1H, 5, J = 12.4 Hz, 12.4 Hz), 3.55 (dd, 1H, 2, J = 6.5 Hz, < 1 Hz), 3.72 (dd, 1H, 6, J = 12.4 Hz, 4.3 Hz), 3.80 (s, 3H, 12), 4.12 (dd, 1H, 4, J = 12.4 Hz, 12.4 Hz), 4.90 (d, 1H, 11b, J = 13.4 Hz), 5.11 (d, 1H, 11a, J = 13.4 Hz), 5.3 (dd, 1H, 3, J = 12.4 Hz, 6.5 Hz), 6.88 (m, 2H, Ph), 6.97 (m, 2H, Ph), 7.25 (m, 5H, Ph), 7.36 (m, 2H, Ph), 8.06 (m, 2H, Ph).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 23.6 (9), 28.1 (8), 28.2 (7), 37.7 (6), 43.3 (1), 45.6 (4), 50.0 (5), 52.4 (2), 65.0 (11), 87.5 (3), 114.3, 123.6, 127.9, 128.1, 129.0, 130.0, 130.1, 137.9, 142.6, 159.3, 172.4 (10).

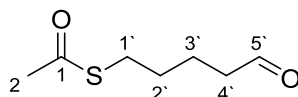
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3747(vw), 3513(vw), 3210(vw), 2926(w), 2829(vw), 2608(vw), 2329(vw), 2198(vw), 2072(vw), 2039(vw), 1994(vw), 1933(vw), 1805(vw), 1726(vs), 1606(m), 1549(vs), 1514(vs), 1458(m), 1434(m), 1384(s), 1343(vs), 1280(s), 1251(s), 1203(w), 1174(vs), 1127(w), 1038(s), 1014(m), 977(m), 945(vw), 913(vw), 888(w), 857(m), 837(vs), 804(m), 761(w), 733(s), 699(vs).

R_f – Wert 0.30 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 64.04 % H = 5.37 % N = 4.98 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 63.94 % H = 5.03 % N = 4.92 %

Synthese von S-(5-Oxopentyl)ethanthioat (**62**).



1 (4.95 g, 1.0 Eq, 30.0 mmol) wurde in DMF (0.5 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Kaliumthioacetat (**58**) (4.45 g, 1.3 Eq, 39.0 mmol) wurde portionsweise zugegeben und die Reaktion 30 Minuten bei 0 °C gerührt (DC-Kontrolle). Wasser (800 mL) und gesättigte Kochsalzlösung wurden zugegeben und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1) wurde das Produkt (3.90 g, 24.3 mmol, 81 %) als farbloses, niederviskoses Öl erhalten.

Ausbeute 81 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.66 (m, 4H, 2', 3'), 2.33 (s, 3H, 2), 2.47 (ddd, 2H, 4', J = 7.2 Hz, 7.2 Hz, 1.5 Hz), 2.88 (dd, 2H, 1', J = 6.9 Hz, 6.9 Hz), 9.77 (dd, 1H, 5', J = 1.5 Hz).

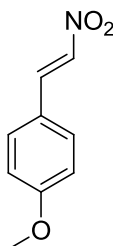
¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 21.0 (1'), 28.6, 29.0, 30.6 (2), 43.3 (4'), 195.7 (1), 201.9 (5').

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3362(vw), 2934(s), 2861(m), 2723(vw), 1723(vs), 1690(vs), 1577(vw), 1540(vw), 1413(w), 1355(m), 1298(vw), 1267(vw), 1134(vs), 958(m), 745(vw), 672(vw), 627(s), 530(vw).

MS Sowohl EI als auch CI ergaben kein auswertbares Massenspektrum, vermutlich bedingt durch schnelle Oxidation/Polymerisation.

R_f – Wert	0.32 (Pentan/Diethylether 2:1)	
CHN	Theoretische Zusammensetzung:	C = 52.47 % H = 7.55 %
	Gefundene Zusammensetzung:	C = 52.20 % H = 7.56 %

Synthese von (E)-1-Methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol (63).



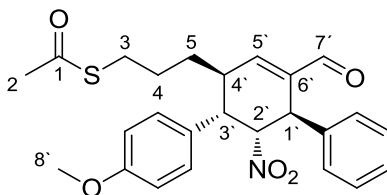
(E)-1-Methoxy-4-(2-nitrovinyl)benzol wurde nach AAV 5 auf einem Maßstab von 0.1 Mol aus 4-Methoxybenzaldehyd und Nitromethan synthetisiert. Nach Umkristallisation wurde das Produkt als leuchtend gelbe Kristallnadeln (12.1 g, 0.067 Mol, 67 %) erhalten.

Ausbeute 67 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.87 (s, 3H, Me), 6.96 (m, 2H, Ph), 7.50 (m, 2H, Ph), 7.53 (d, 1H, J = 13.7 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 13.7 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 55.5, 114.8, 122.4, 131.0, 134.8, 138.8, 162.7.

Synthese von S-(3-((1'*R*,2'*R*,3'*S*,4'*S*)-6'-Formyl-4''-methoxy-2'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)propyl)ethanthioat (64).



62 (3.50 g, 1.0 Eq, 21.8 mmol) wurde nach AAV 1 mit (*S*)-**4** (1.42 g, 0.2 Eq, 4.4 mmol), 4-Methoxynitrostyrol (**63**) (4.31 g, 1.1 Eq, 24.0 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (2.89 g, 2.75 mL, 1.00 Eq, 21.8 mmol) umgesetzt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1 + 1:2) wurde **64** (4.28 g, 9.4 mmol, 43 %) als leicht gelblicher Schaum erhalten.

Ausbeute 43 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** 5.4 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 4.5 (c = 0.58)

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.50 (m, 1H, 5a), 1.69 (m, 2H, 4a,5b), 1.82 (m, 1H, 4b), 2.32 (s, 3H, 2), 2.83 (m, 2H, 3), 2.95 (dd, 1H, 3', J = 10.4 Hz, 3.5 Hz), 3.30 (m, 1H, 4'), 3.77 (s, 3H, 8'), 4.44 (s, 1H, 1'), 4.84 (dd, 1H, 2', J = 3.5 Hz, 1.8 Hz), 6.80 (m, 2H, Ph), 6.90 (m, 2H, Ph), 7.18 (m, 2H, Ph), 7.40-7.27 (m, 4H, Ph), 9.59 (s, 1H, 7').

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 26.6 (8), 28.8 (9), 30.6 (11), 31.4 (7), 37.0 (1), 42.5 (2), 42.8 (4), 55.1 (12), 92.4 (3), 114.3, 127.7, 127.8, 128.6, 129.0, 137.5, 138.5, 153.4 (6), 159.1, 191.6 (13), 195.3 (10).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3355(vw), 3002(vw), 2933(w), 2837(vw), 2722(vw), 2187(vw), 2059(vw), 1984(vw), 1889(vw), 1766(vw), 1684(vs), 1610(w), 1584(vw), 1546(vs), 1512(s), 1452(m), 1362(m), 1305(w), 1250(vs), 1181(s), 1132(m), 1109(m), 1065(vw), 1031(s), 954(m), 886(w), 837(s), 759(s), 702(s).

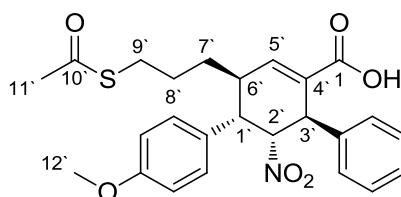
MS m/z (EI) = 453.3 (M⁺), 423.3, 406.4, 363.3, 347.3, 335.3, 313.3, 289.3, 273.3, 261.3, 257.2, 229.2, 215.2, 197.2, 193.2, 165.2, 141.2, 135.2, 121.2, 115.2, 108.2, 91.2, 87.2, 77.3.

R_f – Wert 0.27 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 66.20 % H = 6.00 % N = 3.09 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 66.01 % H = 5.96 % N = 3.07 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(3-(Acetylthio)propyl)-4-methoxy-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbonsäure (65).



64 (4.18 g, 1.0 Eq, 9.2 mmol) wurde in gepufferter Lösung in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten (6.46 g, 9.8 mL, 10.0 Eq, 92.2 mmol) mit Natriumchlorit (2.08 g (80 %), 2.0 Eq, 18.4 mmol) nach AAV 2 oxidiert. Das extrahierte Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (Pentan/Diethylether 1:1 => Et₂O) aufgereinigt und die Säure wurde als farbloser Schaum (3.73 g, 7.9 mmol, 86 %) erhalten.

Ausbeute 86 % (1 Diastereomer) **dr** > 99 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.43 (m, 1H, 7a`), 1.63 (m, 2H, 8a`, 7b`), 1.76 (m, 1H, 8b`), 2.29 (s, 3H, 11`), 2.79 (m, 2H, 9`), 2.86 (dd, 1H, 1`, J = 10.1 Hz, 3.3), 3.17 (m, 1H, 6`), 3.76 (s, 3H, 12`), 4.42 (s, 1H, 3`), 4.81 (dd, 1H, 2`, J = 3.3 Hz, 2.1 Hz), 6.78 (m, 2H, Ph), 6.88 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.4-7.29 (m, 3H, Ph), 7.54 (d, 1H, 5`, J = 2.5 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 26.4 (8`), 28.8 (9`), 30.6 (11`), 31.4 (7`), 36.5 (6`), 41.5 (1`), 44.5 (3`), 55.1 (12`), 92.6 (2`), 114.2, 126.6, 127.7, 128.6, 128.8, 129.0, 139.3, 146.1 (5), 159.0, 170.5 (1), 195.3 (10`).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2934(m), 2641(vw), 2551(vw), 2323(vw), 2099(vw), 2020(vw), 1988(vw), 1888(vw), 1686(vs), 1612(m), 1584(w), 1547(vs), 1513(vs), 1452(m),

1425(m), 1364(m), 1251(vs), 1181(s), 1131(s), 1109(s), 1032(s), 953(m), 834(s), 792(vw), 758(s), 700(vs).

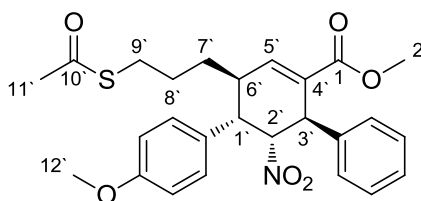
MS m/z (EI) = 469.5 (M^+), 451.5, 409.5, 405.5, 379.5, 361.5, 335.5, 301.4, 287.4, 261.5, 235.4, 197.4, 165.3, 145.2, 135.4, 121.4, 115.3, 91.4.

R_f – Wert 0.20 (Diethylether)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 63.95 % H = 5.80 % N = 2.98 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 63.47 % H = 5.94 % N = 2.90 %

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-Methyl-6'-(3-(acetylthio)propyl)-4-methoxy-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carboxylat (68).



65 (2.72 g, 1.0 Eq, 5.8 mmol) wurde in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden Methanol (4.74 g, 6.0 mL, 2.5 Eq, 14.8 mmol), DMAP (0.07 g, 0.1 Eq, 0.6 mmol) und DCC (1.19 g, 1.0 Eq, 5.8 mmol) zugegeben. Das Eisbad wurde entfernt und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt, abfiltriert und das Filtrat auf Kieselgel aufgezogen. Die Aufreinigung durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) lieferte das Produkt (2.25 g, 4.7 mmol, 80 %) als farblosen Schaum.

Ausbeute 80 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** > 99 : 1

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.45 (m, 1H, 7a`), 1.65 (m, 2H, 8a`, 7b`), 1.79 (m, 1H, 8b`), 2.31 (s, 3H, 11`), 2.81 (m, 2H, 9`), 2.88 (dd, 1H, 1`,  $J$  = 10.2 Hz, 3.4 Hz), 3.16 (m, 1H, 6`), 3.64 (s, 3H, 2), 3.77 (s, 3H, 12`), 4.48 (s, 1H, 3`), 4.83 (dd, 1H, 2`,  $J$  = 3.4 Hz, 2.5 Hz), 6.79 (m, 2H, Ph), 6.90 (m, 2H, Ph), 7.23 (m, 2H, Ph), 7.41-7.29 (m, 3H, Ph), 7.44 (d, 1H, 5`, J = 2.7 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 26.5 (8`), 28.8 (9`), 30.6 (11`), 31.6 (7`), 36.4 (6`), 41.8 (1`), 44.7 (3`), 51.9 (2), 55.1 (12`), 92.7 (2`), 114.2, 127.2, 127.6, 127.7, 128.7, 128.9, 139.5, 143.5 (5`), 159.0, 165.9 (1), 195.3 (10`).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3002(vw), 2940(w), 2841(vw), 2322(vw), 2048(vw), 1977(vw), 1887(vw), 1715(vs), 1688(vs), 1611(m), 1584(vw), 1547(vs), 1513(vs), 1437(s), 1364(s), 1304(w), 1252(vs), 1181(s), 1131(s), 1108(vs), 1030(vs), 951(s), 881(vw), 841(s), 758(vs), 701(vs).

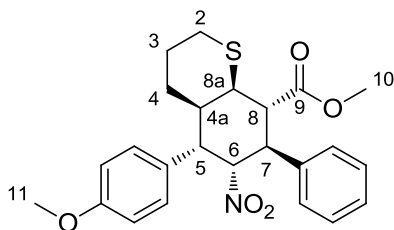
MS m/z (EI) = 483.5 (M^+), 451.4, 405.4, 393.4, 379.4, 361.4, 333.4, 319.4, 301.4, 287.3, 271.3, 255.3, 229.3, 197.3, 193.3, 171.3, 165.3, 145.3, 135.3, 121.3, 108.3, 91.3, 87.3.

R_f – Wert 0.48 (Pentan/Diethylether 2:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 64.58 % H = 6.04 % N = 2.90 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 64.76 % H = 6.03 % N = 3.00 %

Synthese von (4aR,5S,6R,7S,8S,8aR)-Methyl-5-(4-methoxyphenyl)-6-nitro-7-phenyloctahydro-2H-thiochromen-8-carboxylat (69).



68 (2.01 g, 1.0 Eq, 4.2 mmol) wurde nach AAV 4 mit Kaliumcarbonat (0.57 g, 1.0 Eq, 4.2 mmol) in trockenem Methanol (0.02 M) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether wurde das Produkt (1.67 g, 3.8 mmol, 91 %) als watteähnliche, farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute 91 % (1 Diastereomer)

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 142.2 (c = 0.49)

Schmelzpunkt 203 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.96-1.78 (m, 3H, 4,3a), 2.20 (m, 1H, 3b), 2.37 (m, 1H, 2a), 2.58 (m, 1H, 4a), 2.79 (m, 1H, 2b), 3.3 (dd, 1H, 8, J = 12.1 Hz, 12.0 Hz), 3.46 (s, 3H, 10), 3.55 (dd, 1H, 5, J = 6.3 Hz, 0.8 Hz), 3.68 (dd, 1H, 8a, J = 12.0 Hz, 4.2 Hz), 3.8 (s, 3H, 11), 4.09 (dd, 1H, 7, J = 12.5 Hz, 12.1 Hz), 5.33 (dd, 1H, 6, J = 12.5 Hz, 6.3 Hz), 6.88 (m, 2H, Ph), 7.37-7.20 (m, 7H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 23.6 (2), 28.0 (3), 28.2 (4), 37.6 (8a), 43.1 (4a), 45.4 (7), 50.3 (8), 51.8 (10), 52.3 (5), 55.1 (11), 87.2 (6), 114.1, 127.3, 127.8, 128.7, 129.8, 137.8, 159.0, 172.5 (9).

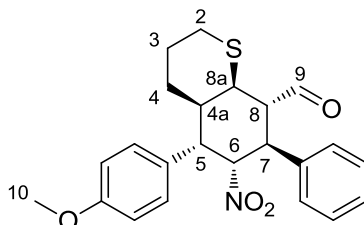
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3005(vw), 2950(m), 2918(m), 2844(w), 2056(vw), 1725(vs), 1609(s), 1582(w), 1548(vs), 1511(vs), 1455(s), 1435(vs), 1364(vs), 1322(w), 1305(w), 1278(s), 1252(vs), 1173(vs), 1133(m), 1079(w), 1031(vs), 971(m), 949(m), 909(w), 888(m), 836(vs), 815(s), 774(m), 760(s), 731(m), 699(vs).

MS m/z (CI) = 470.3 (M + C₂H₅⁺), 442.3 (M + H⁺), 410.3, 395.3, 363.3, 335.3, 295.3, 287.2, 255.2, 229.3, 223.3, 207.3, 191.3, 165.2, 149.3, 121.3, 103.3, 83.3.

R_f – Wert 0.48 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden, da die Kristalle 3-5 % Lösemittel enthalten, das nicht entfernt werden konnte.

Synthese von (4a*R*,5*S*,6*R*,7*S*,8*S*,8a*R*)-5-(4-Methoxyphenyl)-6-nitro-7-phenyloctahydro-2*H*-thiochromen-8-carbaldehyd (70).



64 (1.07 g, 1.0 Eq, 2.4 mmol) wurde nach AAV 4 mit Kaliumcarbonat (0.33 g, 1.0 Eq, 2.4 mmol) in trockenem Methanol (0.02 M) umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether wurde das Produkt (0.51 g, 1.2 mmol, 52 %) als faserige, farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute 52 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** 7.5 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) - 130.7 (c = 0.92)

Schmelzpunkt 156 °C

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.81 (m, 1H, 3a), 1.89 (m, 2H, 4), 2.17 (m, 1H, 3b), 2.48 (m, 1H, 2a), 2.52 (m, 1H, 4a), 2.81 (ddd, 1H, 2b, *J* = 13.7 Hz, 11.3 Hz, 3.0 Hz), 3.4 (ddd, 1H, 8, *J* = 12.0 Hz, 11.0 Hz, 2.6 Hz), 3.62 (m, 1H, 8a), 3.64 (m, 1H, 5), 3.79 (s, 3H, 10), 4.13 (dd, 1H, 7, *J* = 12.2 Hz, 12.0 Hz), 5.38 (dd, 1H, 6, *J* = 12.2 Hz, 6.9 Hz), 6.87 (m, 2H, Ph), 7.32-7.20 (m, 7H, Ph), 9.66 (d, 1H, 9, *J* = 2.6 Hz).

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 24.6 (2), 26.8 (3), 28.1 (4), 36.2 (8a), 42.3 (4a), 42.7 (7), 50.7 (5), 53.4 (8), 55.1 (10), 87.9 (6), 114.1, 127.9, 128.9, 129.7, 129.8, 137.8, 159.0, 200.6 (9).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3035(w), 2917(m), 2841(w), 2279(w), 2245(w), 2216(w), 2194(w), 2174(w), 2140(w), 2113(w), 2087(w), 2050(w), 2003(w), 1981(w), 1958(vw), 1925(vw), 1898(vw), 1717(s), 1609(s), 1581(w), 1548(vs), 1511(vs), 1455(s),

1368(s), 1303(w), 1250(vs), 1180(s), 1109(s), 1032(vs), 949(w), 917(w), 884(w), 835(vs), 812(s), 762(vs), 700(vs).

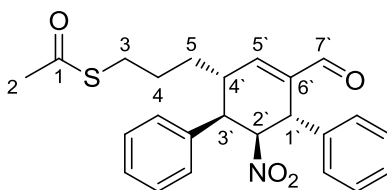
MS m/z (EI) = 411.2 (M^+), 365.2, 335.2, 261.2, 244.2, 229.2, 223.2, 197.2.

R_f – Wert 0.29 (Pentan/Diethylether 1:1)

HRMS Exakte Masse: 411.1499

Gefundene Masse: 411.1506

Synthese von S-(3-((1'S,2'S,3'R,4'R)-6'-Formyl-2'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)propyl)ethanthioat (71).



62 (0.32 g, 1.0 Eq, 2.0 mmol) wurde nach AAV 1 mit (*R*)-**4** (0.13 g, 0.2 Eq, 0.4 mmol), Nitrostyrol (**2**) (0.33 g, 1.1 Eq, 2.2 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (0.25 g, 0.25 mL, 1.00 Eq, 2.0 mmol) umgesetzt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1 => Et₂O + Toluol/Aceton 49:1) wurde **71** (0.44 g, 1.0 mmol, 51 %) als farbloser Feststoff erhalten. Zusätzlich wurde aus Dichlormethan/Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute 51 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** 4 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) + 9.9 (c = 0.53)

Schmelzpunkt 163 °C

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.50 (m, 1H, 5a), 1.70 (m, 2H, 4a,5b), 1.82 (m, 1H, 4b), 2.31 (s, 3H, 2), 2.82 (m, 2H, 3), 3.00 (dd, 1H, 3', $J = 10.6$ Hz, 3.4 Hz), 3.37 (m, 1H, 4'), 4.46 (s, 1H, 1'), 4.87 (dd, 1H, 2', $J = 3.4$ Hz, 1.8 Hz), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.19 (m, 2H, Ph), 7.41-7.26 (m, 7H, Ph, 5'), 9.60 (s, 1H, 7').

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 26.6 (4), 28.7 (3), 30.6 (2), 31.3 (5), 36.7 (4'), 42.9 (1'), 43.2 (3'), 92.3 (2'), 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 129.0, 129.0, 136.8, 137.5, 138.4, 153.3 (5'), 191.6 (7'), 195.3 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3349(vw), 2998(vw), 3030(vw), 2947(vw), 2869(vw), 2831(vw), 2730(vw), 2321(vw), 2184(vw), 2079(vw), 1979(vw), 1891(vw), 1818(vw), 1734(vw), 1681(vs), 1654(m), 1601(vw), 1542(vw), 1491(w), 1451(m), 1406(vw), 1359(m), 1241(vw), 1215(vw), 1163(m), 1139(s), 1110(s), 1072(w), 1031(vw), 1006(vw), 953(m), 918(w), 881(w), 853(vw), 811(vw), 774(s), 754(s), 700(vs).

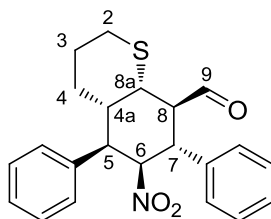
MS m/z (EI) = 423.4 (M^+), 381.4, 376.4, 351.4, 333.3, 316.3, 305.3, 283.3, 271.3, 259.2, 243.2, 215.2, 202.2, 178.2, 167.2, 152.2, 141.2, 128.2, 115.2, 103.2, 91.3, 87.2, 77.3.

R_f – Wert 0.40 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 68.06 % H = 5.95 % N = 3.31 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 68.15 % H = 5.97 % N = 3.29 %

Synthese von (4a*S*,5*R*,6*S*,7*R*,8*R*,8a*S*)-6-Nitro-5,7-diphenyloctahydro-2H-thiochromen-8-carbaldehyd (72).



71 (0.10 g, 1.0 Eq, 0.23 mmol) wurde nach AAV 4 mit Kaliumcarbonat (0.03 g, 1.0 Eq, 0.23 mmol) in einer 1:1 Mischung (0.02 M) aus trockenem THF und trockenem Methanol umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Umkristallisation aus Dichlormethan/Diethylether wurde das Produkt (0.05 g, 0.13 mmol, 57 %) als sehr feine, lange und farblose Kristallnadeln erhalten.

Ausbeute 57 % (1 Diastereomer) **ee** > 99 % **dr** 9 : 1

Drehwert $[\alpha]_D^{23}$ (CHCl₃) + 151.1 (c = 0.52)

Schmelzpunkt 251 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.82 (m, 1H, 3a), 1.92 (m, 2H, 4), 2.19 (m, 1H, 3b), 2.48 (m, 1H, 2a), 2.56 (m, 1H, 4a), 2.83 (m, 1H, 2b), 3.42 (ddd, 1H, 8, *J* = 11.5 Hz, 10.8 Hz, 2.5 Hz), 3.64 (dd, 1H, 8a, *J* = 10.8 Hz, 3.9 Hz), 3.70 (dd, 1H, 5, *J* = 6.9 Hz, 3.0 Hz), 4.18 (dd, 1H, 7, *J* = 12.1 Hz, 11.5 Hz), 5.41 (dd, 1H, 6, *J* = 12.1 Hz, 6.9 Hz), 7.40-7.21 (m, 10H, Ph), 9.68 (d, 1H, 9, *J* = 2.5 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 24.6 (2), 26.8 (4), 28.2 (3), 36.1 (8a), 42.2 (4a), 42.8 (7), 51.4 (5), 53.4 (8), 87.8 (6), 127.8, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 137.7, 200.5 (9).

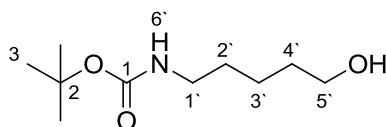
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3421(vw), 3058(vw), 3031(vw), 2930(m), 2906(w), 2870(w), 2732(vw), 2167(vw), 2066(vw), 1984(vw), 1952(vw), 1881(vw), 1808(vw), 1720(vs), 1602(w), 1544(vs), 1496(m), 1452(m), 1367(s), 1333(m), 1264(vw), 1231(w), 1193(vw), 1157(vw), 1137(vw), 1110(vw), 1081(w), 1028(w), 985(vw), 951(w), 913(m), 881(w), 828(m), 783(w), 758(s), 736(m), 698(vs).

MS *m/z* (EI) = 382.2 (M⁺), 335.1, 305.1, 271.2, 255.1, 243.2, 231.1, 214.1, 205.1, 193.1, 178.1, 167.1, 165.1, 153.1, 129.1, 115.1, 105.2, 91.3, 87.3, 77.2.

R_f – Wert 0.42 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 69.26 % H = 6.08 % N = 3.67 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 69.50 % H = 5.98 % N = 3.66 %

Synthese von *tert*-Butyl-(5-hydroxypentyl)carbamat (74).

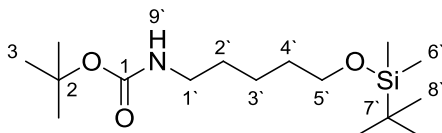
5-Aminopentanol (**69**) wurde nach Literaturvorschrift^[42] geschützt: 5-Aminopentanol (**69**) (5.26 g (95 %), 1.0 Eq, 48.5 mmol) und Natriumcarbonat (5.7 g, 1.1 Eq, 53.3 mmol) wurden in Wasser (1.00 M an 5-Aminopentanol) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Boc₂O (10.6 g, 1.0 Eq, 48.5 mmol) wurde in Dioxan (1.25 M) gelöst und langsam zugegeben. Das Eisbad wurde nach 15 Minuten entfernt und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Nach Zugabe von Wasser (50 mL) wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung mehrfach gewaschen. Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wurde ein farbloses Öl (9.2 g, 45.5 mmol, 94 %) erhalten.

Ausbeute 94 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.44 (s, 9H, 3), 1.33-1.66 (m, 6H, 2', 3', 4'), 3.12 (m, 2H, 1'), 3.64 (m, 2H, 5'), 4.61 (b, 1H, 6').

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 22.9, 28.4, 29.9, 32.3, 40.4, 62.6, 79.1, 156.1.

R_f – Wert 0.44 (Ethylacetat)

Synthese von *tert*-Butyl-(5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentyl)carbamate (75).

74 wurde nach Literaturvorschrift^[42] geschützt: **74** (9.24 g, 1.0 Eq, 45.5 mmol) und Imidazol (5.92 g, 1.3 Eq, 59.1 mmol) wurden in DMF gelöst. TBSCl (7.1 g (98 %), 1.0 Eq, 45.5 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Es wurde Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 6:1 => 3:1 => 1:1) wurde **75** (12.2 g, 38.6 mmol, 85 %) isoliert.

Ausbeute 85 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 6`), 0.89 (s, 9H, 8`), 1.36 (m, 2H, 3`), 1.44 (s, 9H, 3), 1.50 (m, 4H, 2`, 4`), 3.11 (m, 2H, 1`), 3.60 (t, 2H, 5`, J = 6.4 Hz), 4.52 (b, 1H, 9`).

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -5.3, 18.4, 23.1, 26.0, 28.4, 29.9, 32.4, 40.6, 63.0, 79.0, 156.0.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3989(vw), 3877(vw), 3463(vw), 3358(m), 2934(vs), 2860(vs), 1699(vs), 1520(vs), 1467(s), 1391(m), 1366(s), 1253(vs), 1175(vs), 1101(vs), 1007(w), 957(vw), 914(vw), 837(vs), 777(vs), 711(vw), 662(w), 569(vw), 502(vw), 477(vw).

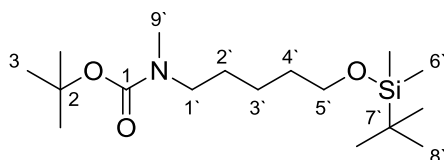
MS m/z (ESI) = 340.0 (M + Na⁺), 317.8 (M + H⁺), 261.9.

R_f – Wert 0.21 (Pentan/Diethylether 9:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 60.52 % H = 11.11 % N = 4.41 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 60.52 % H = 10.94 % N = 4.66 %

Synthese von *tert*-Butyl-(5-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pentyl)-(methyl)carbamate (76**)).**



76 wurde analog Literaturvorschrift^[43] synthetisiert. **75** (7.6 g, 1.0 Eq, 24 mmol) wurde in DMF (0.3 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. NaH (2.1 g (55%), 2.0 Eq, 48 mmol) wurde portionsweise zugegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur aufgewärmt und gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war (20 Minuten). Es wurde erneut auf 0 °C abgekühlt und Methyljodid (6.8 g, 3.0 mL, 2.0 Eq, 48 mmol) langsam zugetropft. Das Eisbad wurde entfernt und unter DC-Kontrolle weitergerührt, bis die Reaktion komplett war (1 Stunde). Wasser (800 mL) und gesättigte Kochsalzlösung wurden zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 19:1 => 9:1) lieferte das Produkt (7.0 g, 22 mmol, 87 %) als farbloses Öl.

Ausbeute 87 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 0.04 (s, 6H, 6'), 0.89 (s, 9H, 8'), 1.31 (m, 2H, 3'), 1.45 (s, 9H, 3), 1.52 (m, 4H, 2', 4'), 2.83 (s, 3H, 9'), 3.19 (t, 2H, 1', J = 7.0 Hz), 3.60 (t, 2H, 5', J = 6.5 Hz).

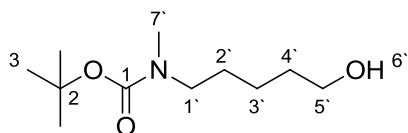
¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = -5.3 (6'), 18.3 (7'), 23.0 (3'), 25.9 (8'), 27.7 (2'), 28.4 (3), 32.5 (4'), 34.0 (9'), 48.7 (1'), 63.0 (5'), 78.9 (2), 155.3 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3828(vw), 3772(vw), 3376(vw), 2932(vs), 2860(vs), 2741(vw), 1699(vs), 1470(vs), 1395(vs), 1366(s), 1310(m), 1254(s), 1220(vw), 1169(s), 1101(vs), 1044(vw), 1004(w), 923(w), 880(m), 838(vs), 776(vs), 712(vw), 663(w), 574(vw), 529(vw).

MS m/z (ESI) = 354.2 (M + Na⁺), 338.4, 298.3, 232.3.

R_f – Wert 0.19 (Pentan/Diethylether 9:1)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden.

Synthese von *tert*-Butyl-(5-hydroxypentyl)(methyl)carbammat (77).

76 (6.9 g, 1.0 Eq, 21.7 mmol) wurde in THF (1.0 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TBAF (11.4 g, 43.5 mL (1.0 M), 2.0 Eq, 43.5 mmol) wurde zugegeben und bei 0 °C gerührt bis die Reaktion komplett war (DC-Kontrolle). Nach Zugabe von 20 mL Wasser wurde möglichst viel THF am Rotationsverdampfer entfernt, 800 mL Wasser zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1 => Et₂O) wurde das Produkt (4.3 g, 20.9 mmol, 96 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 96 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.35 (m, 2H, 3'), 1.45 (s, 9H, 3), 1.49-1.64 (m, 4H, 2', 4'), 1.92 (b, 1H, 6'), 3.21 (t, 2H, 1', J = 7.3 Hz), 3.64 (t, 2H, 5', J = 6.6 Hz).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 22.8 (3'), 27.4 (2'), 28.4 (3), 32.3 (4'), 48.4 (1'), 62.6 (5'), 79.1 (2), 155.7 (1).

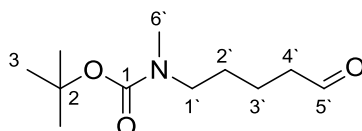
IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3436(s), 2975(s), 2933(vs), 2864(s), 1678(vs), 1577(vw), 1541(vw), 1481(s), 1456(s), 1429(s), 1398(vs), 1366(s), 1310(m), 1250(m), 1219(m), 1168(vs), 1075(w), 1055(m), 964(vw), 925(vw), 876(w), 756(s), 665(vw), 640(vw), 577(vw), 534(vw), 460(vw).

MS m/z (EI) = 217.3 (M⁺), 187.3, 160.2, 144.2, 131.3, 116.3, 100.3, 88.3, 69.4, 57.3.

R_f – Wert 0.28 (Diethylether)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden.

Synthese von *tert*-Butylmethyl(5-oxopentyl)carbamat (78).



77 (4.06 g, 1.0 Eq, 18.7 mmol) wurde nach AAV 8 mit PCC (8.05 g, 2.0 Eq, 37.4 mmol) oxidiert. Das nach Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) aufgereinigt. Das Produkt (2.92 g, 13.6 mmol, 72 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 72 %

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.45 (s, 9H, 3), 1.55 (m, 2H, 2'), 1.62 (m, 2H, 3'), 2.48 (t, 2H, 4', $J = 7.0$ Hz), 2.83 (s, 3H, 6'), 3.23 (m, 2H, 1'), 9.77 (d, 1H, 5', $J = 1.1$ Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 19.1 (3'), 27.3 (2'), 28.4 (3), 34.0 (6'), 43.4 (4'), 48.0 (1'), 79.2 (2), 157.0 (1), 186.2 (5').

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3437(vw), 2973(s), 2931(s), 2719(vw), 1693(vs), 1578(vw), 1542(vw), 1479(m), 1458(m), 1395(s), 1367(m), 1310(w), 1253(m), 1218(w), 1169(vs), 1088(vw), 1051(vw), 987(vw), 879(w), 771(w), 638(vw), 530(vw).

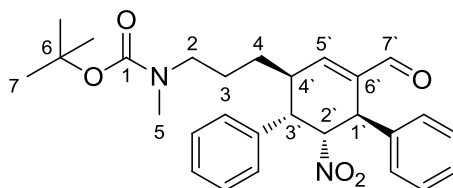
MS m/z (EI) = 430.3 (Aldol), 374.3, 329.3, 301.2, 273.2, 257.3, 229.3, 215.3 (M^+), 200.3, 186.2, 172.2, 144.2, 132.3, 114.3, 100.3, 87.3, 57.4.

R_f – Wert 0.28 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 61.37 % H = 9.83 % N = 6.51 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 61.05 % H = 9.82 % N = 6.99 %

Synthese von *tert*-Butyl-(3-((1'*R*,2'*R*,3'*S*,4'*S*)-6'-formyl-2'-nitro-1',2',3',4'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)propyl)(methyl)carbammat (**79**).



78 (2.82 g, 1.0 Eq, 13.1 mmol) wurde nach AAV 1 mit (S)-**4** (0.85 g, 0.2 Eq, 2.6 mmol), Nitrostyrol (**2**) (2.15 g, 1.1 Eq, 14.4 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (1.73 g, 1.65 mL, 1.0 Eq, 13.1 mmol) umgesetzt. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) wurde **79** (2.81 g, 5.9 mmol, 45 %) als schwach gelblicher Schaum erhalten.

Ausbeute 45 % (1 Diastereomer) **dr** 4.1 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.4 (s, 9H, 7), 1.62 (m, 3H, 4,3a), 1.75 (m, 1H, 3b), 2.78 (s, 3H, 5), 3.01 (dd, 1H, 3', J = 10.4 Hz, 3.3 Hz), 3.17 (m, 2H, 2), 3.37 (m, 1H, 4'), 4.46 (s, 1H, 1'), 4.86 (dd, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 1.65 Hz), 6.98 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.24-7.41 (m, 7H, Ph,5'), 9.60 (s, 1H, 7').

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 24.9 (3), 28.4 (7), 29.5 (4), 34.2 (5), 37.0 (4'), 42.9 (1'), 43.4 (3'), 48.7 (2), 79.3 (6), 92.3 (2'), 127.6, 127.7, 127.8, 128.0, 129.0, 129.0, 136.9, 138.4, 153.6 (1), 191.6 (7').

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3062(vw), 2974(w), 2931(w), 2720(vw), 2284(vw), 2115(vw), 1989(vw), 1958(vw), 1685(vs), 1603(vw), 1547(vw), 1485(m), 1453(m), 1393(s), 1364(s), 1312(w), 1252(w), 1219(vw), 1155(vs), 1074(w), 1034(w), 1002(vw), 970(vw), 915(vw), 878(m), 767(s), 699(vs).

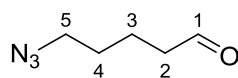
MS m/z (EI) = 478.3 (M^+), 422.3, 405.3, 388.3, 357.2, 348.3, 332.3, 314.3, 302.3, 275.2, 240.2, 215.2, 193.2, 167.2, 129.2, 115.2, 105.3, 91.3, 88.3, 58.5.

R_f–Wert 0.17 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 70.27 % H = 7.16 % N = 5.85 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 70.05 % H = 7.16 % N = 5.88 %

Synthese von 5-Azidopentanal (80).



Natriumazid (0.59 g, 3.0 Eq, 9.0 mmol) wurde in DMF (0.5 M) vorgelegt und **1** (0.50 g, 1.0 Eq, 3.0 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle), Wasser (60 mL) wurde zugegeben und mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 4:1) wurde das Produkt (0.31 g, 2.5 mmol, 82 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 82 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.64 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.50 (m, 2H, 2), 3.31 (m, 2H, 5, J = 6.6 Hz), 9.78 (t, 1H, 1, J = 1.4 Hz).

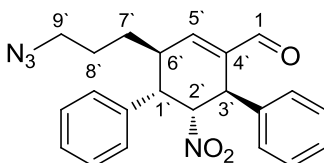
¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 19.2, 28.2, 43.2, 51.0, 201.5.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2941(m), 2873(w), 2726(w), 2099(vs), 1724(vs), 1541(vw), 1457(w), 1391(vw), 1351(vw), 1265(m), 1176(vw), 1110(vw), 1014(vw), 906(vw), 839(vw), 757(vw), 668(vw), 557(vw), 497(vw).

MS m/z (EI) = 253.3 (Aldolprodukt), 211.2, 197.1, 167.0, 154.1, 148.9, 138.1, 128.0, 125.9, 111.2, 100.0, 98.2, 81.9, 71.1, 55.0.

R_f – Wert 0.20 (Pentan/Diethylether 4:1)

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-(3-Azidopropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3,1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (81).



80 (0.127 g, 1.00 Eq, 1.00 mmol) wurde nach AAV 1 mit (*S*)-**4** (0.065 g, 0.20 Eq, 0.20 mmol), Nitrostyrol (**2**) (0.179 g, 1.20 Eq, 1.20 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (0.132 g, 0.126 mL, 1.00 Eq, 1.00 mmol) umgesetzt. Zusätzlich wurde Benzoesäure (0.018 g, 0.15 Eq, 0.15 mmol) zugegeben. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1 => 1:1) wurde **81** (0.189 g, 0.48 mmol, 48 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 48 % (1 Diastereomer) **dr** 7.8 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.53 (m, 1H, 7a'), 1.68 (m, 2H, 7b',8a'), 1.82 (m, 1H, 8b'), 3.01 (dd, 1H, 1', J = 10.6 Hz, 3.4 Hz), 3.28 (m, 2H, 9'), 3.40 (m, 1H, 6'), 4.47 (s, 1H, 3'), 4.87 (dd, 1H, 2', J = 3.4 Hz, 1.6 Hz), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.26-7.41 (m, 7H, Ph,5'), 9.61 (s, 1H, 1).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 25.8 (8'), 29.5 (7'), 36.6 (6'), 42.9 (3'), 43.2 (1'), 51.1 (9'), 92.3 (2'), 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 129.0, 129.1, 136.7, 137.6, 138.3, 153.0 (5'), 191.5 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3868(vw), 3783(w), 3727(vw), 3634(vw), 3598(vw), 3457(vw), 3348(vw), 3173(vw), 3062(w), 3029(w), 2927(w), 2865(vw), 2819(vw), 2726(vw), 2391(w), 2293(vw), 2098(vs), 1961(vw), 1884(vw), 1814(vw), 1762(vw), 1689(vs), 1648(vw), 1603(vw), 1549(vs), 1495(w), 1453(m), 1368(m), 1252(m), 1164(w),

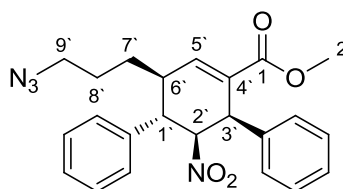
1113(vw), 1077(vw), 1034(vw), 1004(vw), 975(vw), 920(vw), 887(vw), 849(vw), 759(vs), 702(s), 668(vw), 618(w), 559(vw), 500(w).

MS m/z (CI) = 419.2 ($M + C_2H_5^+$), 391.2 ($M + H^+$), 363.2, 332.2, 316.2, 298.1, 288.2, 271.2, 257.3, 226.2, 196.2, 193.1, 167.0, 120.7, 115.0, 91.1, 70.2.

R_f – Wert 0.36 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden.

Synthese von (1'S,2'S,3'R,6'S)-Methyl-6'-(3-azidopropyl)-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3,1''-terphenyl]-4'-carboxylat (Hauptdiastereomer) (82).



57 (0.20 g, 1.0 Eq, 0.44 mmol) wurde in DMF (0.2 M) gelöst und Natriumazid (0.17 g, 6.0 Eq, 2.62 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Nach Zugabe von Wasser wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und die gebildeten Diastereomere durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 3:1 => 1:1) getrennt. Das Hauptdiastereomer **82** (0.101 g, 0.24 mmol, 55 %) wurde als farbloser, klebriger Film erhalten, das Mindermengendiastereomer (0.043 g, 0.1 mmol, 23 %) als farbloses Öl.

Ausbeute 78 % (getrennte Diastereomere) **dr** 2.4 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] (Hauptdiastereomer) = 1.5 (m, 2H, 7a'',8a''), 1.66 (m, 1H, 7b''), 1.84 (m, 1H, 8b''), 2.63 (m, 1H, 6''), 3.13 (dd, 1H, 1', J = 12.4 Hz, 10.2 Hz), 3.23 (m, 2H, 9''), 3.65 (s, 3H, 2), 4.70 (d, 1H, 3', J = 5.8 Hz), 5.29 (dd, 1H, 2', J = 12.4 Hz, 5.8 Hz).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] (Hauptdiastereomer) = 25.9 (8'), 29.2 (7'), 42.5 (1'), 42.4 (6'), 44.6 (3'), 51.1 (9'), 52.1 (2), 90.3 (2'), 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 128.5, 128.6, 129.1, 135.5, 138.6, 143.2 (5'), 165.2 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3025(w), 2948(w), 2862(vw), 2362(vw), 2341(vw), 2098(vs), 1717(s), 1653(vw), 1602(vw), 1553(s), 1495(vw), 1452(w), 1368(w), 1272(s), 1248(s), 1143(vw), 1093(w), 1030(vw), 984(vw), 912(vw), 846(vw), 757(vs), 702(m), 668(vw), 557(vw), 513(vw).

MS m/z (EI) = 420.3 (M^+), 388.1, 362.2, 346.2, 330.1, 314.0, 286.2, 268.1, 257.2, 254.2, 241.2, 228.1, 215.1, 193.1, 165.1, 152.0, 128.1, 115.1, 105.0, 91.1, 77.1, 59.1.

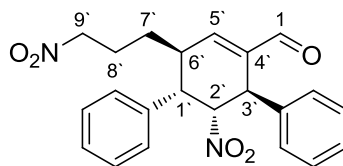
R_f – Wert 0.18 (Hauptdiastereomer) (Pentan/Diethylether 2:1)

0.38 (Mindermengendiastereomer) (Pentan/Diethylether 2:1)

HRMS Exakte Masse: 420.1798

Gefundene Masse: 420.1786

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-2'-Nitro-6'-(3-nitropropyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (85).



5 (0.10 g, 1.0 Eq, 0.23 mmol) wurde in Acetonitril (0.1 M) gelöst und Silbernitrit (0.36 g, 10.0 Eq, 2.33 mmol) zugegeben. Die Reaktion wurde unter Lichtschutz bei Raumtemperatur mehrere Tage gerührt (DC-Kontrolle). Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion mit Dichlormethan wurde das Rohprodukt durch

Säulenchromatographie (Pentan/Diethylester 1:2 => Et₂O) aufgereinigt. **85** (0.027 g, 0.07 mmol, 29 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 29 % **dr** 18 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.56 (m, 1H, 7a`), 1.71 (m, 1H, 7b`), 2.06 (m, 1H, 8a`), 2.26 (m, 1H, 8b`), 2.99 (dd, 1H, 1`, J = 10.7 Hz, 3.3 Hz), 3.44 (m, 1H, 6`), 4.35 (m, 2H, 9`), 4.48 (s, 1H, 3`), 4.88 (m, 1H, 2`), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.19 (m, 2H, Ph), 7.26-7.46 (m, 7H, Ph, 5`), 9.62 (s, 1H, 1).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 24.2 (8`), 29.1 (7`), 36.5 (6`), 43.0, 43.1, 74.9 (9`), 92.2 (2`), 127.5, 127.6, 128.0, 128.3, 129.1, 136.4, 137.9, 138.2, 152.1 (5`), 191.4 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3027(w), 2924(w), 2850(vw), 2727(vw), 1960(vw), 1888(vw), 1814(vw), 1688(vs), 1652(w), 1551(vs), 1495(w), 1453(w), 1371(m), 1219(w), 1165(w), 1079(vw), 1034(vw), 916(vw), 887(vw), 852(vw), 758(vs), 703(s), 669(vw), 617(vw), 557(vw), 510(vw), 459(vw).

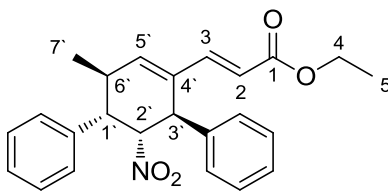
MS m/z (EI) = 394.2 (M⁺), 368.6, 348.1, 333.2, 287.2, 284.1, 271.1, 243.1, 231.0, 215.1, 191.1, 167.1, 149.0, 129.0, 115.0, 97.3, 91.1, 69.1, 57.5.

R_f – Wert 0.38 (Pentan/Diethylether 1:2)

HRMS Exakte Masse: 394.1529

Gefundene Masse: 394.1522

Synthese von (E)-Ethyl-3-((1'S,2'R,3'R,6'S)-6'-methyl-2'-nitro-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)acrylat (88).



34 (0.150 g, 1.0 Eq, 0.47 mmol) wurde nach AAV 6 unter Argon in Dichlormethan (0.3 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das stabile Ylid **17** (0.195 g, 1.2 Eq, 0.56 mmol) wurde zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktion wurde unter DC-Kontrolle bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 4:1) aufgereinigt und als farbloser Schaum (0.160 g, 0.41 mmol, 87 %) erhalten.

Ausbeute 87 % **dr** > 99 %

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.16 (d, 3H, 7', J = 7.1 Hz), 1.22 (t, 3H, 5, J = 7.1 Hz), 2.84 (dd, 1H, 1', J = 10.4 Hz, 3.3 Hz), 3.36 (m, 1H, 6'), 4.12 (m, 2H, 4), 4.29 (s, 1H, 3'), 4.86 (dd, 1H, 2', J = 3.3 Hz, 1.9 Hz), 5.47 (d, 1H, 3, J = 15.9 Hz), 6.57 (d, 1H, 5', J = 3.0 Hz), 7.00 (m, 2H, Ph), 7.23-30 (m, 5H, Ph), 7.31-43 (m, 4H, Ph,2).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 14.2 (5), 19.3 (7'), 31.7 (6'), 44.7 (1'), 45.8 (3'), 60.3 (4), 93.0 (2'), 118.1 (3), 127.6, 127.7, 127.9, 128.0, 128.7, 129.2, 129.9 (4'), 137.4, 138.6, 144.6 (5'), 144.8 (2), 166.6 (1)

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3919(vw), 3881(vw), 3853(vw), 3808(vw), 3760(vw), 3677(vw), 3658(vw), 3533(vw), 3417(vw), 3341(vw), 3230(vw), 3170(vw), 3089(vw), 3062(vw), 3030(vw), 2975(m), 2931(w), 2901(vw), 2874(vw), 2827(vw), 2714(vw), 2369(vw), 2345(vw), 1959(vw), 1882(vw), 1812(vw), 1711(vs), 1635(vs), 1549(vs), 1496(w), 1453(m), 1368(s), 1308(s), 1288(s), 1253(s), 1168(vs), 1098(vw), 1078(vw), 1040(m), 981(m), 918(vw), 846(m), 763(m), 703(vw), 632(m), 589(vw), 534(w), 501(w).

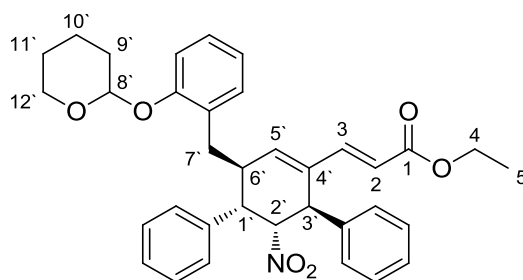
MS m/z (EI) = 392.1 (M^+), 361.1, 319.1, 315.1, 297.1, 269.1, 255.1, 241.1, 229.1, 209.0, 193.1, 179.0, 167.1, 151.9, 141.0, 128.1, 115.0, 105.0, 91.0, 77.0, 65.1, 55.1.

R_f – Wert 0.34 (Pentan/Diethylether 3:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 73.64 % H = 6.44 % N = 3.58 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 73.14 % H = 6.46 % N = 3.45 %

Synthese von (*E*)-Ethyl-3-((1'*S*,2'*R*,3'*R*,6'*S*)-2'-nitro-6'-(2-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)benzyl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-yl)acrylat (89).



22 (0.050 g, 1.0 Eq, 0.10 mmol) wurde nach AAV 6 unter Argon in Dichlormethan (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das stabile Ylid **17** (0.039 g, 1.1 Eq, 0.11 mmol) wurde zugegeben und das Eisbad entfernt. Die Reaktion wurde unter DC-Kontrolle bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1) aufgereinigt und die Säure wurde als farbloser Schaum (0.050 g, 0.09 mmol, 88 %) erhalten.

Ausbeute 88 % (2 THP Diastereomere a, b) **dr** 1 : 1

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.20 (t, 6H, 5, J = 7.14 Hz), 1.56 (m, 1H, 10''), 1.69 (m, 5H, 11', 10''), 1.88 (m, 5H, 9', 10''), 2.02 (m, 1H, 10''), 2.54 (dd, 1H, 7aa', J = 13.2 Hz, 9.3 Hz), 2.61 (dd, 1H, 7ba', J = 13.2 Hz, 8.8 Hz), 3.10 (m, 4H,

1',7ab',7bb'), 3.63 (m, 3H, 6a',12aa',12ba'), 3.75 (m, 1H, 6b'), 3.87 (m, 2H, 12ab',12bb'), 4.08 (m, 4H, 4), 4.23 (m, 2H, 3'), 4.87 (m, 2H, 2'), 5.39 (m, 1H, 8a'), 5.40 (d, 1H, 3a', $J = 15.9$ Hz), 5.42 (d, 1H, 3b', $J = 15.9$ Hz), 5.47 (m, 1H, 8b'), 6.62 (d, 1H, 5a', $J = 3.0$ Hz), 6.66 (d, 1H, 5b', $J = 3.0$ Hz), 6.89-7.36 (m, 30H, Ph,2).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 14.2 (5), 19.2 (10'), 25.0 (11'), 30.6 (9'), 33.5 (7'), 33.7 (7'), 37.7 (6'), 37.8 (6'), 42.4 (1'), 42.9 (1'), 45.6 (3'), 45.7 (3'), 60.2 (4), 62.1 (12'), 62.2 (12'), 93.4 (2'), 96.2 (8'), 96.9 (8'), 111.4, 114.4, 117.6 (3), 117.7 (3), 121.2, 121.3, 126.5, 126.6, 127.6, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 129.1, 129.1, 130.0, 130.2, 131.3, 131.4, 137.6, 138.7, 142.9 (5'), 142.9 (5'), 145.0, 154.8, 155.4, 166.6 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3989(vw), 3890(vw), 3854(vw), 3813(vw), 3786(vw), 3753(vw), 3673(vw), 3633(vw), 3448(vw), 3337(vw), 3061(vw), 3029(vw), 2940(s), 2869(m), 2791(vw), 2656(vw), 2364(vw), 2343(vw), 1953(vw), 1894(vw), 1711(vs), 1632(s), 1549(vs), 1492(vs), 1453(s), 1366(s), 1309(m), 1290(m), 1238(vs), 1177(vs), 1119(m), 1075(vw), 1037(vs), 964(s), 919(m), 872(w), 846(w), 815(vw), 756(vs), 703(s), 660(vw), 627(w), 588(vw), 551(w), 502(vw), 471(vw).

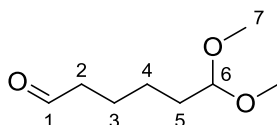
MS m/z (ESI) = 566.2 (M^+), 518.1, 467.2, 435.5, 393.4, 343.6, 325.7, 268.4, 161.1, 97.4.

R_f – Wert 0.42 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 74.05 % H = 6.57 % N = 2.47 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 73.56 % H = 6.99 % N = 2.27 %

Synthese von 6,6-Dimethoxyhexanal (93).



Cyclohexen (**89**) (4.93 g, 6.08 mL, 1.00 Eq, 60.0 mmol) wurde nach Literaturvorschrift^[56] in Dichlormethan/Methanol bei – 78 °C ozonolysiert und im Anschluss bei Raumtemperatur direkt mit Toluolsulfonsäure (0.88 g, 0.09 Eq, 5.1 mmol) monoacetalisiert. Nach Neutralisation der Sulfonsäure mit Natriumhydrogencarbonat (20.16 g, 4.0 Eq, 240.0 mmol) wurde Dimethylsulfid (14.92 g, 17.8 mL, 4.0 Eq, 240 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) wurde **93** (7.30 g, 45.6 mmol, 76 %) als farbloses Öl erhalten.

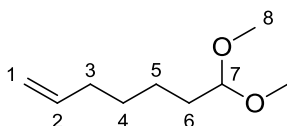
Ausbeute 76 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.45 (m, 2H, 2), 3.32 (s, 6H, 7), 4.37 (t, 1H, 6, J = 5.6 Hz), 9.78 (m, 1H, 7).

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 21.9, 24.2, 32.5, 43.8, 52.7 (7), 104.5 (6), 202.5 (1).

R_f – Wert 0.20 (Pentan/Diethylether 2:1)

Synthese von 7,7-Dimethoxyhept-1-en (**94**).



93 (7.30 g, 1.0 Eq, 45.6 mmol) wurde analog Literaturvorschrift^[57] mit Triphenylmethylphosphoniumbromid (97.70 g, 6.0 Eq, 273.0 mmol) und ^tBuLi (186 mL (1.47 M in Pentan), 6.0 Eq, 273.0 mmol) in THF bei – 78 °C olefiniert. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde **94** (5.34 g, 33.7 mmol, 74 %) als schwach gelbliches Öl erhalten.

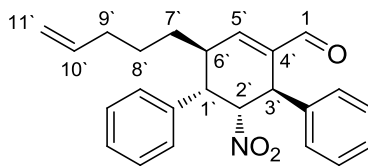
Ausbeute 74 %

^1H – NMR (300 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.39 (m, 4H, 4,5), 1.60 (m, 2H, 6), 2.06 (m, 2H, 3), 3.31 (s, 6H, 8), 4.36 (t, 1H, 7, J = 5.7 Hz), 4.97 (m, 2H, 1), 5.80 (m, 1H, 2).

^{13}C – NMR (75 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 24.1, 28.8, 32.4, 33.7, 52.6 (8), 104.5 (2), 114.4 (1), 138.8 (7).

R_f – Wert 0.40 (Pentan/Diethylether 9:1)

Synthese von (1'S,2'R,3'R,6'S)-2'-Nitro-6'-(pent-4-en-1-yl)-1',2',3',6'-tetrahydro-[1,1':3',1''-terphenyl]-4'-carbaldehyd (96).



94 (0.5 g, 3.16 mmol) wurde in einer 1:1 Mischung aus Aceton und 1 M HCl gelöst und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt (DC-Kontrolle). Wasser wurde zugegeben und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Nach Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 9:1) wurde das Lösemittel vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt, da 6-Heptenal (**95**) sehr flüchtig ist. Trotzdem konnte **95** nur als 2:1 Mischung mit Ether isoliert werden und wurde daher direkt in der Tripelkaskade eingesetzt.

95 (0.197 g, 1.00 Eq, 1.75 mmol) wurde nach AAV 1 mit (S)-**4** (0.114 g, 0.20 Eq, 0.35 mmol), Nitrostyrol (**2**) (0.314 g, 1.20 Eq, 2.11 mmol) und Zimtaldehyd (**3**) (0.209 g, 0.199 mL, 0.9 Eq, 1.58 mmol) umgesetzt. Nach zweimaliger Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1 + 4:1 => 2:1) wurde **96** (0.281 g, 0.76 mmol 43 %) als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 43 % (1 Diastereomer) **dr** 4 : 1

^1H – NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 1.48 (m, 2H, 7a`,8a`), 1.65 (m, 2H, 7b`,8b`), 2.04 (m, 2H, 9`), 3.02 (dd, 1H, 1`, J = 10.4 Hz, 3.6 Hz), 3.37 (m, 1H, 6`), 4.46 (s, 1H, 3`), 4.87 (dd, 1H, 2`,  $J$  = 3.4 Hz, 1.8 Hz), 4.96 (m, 2H, 11`), 5.76 (m, 1H, 10`), 6.99 (m, 2H, Ph), 7.20 (m, 2H, Ph), 7.24-7.41 (m, 7H, Ph,5`), 9.60 (s, 1H, 1).

^{13}C – NMR (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 25.6, 31.7, 33.5 (9`), 36.9 (6`), 42.9 (3`), 43.3 (1`), 92.4 (2`), 115.0 (11`), 127.6, 127.8, 127.9, 128.9, 129.0, 137.0, 137.3, 137.6 (10`), 138.5, 154.0 (5`), 191.6 (1).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3024(m), 2925(m), 2854(w), 2723(vw), 2411(vw), 2362(w), 2339(vw), 1955(vw), 1811(vw), 1690(s), 1644(vw), 1604(vw), 1549(s), 1495(vw), 1452(w), 1372(w), 1218(m), 1164(w), 1077(vw), 1034(vw), 997(vw), 915(w), 758(vs), 700(s), 667(vw), 618(vw), 557(vw), 507(vw).

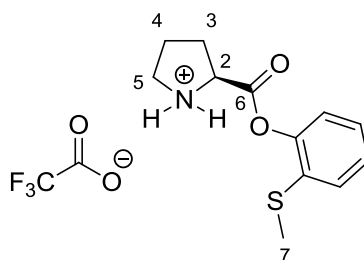
MS m/z (EI) = 375.0 (M^+), 345.1, 328.2, 310.2, 299.1, 285.2, 272.3, 259.0, 242.9, 231.0, 215.1, 202.0, 191.1, 180.9, 167.0, 152.0, 141.0, 115.1, 104.9, 91.1, 69.2, 55.1.

R_f – Wert 0.22 (Pentan/Diethylether 4:1)

HRMS Exakte Masse: 375.1834

Gefundene Masse: 375.1823

Synthese von (S)-2-((2-(Methylthio)phenoxy)carbonyl)pyrrolidin-1-ium-2,2,2-trifluoracetat (101).



108 (0.337 g, 1.0 mmol) wurde analog Literaturvorschrift^[58] in einer 3:1 Mischung (0.1 M) aus Dichlormethan und Trifluoressigsäure bei 0 °C entschützt. Nach Beendigung der Reaktion (2 Stunden) wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan aufgenommen und das Lösemittel wieder am Rotationsverdampfer entfernt. Dies wurde mehrfach wiederholt und das Produkt anschließend in etwas Diethylether im Eisfach auskristallisiert. **101** wurde als faseriger, beigefarbener Feststoff (0.316 g, 0.9 mmol, 90 %) erhalten.

Ausbeute 90 %

Schmelzpunkt 98 °C

¹H – NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 2.13 (m, 2H, 4), 2.40 (s, 3H, 7), 2.55 (m, 2 H, 3), 3.47 (m, 2H, 5), 4.70 (dd, 1H, 2, J = 7.5 Hz, 7.5 Hz), 7.04 (m, 1H, Ph), 7.16 (m, 1H, Ph), 7.26 (m, 2H, Ph).

¹³C – NMR (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 15.5 (7), 23.6 (4), 28.8 (3), 45.7 (5), 59.1 (2), 121.9, 126.2, 127.2, 127.6, 130.8, 147.0, 167.2 (6).

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2982(w), 2661(vw), 2580(vw), 2452(vw), 2117(vw), 1765(vs), 1689(vs), 1626(w), 1586(vw), 1514(vw), 1471(m), 1442(w), 1412(s), 1368(w), 1334(w), 1280(w), 1250(vw), 1195(vs), 1168(vs), 1121(vs), 1070(s), 957(w), 901(w), 871(vw), 834(s), 791(m), 737(vs), 718(vs), 676(m).

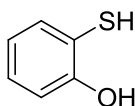
MS m/z (EI) = 237.3 (M – TFA⁺), 209.2, 140.2, 125.2, 95.2, 77.3, 70.3.

R_f – Wert Baseline (Diethylether)

CHN Theoretische Zusammensetzung: C = 47.86 % H = 4.59 % N = 3.99 %

Gefundene Zusammensetzung: C = 47.73 % H = 4.65 % N = 3.97 %

Synthese von 2-Mercaptophenol (105).



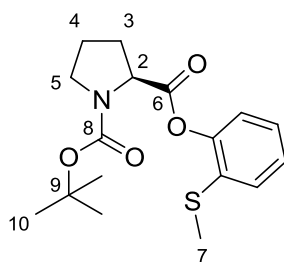
Die Synthese von **105** erfolgte nach Literaturvorschrift^[49] ausgehend von 2-Aminophenol (**103**) (9.00 g, 1.0 Eq, 82.5 mmol) durch Diazotierung mit Natriumnitrit (5.83 g, 1.02 Eq, 84.1 mmol) in wässriger salzsaurer Lösung bei 0 °C. Im Anschluss wurde Kaliummethylxanthat (80.00 g, 6.1 Eq, 500.0 mmol) in 50 mL Wasser bei 75 °C gelöst und das Diazoniumsalz zugetropft. Der Ansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und mehrfach mit Diethylether extrahiert. Das erhaltene rotbraune Öl (**104**) wurde direkt in Diethylether (0.2 M) mit Lithiumaluminiumhydrid (5.00 g, 1.6 Eq, 131.0 mmol) reduziert. Das Produkt wurde nach Extraktion mit Diethylether durch Destillation gereinigt und als farbloses Öl (7.08 g, 56.1 mmol, 68 %) erhalten.

Ausbeute 68 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 3.01 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.86 (m, 1H, Ph), 6.97 (m, 1H, Ph), 7.24 (m, 1H, Ph), 7.46 (m, 1H, Ph).

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 111.8, 115.1, 120.9, 130.4, 135.6, 156.1.

Synthese von (S)-1-tert-Butyl-2-(2-(methylthio)phenyl)pyrrolidin-1,2-dicarboxylat (108**).**



Die Synthese von **108** erfolgte ausgehend von Thiophenol **105** (6.00 g, 1.0 Eq, 47.6 mmol), das nach Literaturvorschrift^[50] mit Kaliumhydrogencarbonat (4.76 g, 1.0 Eq, 47.6 mmol) und MeI (6.75 g, 3.0 mL, 47.6 mmol) in DMF (1.0 M) selektiv am Schwefel methyliert wurde ($\Rightarrow$ **106**).

Ein Teil des so erhaltenen Methylthiophenols (**106**) (1.30 g, 1.0 Eq, 9.3 mmol) wurde mit Boc-Prolin (**107**) (2.00 g, 1.0 Eq, 9.3 mmol) in Dichlormethan (0.2 M) bei 0 °C mit DMAP (0.11 g, 0.1 Eq, 0.9 mmol) und DCC (1.92 g, 1.0 Eq, 9.3 mmol) verestert. Nach Zugabe aller Reagenzien wurde über Nacht bei 0 °C gerührt, im Anschluss abfiltriert und durch Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 2:1 $\Rightarrow$ 1:1) aufgereinigt. Das Produkt (2.59 g, 7.4 mmol, 80 %) wurde als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute 80 %

¹H – NMR (300 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 1.49 (s, 9H, 10), 1.96 (m, 1H, 4a), 2.12 (m, 1H, 4b), 2.40-2.29 (m, 2H, 3), 2.43 (s, 3H, 7), 3.69-3.39 (m, 2H, 5), 4.62-4.52 (m, 1H, 2), 7.30-7.01 (m, 4H, Ph). Rotamere.

¹³C – NMR (75 MHz, CDCl₃) δ [ppm] = 15.2 (7), 23.6 (4), 24.5 (4), 28.5 (10), 29.9 (3), 31.0 (3), 46.4 (5), 46.6 (5), 59.1 (2), 79.9 (9), 80.2 (9), 122.0, 122.6, 126.0, 126.1, 126.6, 126.7, 127.2, 127.3, 127.6, 153.8 (8), 170.9 (6). Rotamere.

IR $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3518(vw), 3067(vw), 2976(s), 2927(m), 2882(m), 2286(vw), 1771(vs), 1699(vs), 1573(vw), 1542(vw), 1471(s), 1444(s), 1396(vs), 1366(s), 1255(m), 1195(vs), 1139(vs), 1074(s), 1033(w), 971(w), 921(m), 861(w), 749(m), 677(vw), 605(vw), 543(vw), 492(vw).

MS m/z (EI) = 338.3 (M⁺), 282.3, 264.3, 236.3, 196.3, 170.3, 167.2, 140.2, 125.2, 114.2, 97.2, 70.3, 57.3.

R_f – Wert 0.36 (Pentan/Diethylether 1:1)

CHN Eine korrekte CHN konnte nicht erhalten werden.

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Professor Dr. D. Enders danke ich sehr herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die in der Forschung gewährten Freiheiten, insbesondere bei Themen, die zwar großes Potential hatten, aber nicht unbedingt im Focus der eigentlichen Forschungen lagen (wie z.B. mein Wunderkatalysator).

Herrn Professor Dr. M. Albrecht danke ich für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Professor Dr. G. Raabe danke ich für die vielen Versuche meine Miniatur-Kristalle zu vermessen.

Frau Anette Müller und Herrn Doktor Jan Runsink danke ich für die Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren. Frau Silke Küpper und Frau Christel Dittmer danke ich für die Aufnahme der IR- und MS-Spektren, Frau Desirée Gilliam und Frau Sabine Drehsen für die Durchführung der gaschromatographischen und HPLC-Untersuchungen. Bei Frau Claudia Schleep möchte ich mich für die Durchführung der Elementaranalysen und bei Herrn Hasso Jussen für die prompte Reparatur von Glasgeräten bedanken.

Frau Karin Risse und Herrn Dr. Wolfgang Bettray („Kartons dürfen nicht im Labor gestapelt werden, mhh, da ja leider kein Karton da ist, könnt Ihr auch gleich noch die Destillen reinigen) danke ich für die Bewältigung der bürokratischen Hürden an der Hochschule.

Mein besonderer Dank gilt meinem Laborkollegen Hans-Bernd Mieskes, der Nicht-Mensafraktion Dominik Göddertz, Dirk Iffland für die gestenreichen Geschichten, dem schwimmenden Alexander Jonas, Nico Erdmann, der die zweifelhafte Ehre hatte, das Projekt fertigzukochen und das Paper zu schreiben zu dürfen. Insbesondere möchte ich mich auch bei Sarah David, Chiara Zavattaro, Violeta Terteryan, Monika Ludwig, Florian Boek, Matthias Seppelt sowie Renata M. de Figueiredo für meine kontinuierliche Fütterung und bei allen Arbeitskreismitgliedern für die vielen lustigen Momente und Gespräche bedanken.

Vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt haben, insbesondere für Speis und Trank und Unterschlupf während der Schreibphase. Meiner Schwester Ulrike danke ich für die Durchsicht meiner Arbeit und Ihr und ihrem Mann Jörg für die Bekochung und die Poker-, Dart- und Videoabende.

7. Abkürzungsverzeichnis

Ar	Aryl-
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
Bu	Butyl-
Cbz	Benzyloxycarbonyl-
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Verhältnis der Diastereomere
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
Et	Ethyl-
EtOAc	Essigsäureethylester
Hep	Heptyl-
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital
HPLC	High Pressure Liquid Chromatographie
Hz	Hertz
Kat	Katalysator
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid

LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital
MCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
NBS	N-Bromsuccinimid
NMR	NMR-Spektroskopie (Kernresonanzspektroskopie)
Nu	Nukleophil
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
PG	Schutzgruppe
Ph	Phenyl-
Pr	Propyl-
R _F	in Bezug auf die Laufmittelfront
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBSCI	tert-Butyldimethylsilylchlorid
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TMS	Tetramethylsilan
TMS-	Trimethylsilyl-
TsOH, <i>p</i> TsOH, <i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
UHP	Harnstoff-Wasserstoffperoxid Addukt

8. Literaturverzeichnis

- [1] B. List, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1774 – 1779.
- [2] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- [3] a) K.A. Ahrendt, C.J. Borths, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243. b) A.B. Northrup, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- [4] a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric organocatalysis* (Wiley-VCH, Weinheim, **2005**). b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719. c) M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001. d) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819. e) G. Lelais, D.W.C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79. e) B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413. f) R.M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. g) P.I. Dalko, *Enantioselective organocatalysis* (Wiley-VCH, Weinheim, **2007**). h) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. i) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534. j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. k) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138. l) D. Enders, A.A. Narine, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7857. m) B. Buckley, *Ann. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem.* **2009**, *105*, 113. n) M. Bella, T. Gasperi, *Synthesis* **2009**, 1583. o) S. Bertelsen, K.A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. p) P. Merino, E. Marqués-Lopez, T. Tejero, R.P. Herrera, *Synthesis* **2010**, 1.
- [5] B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.
- [6] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert *Angew. Chem.* **1971**, *13*, 492.
- [7] Z.G. Hajos, D.R. Parrish *J. Org. Chem.* **1974**, *39*(12), 1615.
- [8] a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911. b) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890.
- [9] Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284.

- [10] S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K.A. Jørgensen *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411.
- [11] Y. Huang, A.M. Walji, C.H. Larsen, D.W.C. MacMillan *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- [12] A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1119.
- [13] D. Enders, M.R.M. Hüttl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature* **2006**, *441*, 861.
- [14] D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, *1*, 26.
- [15] D. Enders, M.R.M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471.
- [16] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1330.
- [17] a) L.F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. b) L.F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, Domino reactions in organic synthesis (Wiley- VCH, Weinheim, **2006**). c) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619. d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143. e) K.C. Nicolaou, D.J. Edmonds, P.G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. f) C.J. Chapman, C.G. Frost, *Synthesis* **2007**, *1*. g) H. Davies, E. Sorensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2969. h) D. Enders, C. Grondal, M.R.M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570. i) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037. j) N. Halland, P.S. Aburel, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1272. k) J.W. Yang, M.T.H. Fonseca, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036. l) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710. m) D. Enders, A.A. Narine, T.R. Benninghaus, G. Raabe, *Synlett* **2007**, 1667. n) Y. Hayashi, T. Okano, S. Aratake, D. Hazeldard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *119*, 4922. o) G-L. Zhao, R. Rios, J. Vesley, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8468. p) D. Enders, M.R.M. Hüttl, G. Raabe, J.W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 267. q) D. Enders, C. Wang, J.W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539. r) P. Kotame, B-C. Hong, J-H. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 704. s) F-L. Zhang, A-W. Xu, Y-F. Gong, M-H. Wei, X-L. Yang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6815. t) D. Enders, R. Krüll, W.

- Bettray, *Synthesis* **2010**, 567. u) M. Rueping, A. Kuenkel, F. Tato, J.W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3699. v) E. Reyes, G. Talavera, J.L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5701. w) D. Zhu, M. Lu, L. Dai, G. Zhong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6089. x) L-Y. Wu, G. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7196. y) A-N. Alba, X. Companyo, M. Viciano, R. Rios, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1432. z) D. Enders, C. Wang, J.W. Bats, *Synlett* **2009**, 1777. za) D. Enders, C. Wang, G. Raabe, *Synthesis* **2009**, 4119. zb) J. Franzén, A. Fisher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 787. zc) D. Enders, M. Jeanty, J.W. Bats, *Synlett* **2009**, 3175. zd) L. Hong, W. Sun, C. Liu, L. Wang, R. Wang, *Chem. Eur. J.* **2010**, 15, 440. ze) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chemistry* **2010**, 2, 167. zf) D. Enders, C. Wang, A. Greb, M. Mukanova, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2447.
- [18] a) S.K. Klimenko, T.V. Stolbova, L.K. Kulikova, G.M. Shub, *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 661. b) S.K. Klimenko, T.V. Stolbova, L.K. Kulikova, G.M. Shub, *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 370. c) S.K. Klimenko, T.V. Stolbova, L.K. Kulikova, *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 22.
- [19] M. Marigo, J. Franzén, T.B. Poulsen, W. Zhuang, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964.
- [20] S. Bertelsen, P. Dinér, R.L. Johansen, K.A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1536.
- [21] C.F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1218.
- [22] Y.K. Chen, M. Yoshida, D.W.C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328.
- [23] P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 2029.
- [24] D. Enders, C. Wang, J.X. Liebich, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11058.
- [25] D. Enders, K. Lüttgen, A.A. Narine, *Synthesis* **2007**, 959.

- [26] T. Govender, L. Hojabri, F.M. Moghaddam, P.I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1763.
- [27] H. Li, J. Wang, T. E-Nunu, L. Zu, W. Jiang, S. Wie, W. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 507.
- [28] H. Sundén, I. Ibrahim, G-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 574.
- [29] H. Li, J. Wang, H. Xie, L. Zu, W. Jiang, E.N. Duesler, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, 9(6), 965.
- [30] S. Fustero, D. Jiménez, J. Moscardó, S. Catalán, C. del Pozo, *Org. Lett.* **2007**, 9(25), 5283.
- [31] Dissertation *Bert Nolte* RWTH Aachen **2002**.
- [32] Dissertation *Matthias Hüttl* RWTH Aachen **2007**.
- [33] a) C-Y. Ho, Y-C. Chen, M-K. Wong, D. Yang, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 898. b) J.V.B. Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron* **1993**, 49, 5127.
- [34] N. Saito, A. Ryoda, W. Nakanishi, T. Kumamoto, T. Ishikawa *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 16, 2759.
- [35] A. Merschaert, P. Delbeke, D. Daloze, G. Dive, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4697.
- [36] Y. Guindon, F. Soucy, C. Yoakim, W.W. Ogilvie, L. Plamondon, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8992.
- [37] M.G.B. Drew, S.C. Ennis, J.J. Gridley, H.M.I. Osborn, D.G. Spackman, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7919.
- [38] J.H. Ahn, M.S. Shin, S.H. Jung, S.K. Kang, K.R. Kim, S.D. Rhee, W.H. Jung, S.D. Yang, S.J. Kim, J.R. Woo, J.H. Lee, H.G. Cheon, S.S. Kim, *J. Med. Chem.* **2006**, 49(15), 4781.
- [39] M. Terada, T. Ikehara, H. Ube, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14112.

- [40] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie* (Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York, **1995**).
- [41] H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1330.
- [42] J.M. Humphrey, Y. Liao, A. Ali, T. Rein, Y-L. Wong, H-L. Chen, A.K. Courtney, S.F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8584.
- [43] R. Robles-Machín, J. Adrio, J.C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*(13), 5023.
- [44] N. Selvakumar, D. Srinivas, M.K. Khera, M.S. Kumar, R.N.V.S. Mamidi, H. Sarnaik, C. Charavaryamath, B.S. Rao, M.A. Raheem, J. Das, J. Iqbal, R. Rajagopalan, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3953.
- [45] Bachelorarbeit Tobias Haven RWTH Aachen **2009**.
- [46] Y.L. Chow, B.H. Bakker, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 2268.
- [47] J. Zanardi, C. Leriverend, D. Aubert, K. Julienne, P. Metzner *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5620.
- [48] G.L. Cantoni, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*(11), 2942.
- [49] C. Djerassi, M. Gorman, F.X. Markley, E.B. Oldenburg, *J. Am Chem. Soc.* **1955**, *77*(3), 568.
- [50] M. Schou, V.W. Pike, A. Varrone, B. Gulyás, L. Farde, C. Halldin, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 1007.
- [51] D.A. Evans, J.A. Gauchet-Prunet, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*(9), 2446.
- [52] D.R. Li, A. Murugan, J.R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 46.
- [53] H. Mattes, C. Benezra, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2732.
- [54] J. Narayanan, Y. Hayakawa, J. Fan, K.L. Kirk, *Bioorganic Chemistry* **2003**, *31*, 191.
- [55] N. Audic, H. Clavier, M. Mauduit, J-C. Guillemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 924.
- [56] F. Douelle, A.S. Capes, M.F. Greaney, *Org. Lett.* **2007**, *9*(10), 1931.

- [57] D. Enders, S. Dhulut, D. Steinbusch, A. Herrbach, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3942.
- [58] C. Tardy, M. Facompré, W. Laine, B. Baldeyrou, D. García-Gravalos, A. Francesch, C. Mateo, A. Pastor, J.A. Jiménez, I. Manzanares, C. Cuevas, C. Bailly, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Schmid
Vorname:	Bertram
Geburtstag:	14.08.1976
Geburtsort:	Esslingen
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Qualifikationen:

07/1996	Abitur
10/1997 – 10/2003	Studium der Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität München (Diplom Chemie)
06/2004 – 06/2006	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Erick Carreira an der ETH Zürich (nicht beendet)
10/2006	Promotion in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dieter Enders an der RWTH Aachen