

Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen und Studien zur Totalsynthese von Tetrafibrin



Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. nat.

von **Christian Wagner**
geboren am 25.02.1988 in Ankum

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20180104-133811-7

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20180104-133811-7>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von September 2013 bis Mai 2017 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

The asymmetric reduction of imidazolinones with trichlorosilane, C. Wagner, A. F. Kotthaus, S. F. Kirsch *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4513-4516.

Chemische Strukturen werden unter Einbindung des Kapitels als Ziffer vor der eigentlichen Verbindungsnummer gekennzeichnet.

Meinen Eltern

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Stefan F. Kirsch für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, der zur Verfügung gestellten Mittel und seine stetige Unterstützung während der letzten Jahre danken. Ich hätte mir keine besseren Umstände für die Arbeit an der vorliegenden Dissertation wünschen können.

Für die Erstellung des Zweitgutachtens danke ich Prof. Dr. Fabian Mohr. Weiterhin danke ich Prof. Dr. Thorsten Benter und Prof. Dr. Nils Helge Schebb für die Teilnahme an meiner Prüfungskommission.

Mein Dank gilt weiterhin Christine Schneidereit, die sich um die bürokratischen Hürden rund um die Laborarbeit gekümmert hat. Herrn Dr. Markus Roggel und Herrn Dr. Andreas Kotthaus danke ich für die sehr gut organisierten Praktika und für die gute Zusammenarbeit während der letzten Jahre, in denen sie stets dazu bereit waren, ihren reichhaltigen Erfahrungsschatz mit mir zu teilen. Ich möchte mich auch herzlichst bei Jürgen Dönecke, Simone Bettinger, Ilka Polanz und Andreas Siebert für die Durchführung der analytischen Verfahren bedanken. Ohne ihren Kenntnisstand und ihre Erfahrungen wäre diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Philipp Klahn, Klaus-Daniel Umland, Michael Wegener, Angela Bredenkamp, Florian Huber, Sara Hummel und Andreas Häring danke ich für die herzliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die Hilfestellung insbesondere in der Anfangszeit meiner Promotion.

Den jetzigen Doktoranden Svenja Schlempp, Phillip Biallas, My Linh Tong, Kristina Holzschneider, Torsten Cellnik und Martin Jübermann möchte ich für eine gute Zusammenarbeit und die schöne Arbeitsatmosphäre danken und ihnen auf diesem Wege viel Erfolg für die weitere Promotion wünschen.

Bei meinen Laborkollegen Florian Huber, Andreas Häring und Svenja Schlempp muss ich mich gesondert erneut bedanken. Dass die praktische Arbeit einer Dissertation nicht immer nur angenehm sein kann, wird jeder bestätigen können, der den erstrebten Titel trägt. Umso aussagekräftiger ist es also, dass ich mich insbesondere durch diese drei Kollegen immer mit Freude an meine Laborzeit zurückerinnern werde.

Meinen Forschungsstudenten Markus Mühlinghaus, Torsten Cellnik, Tina Keller, Frederic Ballaschk und Marcel Jaschinski danke ich für tatkräftige Unterstützung im Labor. Ich hoffe, sie konnten aus dieser Zeit auch einiges mitnehmen.

Von ganzem Herzen danke ich den Menschen in meinem Leben, die mir während dieser Zeit stets ein fester und wichtiger Rückhalt waren. Allen voran meinen Eltern, durch deren aufopferungsvolle Unterstützung ich mein Studium und meine Promotion erst schaffen konnte, und darüber hinaus meinen Geschwistern und Freunden, die immer für mich da waren.

Inhaltsverzeichnis

I Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen	1
1 Einleitung	3
1.1 Aktivierungsmodi in der Organokatalyse	3
1.2 Lewis-Basen-Organokatalyse.....	4
1.2.1 Aktivierung von Silizium-Reagenzien durch Lewis Basen	6
1.2.2 Lewis-Basen katalysierte Reduktionen mit Trichlorsilan	8
1.2.3 Lewis-Basen katalysierte Allylierungen mit Allyltrichlorsilan	11
1.2.4 Sonstige Lewis-Basen katalysierte Reaktionen	14
1.2.5 Lewis-Basen aktivierte Lewis-Säuren-vermittelte Reaktionen	16
1.3 Aufgabenstellung.....	20
1.3.1 Asymmetrische Reduktionen mit Trichlorsilan	20
1.3.2 Asymmetrische Allylierungen mit Allyltrichlorsilan	21
2 Ergebnisse	23
2.1 Asymmetrische Reduktionen von Imidazolinonen.....	23
2.1.1 Eduktsynthese	23
2.1.2 Katalysatorsynthese	28
2.1.3 Screenings zur asymmetrischen Reduktion von Imidazolinonen	33
2.2 Asymmetrische Reduktion anderer Substrate	58
2.2.1 Reduktion von Heterocyclen	58
2.2.2 Reduktion offenkettiger Ketone und Ketimine	64
2.3 Asymmetrische Allylierungen mit Allyltrichlorsilan	69
2.3.1 Allylierung von Aldehyden	69
2.3.2 Allylierung von Isatinen	70

2.4	Zusammenfassung und Ausblick	79
II	Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin.....	83
1	Einleitung	85
1.1	Die Naturstoffklasse der Polyketide	85
1.2	Tetrafibricin	89
1.3	Aufgabenstellung.....	98
2	Hauptteil	99
2.1	Retrosynthetischer Ansatz.....	99
2.1.1	Synthese des Fragments C	102
2.1.2	Synthese des Fragments D	105
2.1.3	Synthese des Fragments E.....	106
2.2	Zusammenfassung und Ausblick	112
III	Experimenteller Teil	115
1	Allgemeines zur präparativen Arbeit	117
2	Analytik	118
3	Spezielle Arbeitsvorschriften	119
3.1	Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen.....	119
3.2	Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin.....	185
IV	Abkürzungsverzeichnis.....	203
V	Literaturverzeichnis	209

I Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen

1 Einleitung

Die Wiederentdeckung der natürlichen Aminosäure (S)-Prolin als Katalysator in der asymmetrischen Aldolreaktion führte zu einer schlagartigen Entwicklung der Organokatalyse. Jetzt gehört sie zu den tragenden Säulen der asymmetrischen Synthese neben der Metall- und der Enzymkatalyse.^[1] Die Vorteile liegen dabei auf der Hand. Organokatalysatoren enthalten keine toxischen Metalle, sind in den meisten Fällen stabil gegenüber Luft und Feuchtigkeit und leicht zugänglich.^[2] Daraus folgt eine einfache Handhabung und Lagerung sowie oft auch ein Einsatz unter nicht-inerten Reaktionsbedingungen.^[3]

1.1 Aktivierungsmodi in der Organokatalyse

Eine allgemeine Einteilung von Organokatalysatoren anhand ihrer Aktivierungsmodi wurde von List *et al.* durchgeführt.^[1] Unterteilt wurde dabei in vier Untergruppen, in Brønsted- und Lewis-Säuren bzw. Basenkatalyse. Die grundlegenden Katalysezyklen sind in Abbildung 1 zu sehen.

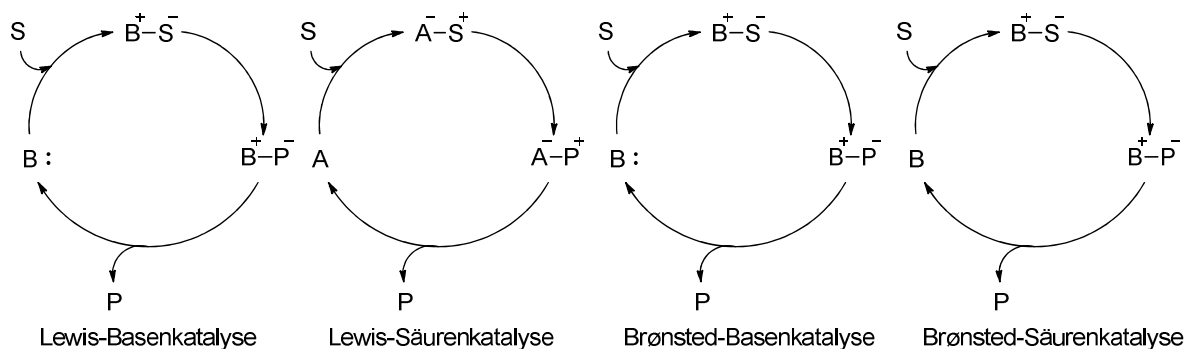


Abb. 1: Grundlegende Aktivierungsmodi in der Organokatalyse. [J. Seayad, B. List *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719–724.]

Lewis-Basekatalysatoren aktivieren dabei ein Substrat oder Reagenz über ein freies Elektronenpaar, wodurch eine Umsetzung zum Produkt möglich ist.^[1] Lewis-Säurekatalysatoren hingegen aktivieren nukleophile Substrate über eine Elektronenlücke. Die Aktivierung durch Brønsted-Säure- und Basekatalysatoren geschieht über den vollständigen oder partiellen Austausch von Protonen auf beziehungsweise von dem Substrat. Desweiteren können Organokatalysatoren ebenfalls allgemein in zwei Untergruppen

eingeteilt werden, je nachdem, ob diese eine kovalente oder eine nicht-kovalente Bindung mit dem Substrat eingehen.

1.2 Lewis-Basen-Organokatalyse

Gilbert N. Lewis publizierte 1923 seine Theorie zum Thema der chemischen Bindung.^[4] Hierbei waren Lewis-Basen Elektronenpaardonoren und Lewis-Säuren Elektronenpaarakzeptoren. Innerhalb des letzten Jahrhunderts wurde diese Theorie zu einer der grundlegenden Prinzipien der organischen Chemie und bewies ihre Anwendbarkeit auch in der Katalyse. Dabei sind Lewis-Säure-Katalysatoren weitaus verbreiteter als Lewis-Basen-Katalysatoren, abgesehen von der Nutzung als Liganden in der Übergangsmetallkatalyse.^[5] Es wäre naheliegend anzunehmen, dass ein Addukt aus einer Lewis-Säure und einer Lewis-Base zu einer thermodynamischen Stabilität und damit einhergehend zu einer verminderten Reaktivität führt. Diese Vermutung ist allerdings nicht immer korrekt. Ein Lewis-Basen-Katalysator kann sowohl die Elektrophilie als auch die Nucleophilie des Substrats oder Reagenzes, an welches dieser bindet, erhöhen. Dies scheint zunächst contra intuitiv, da die Elektronendichte von der Lewis-Base auf den Elektronenpaarakzeptor übertragen wird. Dabei ist allerdings essentiell, dass nicht nur die neu gebildete, sondern auch die angrenzenden Bindungen in der Lewis-Säure in Betracht gezogen werden müssen. Jensen teilte die Wechselwirkung zwischen Lewis-Basen und Lewis-Säuren nach den beteiligten Orbitalen ein, wodurch neun Kombinationen möglich wären (Tab. 1).^[6] Davon sind lediglich drei interessant für die Katalyse: $n-\pi^*$ -, $n-\sigma^*$ - und $n-n^*$ -Wechselwirkungen.^[5]

Donor	Akzeptor		
	n^*	σ^*	π^*
n	$n-n^*$	$n-\sigma^*$	$n-\pi^*$
σ	$\sigma-n^*$	$\sigma-\sigma^*$	$\sigma-\pi^*$
π	$\pi-n^*$	$\pi-\sigma^*$	$\pi-\pi^*$

Tab. 1: Einteilung der Orbitalwechselwirkungen in Lewis-Säure-Base-Addukten nach Jensen.

Die Lewis-Basen, welche auf $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen beruhen, stellen die wohl größte und geläufigste Gruppe dieser Art von Katalysatoren dar.^{[5][7]} Dabei kommt es zur Interaktion zwischen dem nichtbindenden Elektronenpaar des Donors und dem π^* -Orbitals des Akzeptors. Die Lewis-Säure kann z.B. eine Alken-, Alkin- oder Carbonyl-Verbindung sein.

Cyclische sekundäre Amine, wie z.B. Prolin oder chirale Imidazolidinone, sind äußerst bekannte und erfolgreiche Organokatalysatoren dieser Art.^[2] Die chirale Aminosäure Prolin wurde dabei schon in den 1970er Jahren in einer asymmetrischen intramolekularen Aldolreaktion eingesetzt.^[8] Die zugrundeliegende Enamin-Aktivierung von α -aciden Carbonylverbindungen durch Prolin und die damit einhergehende Erhöhung des HOMO-Energieniveaus wurde um die Jahrtausendwende von List *et al.* in asymmetrischen intermolekularen Aldolreaktionen genutzt.^{[9]-[11]} Der allgemeine Mechanismus der α -Funktionalisierung von Aldehyden ist in Abbildung 2 zu sehen.^[3] Durch der Kondensation des Aldehyds mit dem Katalysator bildet sich ein Iminium-Ion. Dies führt zu einer erhöhten Acidität der Carbonylverbindung. Durch Deprotonierung wird das nucleophile Enamin erhalten, welches mit einem Elektrophil umgesetzt werden kann. Hydrolyse führt zum Produkt und der Freisetzung des Katalysators. Die stereochemische Induktion kann hierbei über Wasserstoffbrückenbindung oder sterischer Abschirmung durch die R'-Gruppe am sekundären Amin geschehen.

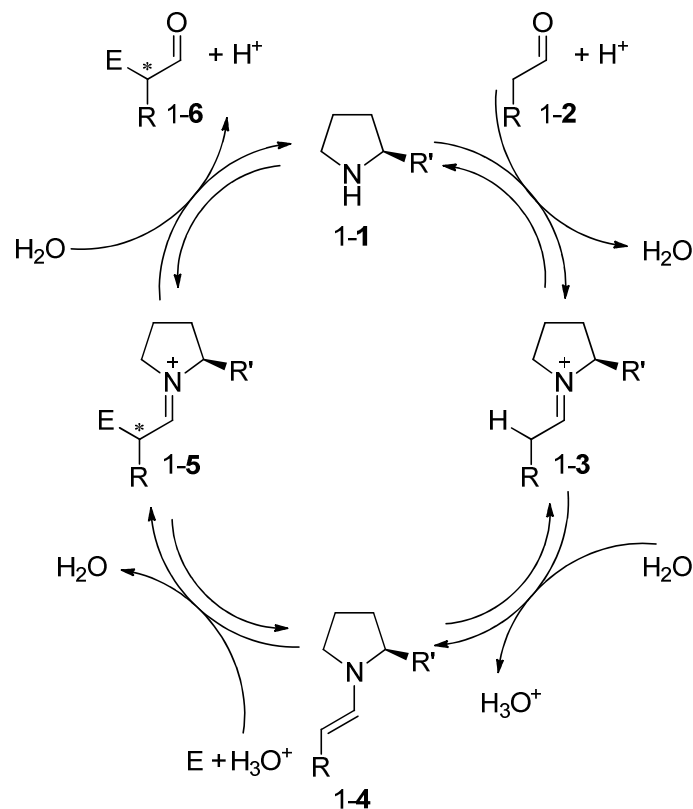


Abb. 2: Allgemeiner Katalyszyklus zur Enamin-Aktivierung.

Durch Iminium-Aktivierung und die daraus resultierende Absenkung des LUMO-Energieniveaus lassen sich Enone und Enale in β -Position mit Nucleophilen funktiona-

lisieren.^[12] Zusammen mit der Enamin-Aktivierung zeigen die cyclischen sekundären Amine also eindrucksvoll, wie durch Lewis-Basen-Katalyse sowohl die elektrophilen als auch die nucleophilen Eigenschaften verstärkt werden können.^[5] Bekannte Umwandlungen der Iminium-Aktivierung sind dabei die Diels-Alder-Reaktion und konjugierte 1,4-Addition eines Nucleophils. Die grundlegenden Schritte dieser Umwandlungen sind in Abbildung 3 zu sehen. Nach der Bildung des aktivierten Iminium-Ions werden die entsprechenden Bindungen geknüpft und durch Hydrolyse im letzten Schritt das Produkt freigesetzt und der Katalysator in den Cyclus zurückgeführt.

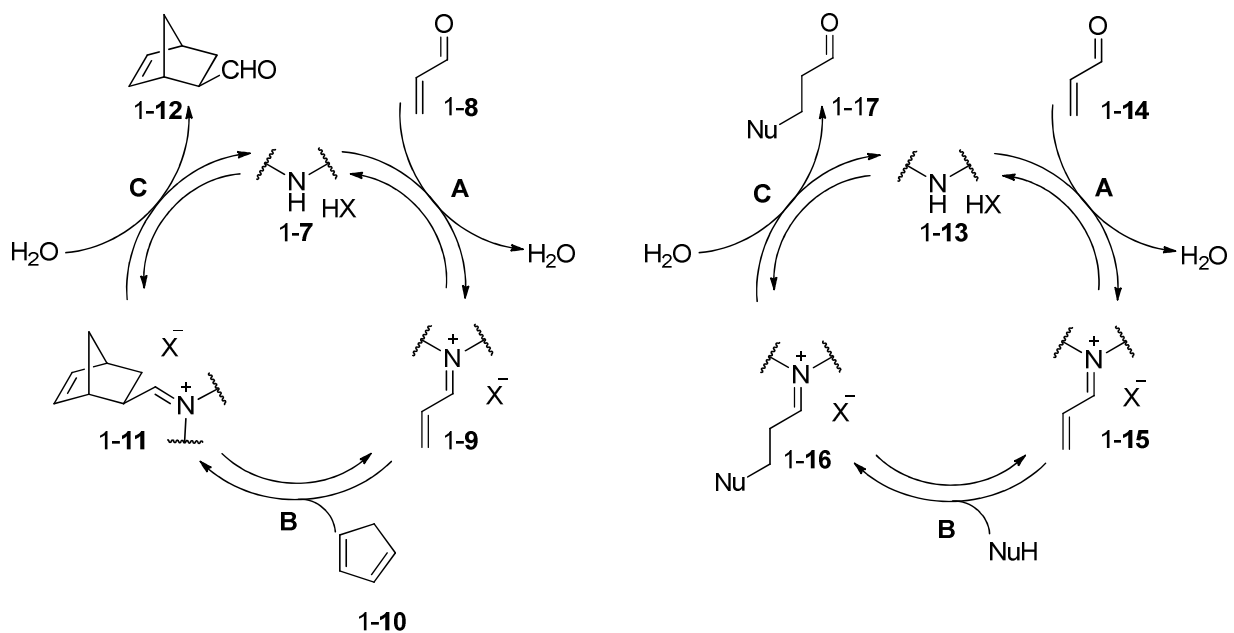


Abb. 3: Vorgeschlagene Katalysezyklen für Diels-Alder-Reaktion und 1,4-konjugierte Addition.

Andere Beispiele für kovalente Lewis-Basenkatalysatoren, welche auf $n-\pi^*$ -Wechselwirkungen beruhen, sind DMAP-Derivate, z.B. in Acylierungen,^[13] und tertiäre Amine, z.B. in Morita-Baylis-Hilman-Reaktionen.^[14] Im Folgenden wird genauer auf die übrigen, katalytisch interessanten Lewis-Basen in der Rolle als Organokatalysatoren eingegangen.

1.2.1 Aktivierung von Silizium-Reagenzien durch Lewis Basen

Die übrigen katalytisch interessanten Arten der Orbitalwechselwirkung sind weniger verbreitet.^[5] Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass die korrespondierende Lewis-Säure die Möglichkeit besitzen muss, ihre Koordinationssphäre erweitern und somit einen hypervalenten Zustand erreichen zu können.^{[5][15]} Diese Bedingung wird von Silizium erfüllt. Synthetisch nützliche Siliziumreagenzien sind z.B. Allyltrichlorsilan und Trichlorsilan, welche

in den Kapiteln 1.2.2 und 1.2.3 näher besprochen werden. Die allgemeine Aktivierung von Trichlorsilan durch Lewis-Basen ist in Abbildung 4 aufgeführt.

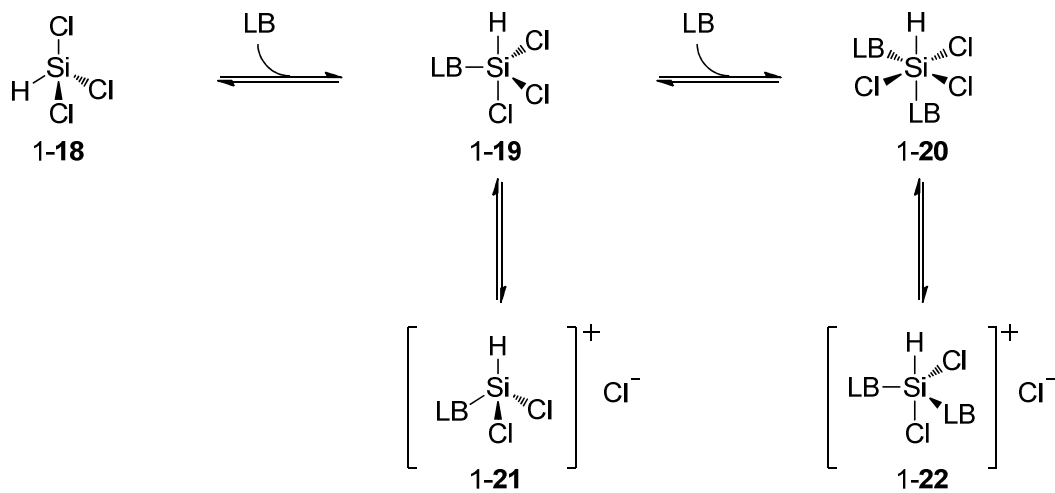


Abb. 4: Allgemeine Aktivierung von Trichlorsilan durch Lewis-Basen.

Trichlorsilan kann in Anwesenheit einer Lewis-Base (LB) ein Elektronenpaar annehmen, wodurch die Koordinationsphäre am Silizium ausgedehnt wird und der pentakoordinierte Komplex **1-19** entsteht. Koordiniert eine weitere Lewis-Base, so bildet sich der hexakoordinierte Komplex **1-20** aus. Auf den ersten Blick wird die Elektronendichte lediglich auf das Silizium-Atom übertragen. Dadurch kommt es allerdings zu einem „spill-over“-Effekt. Die Elektronendichte wird auf die angrenzenden Bindungen verteilt. Dies schlägt sich unter anderem in vergrößerten Bindungslängen nieder. Eine weitere Konsequenz ist eine erhöhte Nucleophilie der Liganden und eine erhöhte Electrophilie am Siliziumzentrum. Die letztere lässt sich gut anhand der Mulliken-Elektro negativitäten von SiCl_4 (+0.178) und SiCl_6 (+0.539) veranschaulichen.^{[5][16]} Da sowohl die Elektronendichte an den Liganden als auch die Bindungslänge erhöht ist, kann es eher zu einer Dissoziation kommen, wodurch die ionischen Komplexe **1-21** und **1-22** entstehen. Es wird ebenfalls der Hydridcharakter von Trichlorsilan vergrößert, wodurch der Einsatz in Reduktionen ermöglicht wird. Durch die Erweiterung der Koordinationssphäre werden für die pentakoordinierte eine und für die hexakoordinierte Spezies zwei hypervalente Dreizentrenbindungen mit vier Elektronen aufgebaut. Dabei ist **1-19** sp^2 - und **1-20** sp -hybridisiert, da eine Dreizentrenbindung jeweils ein p-Orbital des Siliziums benötigt. Durch die Kombination von drei Atomorbitalen kommt es zur Bildung von ebenfalls drei Molekülorbitalen (Abb. 5). Die energetisch günstigeren Molekülorbitale, d. h. das bindende und das nichtbindende, werden mit den vier Elektronen

gefüllt. Das nichtbindende besitzt hierbei nur einen Knotenpunkt am Silizium-Atom. Auf diese Weise kann veranschaulicht werden, wie gleichzeitig die Elektrophilie des Zentralatoms und die Nucleophilie der Liganden erhöht werden.

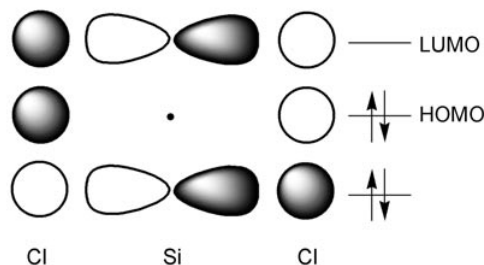


Abb. 5: Molekülorbitale in 3-Zentren-4-Elektronenbindung. [G. L. Beutner, S. E. Denmark *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560–1638.]

1.2.2 Lewis-Basen katalysierte Reduktionen mit Trichlorsilan

Neben der asymmetrischen Transferhydrierung mit Hantzsch-Estern und chiralen Phosphorsäurekatalysatoren^[17] als enantioselektive organokatalytische Methode zur Reduktion von Ketiminen ist im ersten Jahrzehnt des 21. Jahrhunderts ebenfalls die Forschung um Trichlorsilan als Reduktionsmittel in der asymmetrischen Organokatalyse intensiviert worden.^[18] Trichlorsilan ist dabei sehr günstig^[19] und wird hauptsächlich für die Herstellung von Polysiloxanen und hochreinem Silizium eingesetzt.^[20] Es erfordert die Aktivierung durch eine Lewis-Base, um die nötige Nucleophilie des Hydrid-Ions zu erreichen. Die Lewis-Base wird dabei nicht verbraucht und kann katalytisch eingesetzt werden. Im Falle eines chiralen Katalysators ist darüber hinaus eine chirale Induktion möglich.

1996 publizierten Kobayashi *et al.* das erste Beispiel einer nicht asymmetrischen Reduktion mit Lewis-Basen aktiviertem Trichlorsilan.^[21] Als Base wurde dabei *N,N*-Dimethylformamid eingesetzt. Reduziert werden konnten Aldehyde, Ketone und Aldimine.

1999 und 2001 folgten die ersten asymmetrischen Varianten dieser Reaktion von Matsamura *et al.*^[22] Als chiraler Katalysator wurde dabei das *N*-Formylprolin-Derivat **1-27** eingesetzt (Abb. 6). Ketone und Ketimine konnten in bis zu exzellenten Ausbeuten und moderaten Enantiomerenüberschüsse umgesetzt werden.

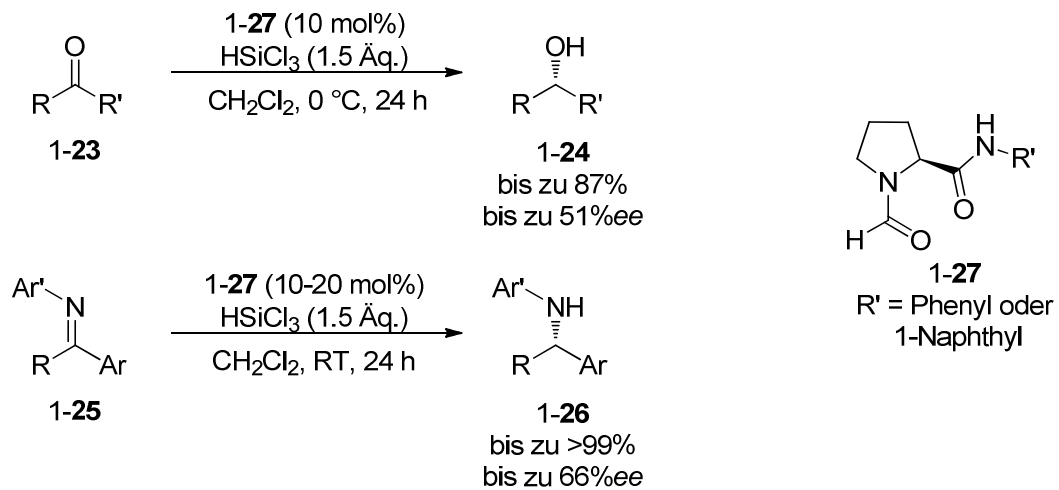


Abb. 6: Erste asymmetrische Reduktion von Ketiminen mit Trichlorsilan.

Die Autoren postulierten einen Übergangszustand, der in Abbildung 7 zu sehen ist. Beide Carbonylgruppen sowie der Stickstoff des Iminsubstrats koordinieren darin an das Siliziumzentrum. Durch sterische Wechselwirkung wird eines der möglichen Enantiomere bevorzugt gebildet.

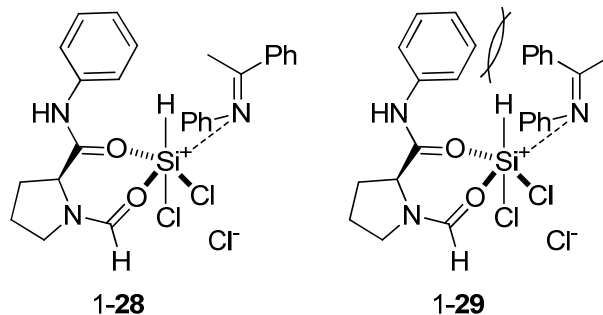


Abb. 7: Postulierter Übergangszustand nach Matsamura et al.

Die in der asymmetrischen Reduktion von C-N-Doppelbindungen eingesetzten Katalysatorsysteme lassen sich chronologisch nach der ersten Publikation einteilen in *N*-Formyl-Derivate (**A**), Picolinamid-Derivate (**B**) und sonstige (**C**), wie z.B. mit Oxazolin-Grundgerüst oder chirale Sulfinamide.^[23] Beispiele für die Klassen sind in Abbildung 8 aufgeführt.

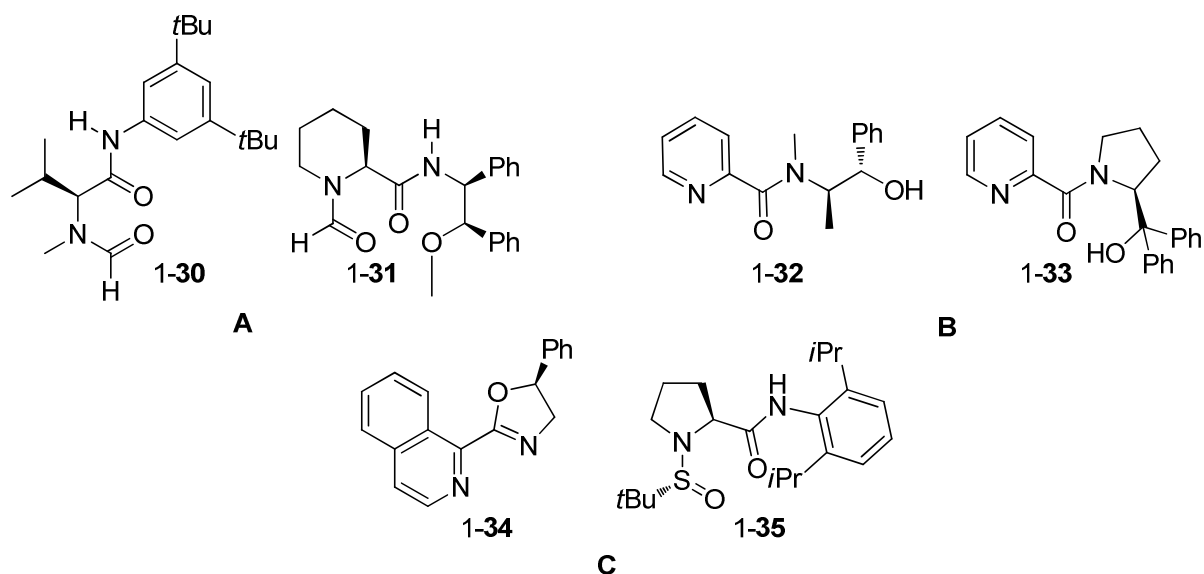


Abb. 8: Beispiele für Katalysatorsysteme in der asymmetrischen Reduktion von C-N-Doppelbindungen mit Trichlorsilan.

Die verschiedenen Substratklassen, welche in der asymmetrischen Reduktion mit Trichlorsilan umgesetzt werden konnte, sind in Abbildung 9 zu sehen. Neben klassischen Iminen mit unterschiedlichen Resten am Kohlenstoff und Stickstoff und Enaminen wurden auch verschiedene heterocyclische Verbindungen erfolgreich eingesetzt. Die meisten Arbeiten konzentrierten sich dabei auf die erste Gruppe und so konnten die Bedingungen soweit optimiert werden, dass exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten erreichbar sind. Für Enamine wurde postuliert, dass nach Tautomerie das Imin reduziert werden kann. Unter den verschiedenen heterocyclischen Substraten sticht Indol heraus, da es zuvor nicht mit organokatalytischen Methoden asymmetrisch reduziert werden konnte. Dies gelang Sun *et al.* erstmals 2011 mit guten bis sehr Ausbeuten und moderaten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen.^[24] Darüber hinaus war die Reaktion diastereoselektiv. Es wurden allerdings nur aliphatische Reste am Indol eingefügt. Auch in dieser Arbeit wurde eine Enamin-Imin-Tautomerie als Beginn des Reaktionsmechanismus postuliert.

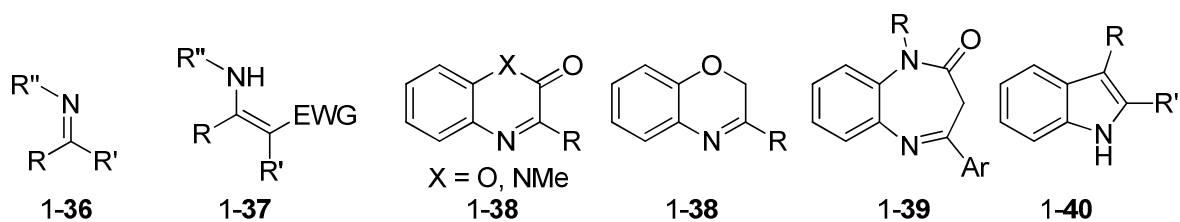


Abb. 9: Substratklassen in der asymmetrischen Reduktion mit Trichlorsilan.

Sun *et al.* publizierten 2014 den Einsatz dieser Methode in einer Kaskadenreaktion, wodurch 2-Methyl-3-Alkylindole hergestellt werden konnten (Abb. 10).^[25] Mechanistisch wird zunächst durch Friedel-Crafts-Reaktion intermediär der sekundäre Alkohol gebildet, welcher unter Eliminierung von Wasser zum konjugierten System weiterreagiert. Dieses kann im folgenden Schritt vollständig reduziert werden. Limitierungen für diese Methode stellten die große Menge an Trichlorsilan und die Tatsache, dass an der 2-Position nur Wasserstoff oder eine Methyl-Gruppe eine Reaktion tolerierten, dar. Desweiteren wurden lediglich Substrate mit aliphatischen Substituenten eingesetzt.

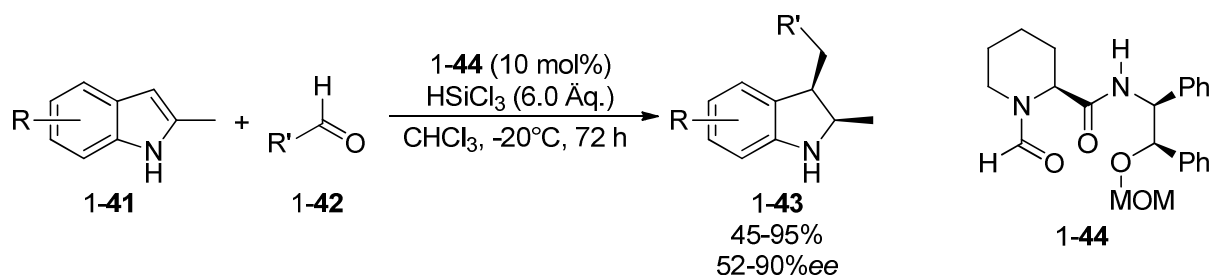


Abb. 10: Von Sun *et al.* publizierte Kaskadenreaktion.

1.2.3 Lewis-Basen katalysierte Allylierungen mit Allyltrichlorsilan

Wenn anstelle von Trichlorsilan Allyltrichlorsilan verwendet wird, können Allylgruppen nucleophil übertragen werden.^[26] Hier wird wie zuvor in den Reduktionen die Nucleophilie des Silylreagenzes über Koordination durch eine Lewis-Base erhöht. Darüber hinaus kann auf diese Weise eine chirale Umgebung geschaffen werden.

Die organokatalytische asymmetrische Allylierung von Aldehyden mit Trichlorsilan wurde dabei am intensivsten erforscht. Es wird angenommen, dass durch die Koordination der Lewis-Base an das Siliziumzentrum dessen Lewis-Acidität steigt.^[26] Auf diese Weise ist über Koordination der Carbonylgruppe des Aldehyds ein cyclischer Übergangszustand möglich. Der allgemeine Katalysezyklus ist in Abbildung 11 zu sehen.

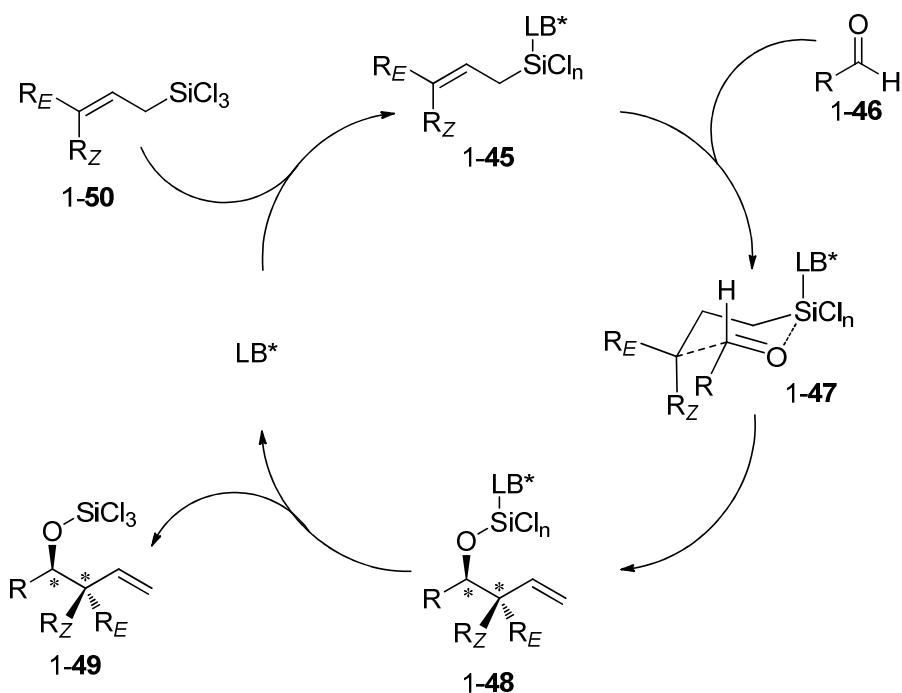


Abb. 11: Katalysezyklus für die Lewis-Basen-katalysierte Allylierung mit Trichlorsilan.

Für die asymmetrische Allylierung von aromatischen Substraten wurden hauptsächlich chirale Phosphoramide, welche schon 1994 zum ersten Mal eingesetzt wurden,^[27] und *N*-Oxide verwendet. In Abbildung 12 sind einige repräsentative Beispiele zu sehen mit den entsprechenden induzierten Enantioselektivitäten für die Allylierung von Benzaldehyd.

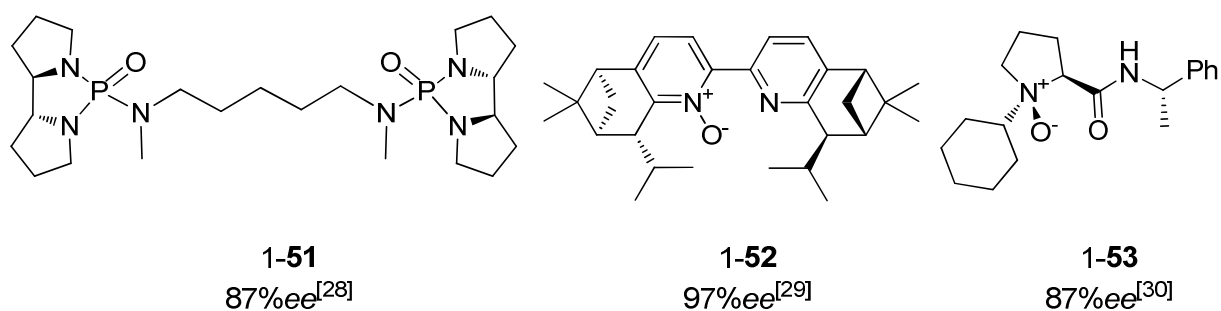


Abb. 12: Ausgewählte Katalysatoren und die entsprechenden Enantiomerenüberschüsse für die asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd.

Die Allylierung von aliphatischen Aldehyden stellt für die meisten Katalysatorsysteme eine Herausforderung dar. Kobayashi *et al.* veröffentlichten 1998 eine enantioselektive Allylierung mit einem C2-symmetrischen Formamid als Katalysator.^[31] Die Katalysatorbeladungen lagen dabei mit 20 und 40 mol% relativ hoch. Weitere Limitierungen dieser Methode waren die langen Reaktionszeiten von mindestens einer Woche und die

Notwendigkeit des stöchiometrischen Additivs HMPA. Auf diese Weise konnten verschiedene aliphatische Substrate mit moderaten bis guten Ausbeuten und teilweise exzellenten Enantioselektivitäten umgesetzt werden. Benzaldehyd hingegen führte zwar zu einer sehr guten Ausbeute, allerdings zu einer fast racemischen Mischung des Produkts. Die allgemeinen Reaktionsbedingungen sind in Abbildung 13 aufgezeigt.

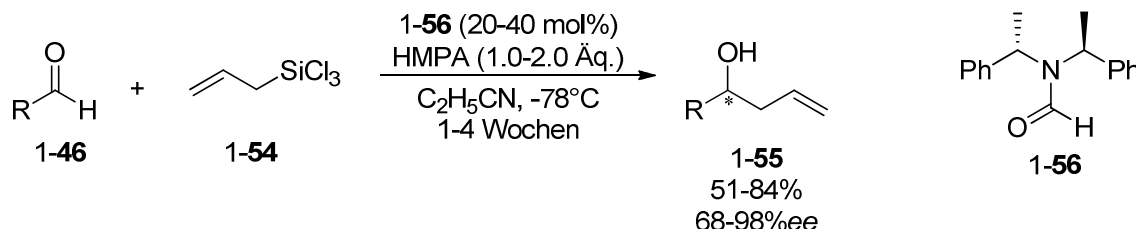


Abb. 13: Asymmetrische Allylierung von aliphatischen Aldehyden.

Die Forschungsgruppe um Zhao konnte zeigen, dass von Cinchona-Alkaloiden abstammende Amide hervorragende Katalysatoren für die asymmetrische Allylierungen mit Allyl-trichlorsilan darstellen.^[32] Unterschiedlich funktionalisierte Aldehyde verschiedener Kettenlänge und aromatische Aldehyde konnten erfolgreich eingesetzt werden und die Produkte wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen gewonnen (Abb. 14).

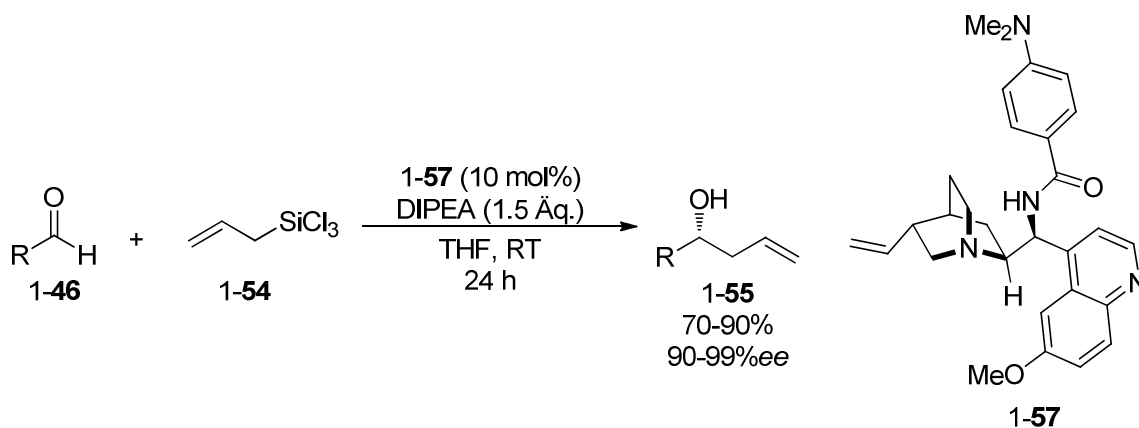


Abb. 14: Asymmetrische Allylierung nach Zhao et al.

Die erfolgreiche Übertragung dieser katalytischen asymmetrischen Methodik auf Aldimine blieb bis zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Im Jahre 2003 veröffentlichten Kobayashi *et al.* die erste derartige, allerdings nicht asymmetrische Allylierung mit Allyl-trichlorsilan.^[33] Aktiviert wurde das Reagenz dabei mit stöchiometrischen Mengen an *N*-Dimethylformamid.

Ebenfalls 2003 veröffentlichte dieselbe Forschungsgruppe eine asymmetrische Allylierung von *N*-Acylhydrazonen.^[34] Zur Aktivierung des Allyltrichlorsilans wurde ein Überschuss eines simplen chiralen Sufoxids genutzt und es konnten aromatische und aliphatische Produkte mit guten Enantiomerenüberschüssen erhalten werden.

Tsogoeva *et al.* publizierten 2006 eine asymmetrische Allylierung mit Allyltrichlorsilan.^[35] Das C₂-chirale Bisformamid **1-60** musste dabei allerdings im Überschuss eingesetzt werden, um zufriedenstellende Ausbeuten und Enantioselektivitäten zu gewährleisten. Eine weitere Limitierung der Methode stellte die Notwendigkeit des 2-Hydroxyphenylsubstituenten am Stickstoff dar. Es wurde postuliert, dass der Sauerstoff der Alkoholfunktion ans Siliziumatom koordiniert. Desweiteren konnten nur aromatische Aldimine in moderaten bis guten Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden (Abb. 15).

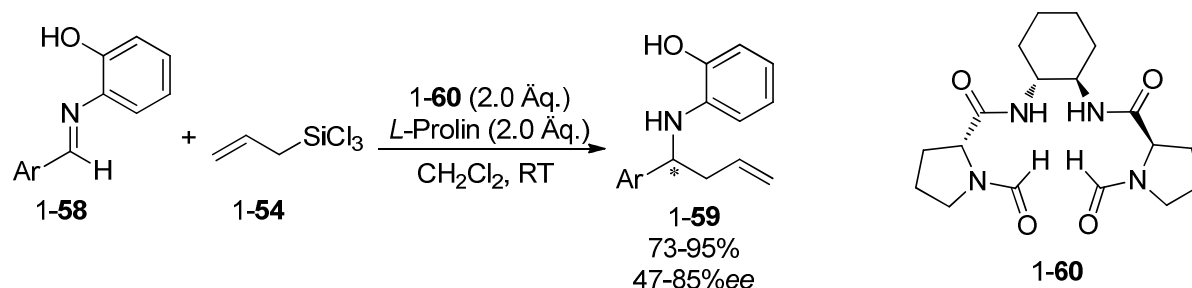


Abb. 15: Asymmetrische Allylierung von Aldiminen nach Tsogoeva *et al.*

1.2.4 Sonstige Lewis-Basen katalysierte Reaktionen

Um die Lewis-Basen-Aktivierung auf die asymmetrische Mukaiyama-Aldolreaktion zu übertragen, mussten statt den klassischen Trialkylsilylenolethern die Enoxytrichlorsilane eingesetzt werden.^[36] Die Idee dahinter kam aus den oben besprochenen Allylierungen mit Allyltrichlorsilan. Das Siliziumzentrum der Enoxytrichlorsilane sollte durch Lewis-Basen-Aktivierung Lewis-acide genug sein, um ebenfalls an die Carbonylgruppe des Aldehyd-Substrats zu binden und auf diese Weise einen geschlossenen Übergangszustand einzugehen. Dadurch kann die Diastereoselektivität verbessert werden.

Für die ersten Untersuchungen stellte die Forschungsgruppe um Denmark den von Cyclohexanon abstammenden Trichlorsilylenolether her.^[37] In der Reaktion mit Benzaldehyd ohne Katalysator bei einer Reaktionstemperatur von 0°C konnte das Aldolprodukt in hoher Ausbeute und *syn*-Selektivität erhalten werden. Die Diastereoselektivität der Hintergrundreaktion führten die Autoren auf einen geschlossenen Boot-förmigen Übergangs-

zustand zurück. Bei stark erniedrigter Temperatur konnte ein durch ein Phosphoramid katalysierter Prozess bevorzugt durchlaufen werden. Über die Struktur des Katalysators konnte die Diastereoselektivität gesteuert werden. Die Autoren postulierten, dass durch die Nutzung eines kleineren Katalysators zwei Katalysatormoleküle an das Siliziumzentrum koordinieren und auf diese Weise ein Sessel-förmiger Übergangszustand mit einem octaedrischen Siliziumkomplex durchlaufen wird. Daraus resultierte eine *anti*-Selektivität. Darüber hinaus wurde das Produkt in hohem Enantiomerenüberschuss erhalten. Durch die Nutzung eines sterisch anspruchsvolleren Katalysators koordiniert nur ein Molekül an das Siliziumzentrum und die Reaktion durchläuft einen Boot-förmigen Übergangszustand mit einem pentakoordinierten Silizium. In diesem Fall wurde das Produkt aber nur in moderatem Enantiomerenüberschuss von 53% erhalten. Die genauen Reaktionsbedingungen und Resultate sind in Abbildung 16 aufgetragen.

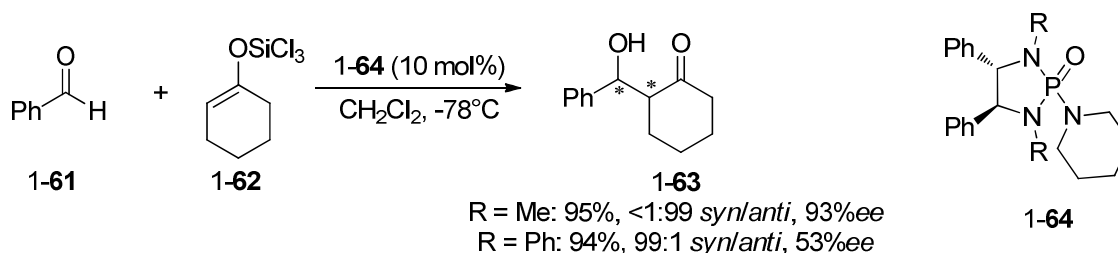


Abb. 16: Lewis-Basen katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion mit Cyclohexanoderivaten.

Diese Methode konnte auch auf von Aldehyden-abstammende Enoxytrichlorsilane übertragen werden.^[38] Die optimierte Katalysatorstruktur bestand dabei aus einem Phosphoramid-Dimer mit kleinen Substituenten am Stickstoff. Auf diese Weise sollte der Sessel-förmige Übergangszustand durchlaufen werden. Desweiteren wurden das *E*- und das *Z*-Isomer des Edukts eingesetzt. Das *Z*-Isomer führte wie vorhergesehen zum *syn*-Produkt mit sehr guter Enantioselektivität, während mit dem *E*-Isomer das *anti*-Produkt in gutem Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Dies bestätigte die Annahme eines geschlossenen Sessel-förmigen Übergangszustandes (Abb. 17).

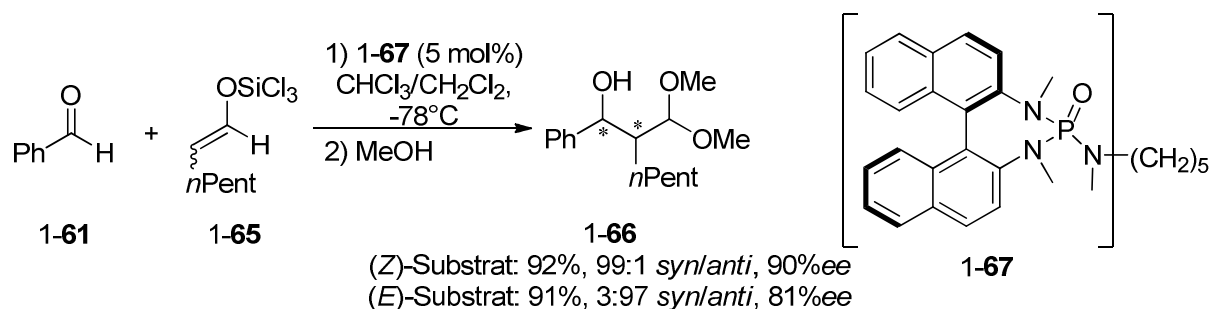


Abb. 17: Lewis-Basen katalysierte Mukaiyama-Aldolreaktion mit Aldehydderivaten.

Für die Mukaiyama-Aldolreaktion wurden auch *N*-Oxide als Katalysatoren eingesetzt, aber mit nicht so guten Selektivitäten wie die Phosphoramid-Katalysatoren.^[39] Sie ermöglichten allerdings die Umsetzung von Trichlorsilylenolestern in der Aldolreaktion mit guten Enantioselektivitäten.

Feng *et al.* zeigten 2007 die Anwendbarkeit von chiralen Lewis-Basen als Katalysatoren in der asymmetrischen Mehrkomponenten-Strecker-Reaktion.^[40] Als Katalysator wurde hierbei das C_2 -symmetrisches Bisformamid 1-71 eingesetzt, welches im postulierten Übergangszustand die Cyanid-Quelle Trimethylsilylcyan über die Carbonyl-Gruppen aktiviert und gleichzeitig das *in situ* gebildete Imin-Substrat über Wasserstoffbrückenbindungen dirigiert. Die Produkte konnten in teilweise exzellenten Ausbeuten und guten Enantiomerenüberschüssen gewonnen werden. In einigen Fällen konnte ein Enantiomer des Produkts über Umkristallisation isoliert werden (Abb. 18).

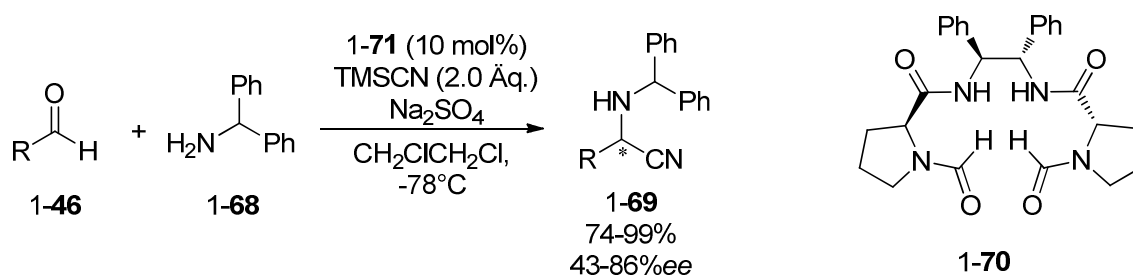


Abb. 18: Lewis-Basen-katalysierte Cyanierung von Aldiminen

1.2.5 Lewis-Basen aktivierte Lewis-Säuren-vermittelte Reaktionen

Wie das oben vorgestellte Reduktionsmittel Trichlorsilan ist auch Tetrachlorsilan eine günstige Chemikalie, die vor allem in der Produktion von Silikonderivaten verwendet wird.^[41] Die Aktivierung durch Lewis-Basen geschieht dabei äquivalent zur Aktivierung von Trichlorsilan, welche weiter oben besprochen wurde (Abb. 4). Dadurch steigt die Lewis-

Acidität am Siliziumzentrum, wodurch Reaktionen vermittelt werden können. Im Folgenden werden einige Beispiele dieser Methode aufgezeigt. Es wird sich dabei auf asymmetrische Varianten konzentriert.

Tetrachlorsilan wurde zunächst in der asymmetrischen Ringöffnung von *meso*-Epoxiden eingesetzt.^[42] Es wurde gezeigt, dass der Ruhezustand des Katalysators ein mit Lewis-Basen koordiniertes chirales Siliconiumion ist. Die Aktivierung des Epoxid-Substrats geschieht über dieses selbst durch eine Lewis-Base aktivierte Siliziumzentrum. Nach der Reaktion verbleibt das Tetrachlorsilan im Produkt, während die Lewis-Base erneut in einen Katalysezyklus eintreten kann. Aus diesem Grund wurden diese Arten von Reaktionen als "Lewis-Basen katalysiert/Lewis-Säuren vermittelt" genannt. Das Produkt der Epoxidöffnung konnte dabei mit Hilfe des axial chiralen Phosphoramids **1-74** mit einer guten Enantioselektivität gebildet werden (Abb. 20). Andere Katalysatorsysteme für diese Art von Umsetzungen sind chirale *N*-Oxide und Phosphinoxide.^{[43][44]}

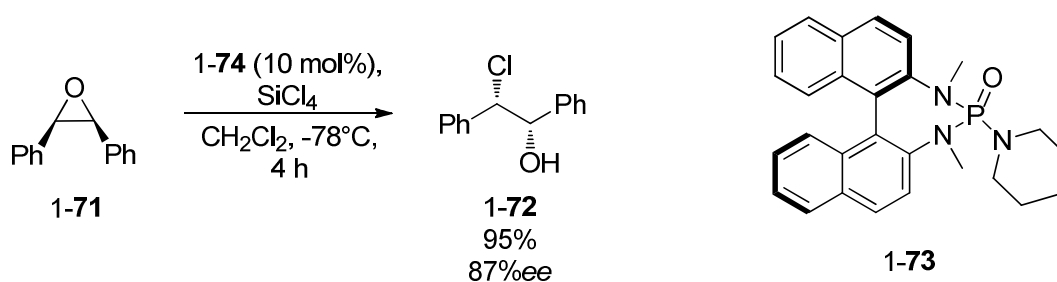


Abb. 20: Lewis-Basen katalysierte Lewis-Säuren vermittelte Epoxidöffnung.

In nachfolgenden Studien konnte dieses Prinzip erfolgreich auf weitere Umsetzungen übertragen werden.^[45] Auf diese Weise wurden auch die Trialkylsilylenolether, welche nicht direkt durch Lewis-Basen aktiviert werden konnten, in eine asymmetrische Lewis-Basen katalysierte Reaktion eingesetzt (Abb. 21). Als Katalysatoren konnten dabei neben den chiralen Phosphoramiden auch verschiedene chirale Phosphinoxide verwendet werden, allerdings war die chirale Induktion nicht so hoch wie in den vorhergehenden Studien.^[46]

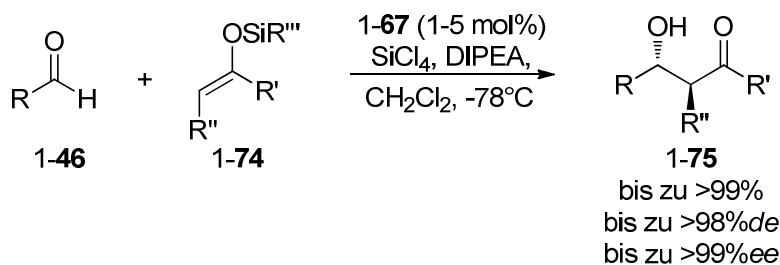


Abb. 21: Aymmmetrische Lewis-Basen katalysierte Lewis-Säuren vermittelte Mukaiyama-Aldolreaktion.

Im Folgenden wurden auch verschiedene vinyloge Varianten dieser Reaktion entwickelt. Curti *et al.* publizierte die durch chirale Phosphoramid katalysierte enantioselektive vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion von Siloxypyrrol mit aromatischen und heteroaromatischen Aldehyden (Abb. 22).^[47] Die Produkte wurden regio-, *syn*- und enantioselektiv erhalten.

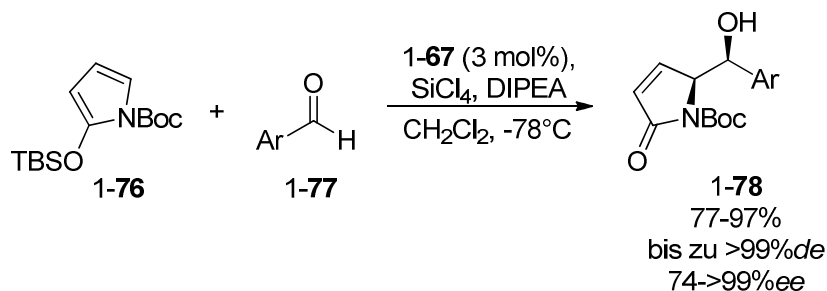


Abb. 22: Aymmmetrische Lewis-Basen katalysierte Lewis-Säuren vermittelte vinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

Weitere Verlängerungen der aktivierten vinylogen Silylenolether-Kette wurden von derselben Gruppe veröffentlicht (Abb. 23).^[48] Hierbei wurden Furan-Derivate, aromatische Aldehyde und derselbe Phosphoramid-Katalysator wie zuvor eingesetzt. Die zweifach vinyloge Aldolreaktion sowie die hypervinyloge Variante verliefen regio-, diastereo- und enantioselektiv, allerdings war die Kontrolle der Konfiguration der neugeformten exocyclischen Doppelbindung nicht gut kontrollierbar.

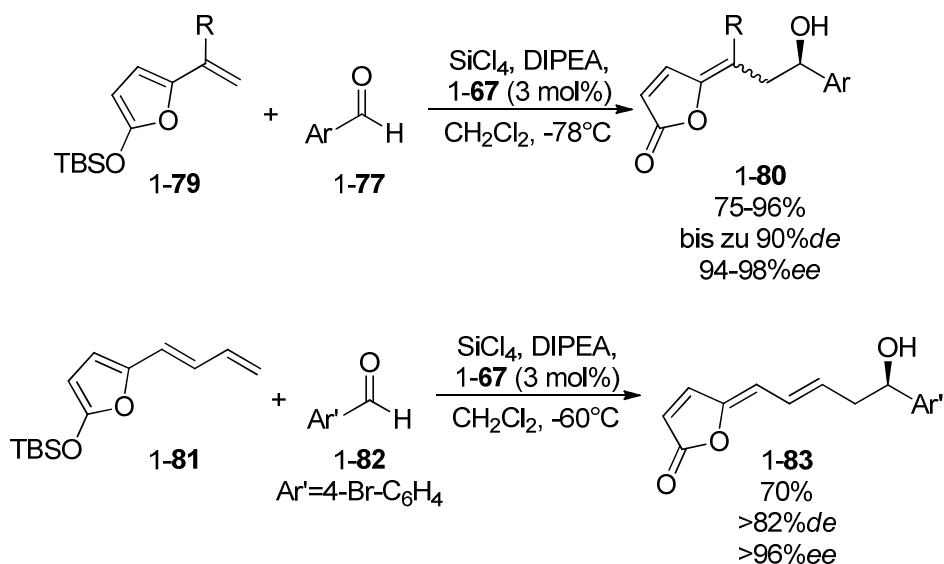


Abb. 23: Asymmetrische Lewis-Basen katalysierte Lewis-Säuren vermittelte hypervinyloge Mukaiyama-Aldolreaktion.

Weitere asymmetrische Umsetzung, welche mit dieser Methodik verwirklicht werden konnten, sind die Hetero-Diels-Alder-Reaktion,^[49] Phosphonylierung von Aldehyden^[50] und die Morita-Baylis-Hilman-Reaktion.^[51] Für die Phosphonylierung konnte allerdings bislang kein Katalysatorsystem entwickelt werden, welches zu guten Enantioselektivitäten führt.

1.3 Aufgabenstellung

1.3.1 Asymmetrische Reduktionen mit Trichlorsilan

Chirale Imidazolidinone stellen eine interessante Heterocyclenklasse dar. Anwendungsgebiete sind z.B. in der Organokatalyse^[52] oder als Bausteine für die Synthese von pharmazeutisch relevanten Substanzen.^[53] Darüber hinaus wurden einige chirale Imidazolidinon-Derivate entwickelt, welche für die diastereoselektive Synthese von Aminosäuren verwendet werden konnten (Abb. 24).

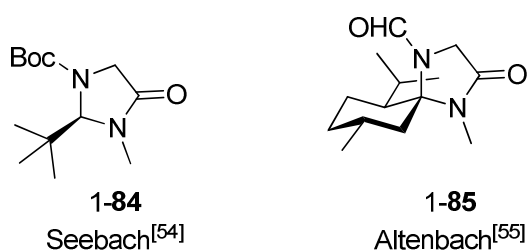


Abb. 24: Ausgewählte Imidazolidinone-Derivate für die asymmetrische Synthese von Aminosäuren.

Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war die Ausarbeitung und Verbesserung der optimalen Reaktionsbedingungen für die Lewis-Basen-katalysierte asymmetrische Reduktion von Imidazolidinon-Derivaten mit Trichlorsilan als Hydridquelle. Die Substrate können aus dem Nitron **1-86** gewonnen werden und als Produkte entstehen dabei die chiralen Imidazolidinone, welche nach Hydrolyse bekanntermaßen zu den entsprechenden α -Aminosäuren umgewandelt werden können (Abb. 25).^[54]

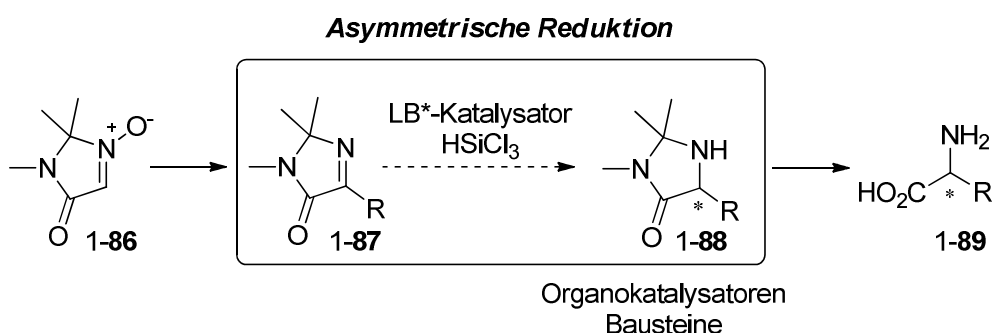


Abb. 25: Grundlegendes Konzept zur asymmetrischen Reduktion von Imidazolidinonen.

Desweiteren sollte geprüft werden, inwiefern der Enantiomerenüberschuss erhalten bleibt bei einer Vergrößerung des Ansatzes und der nachfolgenden Spaltung des Produkts zur

korrespondierenden Aminosäure. Außerdem sollte die Substratbandbreite dieser Methode auf andere Substratklassen übertragen werden.

1.3.2 Asymmetrische Allylierungen mit Allyltrichlorsilan

Im weiteren Verlauf sollte ebenfalls die asymmetrische Allylierung mit Allyltrichlorsilan untersucht werden. So sollten neue Katalysatoren, die einen einfachen Zugang oder eine neue chirale Struktureinheit aufweisen, entwickelt werden. Desweiteren sollten neue Substrate, insbesondere Ketone, erfolgreich mit Allyltrichlorsilan umgesetzt werden.

2 Ergebnisse

2.1 Asymmetrische Reduktionen von Imidazolinonen

Da ein Großteil der vorliegenden Dissertation an der Anwendung eines neu entwickelten Lewis-Basen-Katalysators in der asymmetrischen Reduktion von Imidazolinonen gearbeitet wurde, wird auf diese zuerst eingegangen. Anschließend wird aufgezeigt, inwiefern diese Methodik auf andere Substratklassen und der entwickelte Katalysator auf andere Reaktionsklassen übertragen werden konnte.

2.1.1 Eduktsynthese

Die Synthesen der verwendeten Substrate gehen vom cyclischen Aminal, welches in Abbildung 26 zu sehen ist, aus. Dieses kann über Umsetzung des Glycinethylesters mit Methylamin und anschließender cyclisierenden Aminal-Bildung mit Aceton erhalten werden.^[56]

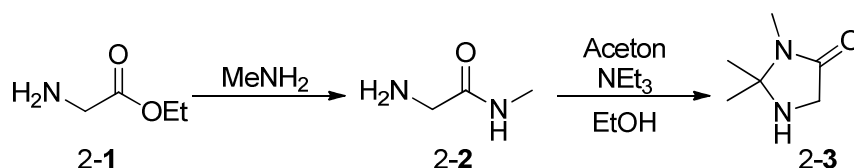


Abb. 26: Synthese des Aminal-Bausteins.

Dieser Baustein kann im Folgenden vielseitig umgesetzt werden (Abb. 27). Nach Oxidation zum entsprechenden Nitron^[56] kann es zum einen mit Grignard-Reagenzien zu substituierten Hydroxylaminen umgewandelt werden, welche anschließend durch Dehydratisierung zum gewünschten Imin-Substrat führen.^[57] Dieser Weg wurde für die Synthese der aliphatischen Substrate verwendet. Das Nitron kann ebenfalls in einer Palladium-katalysierten Direktarylierung umgesetzt werden.^[58] Auf diesem Weg können die Aryl-substituierten Nitrone 2-6 erhalten werden, welche anschließend mit Natriumborhydrid zu den entsprechenden Iminen reduziert werden können. Zuletzt kann es nach Deprotonierung mit LDA mit Ketonen zu den tertiären Alkoholen 2-5 reagieren. Die Imine werden ebenfalls über Reduktion erhalten.

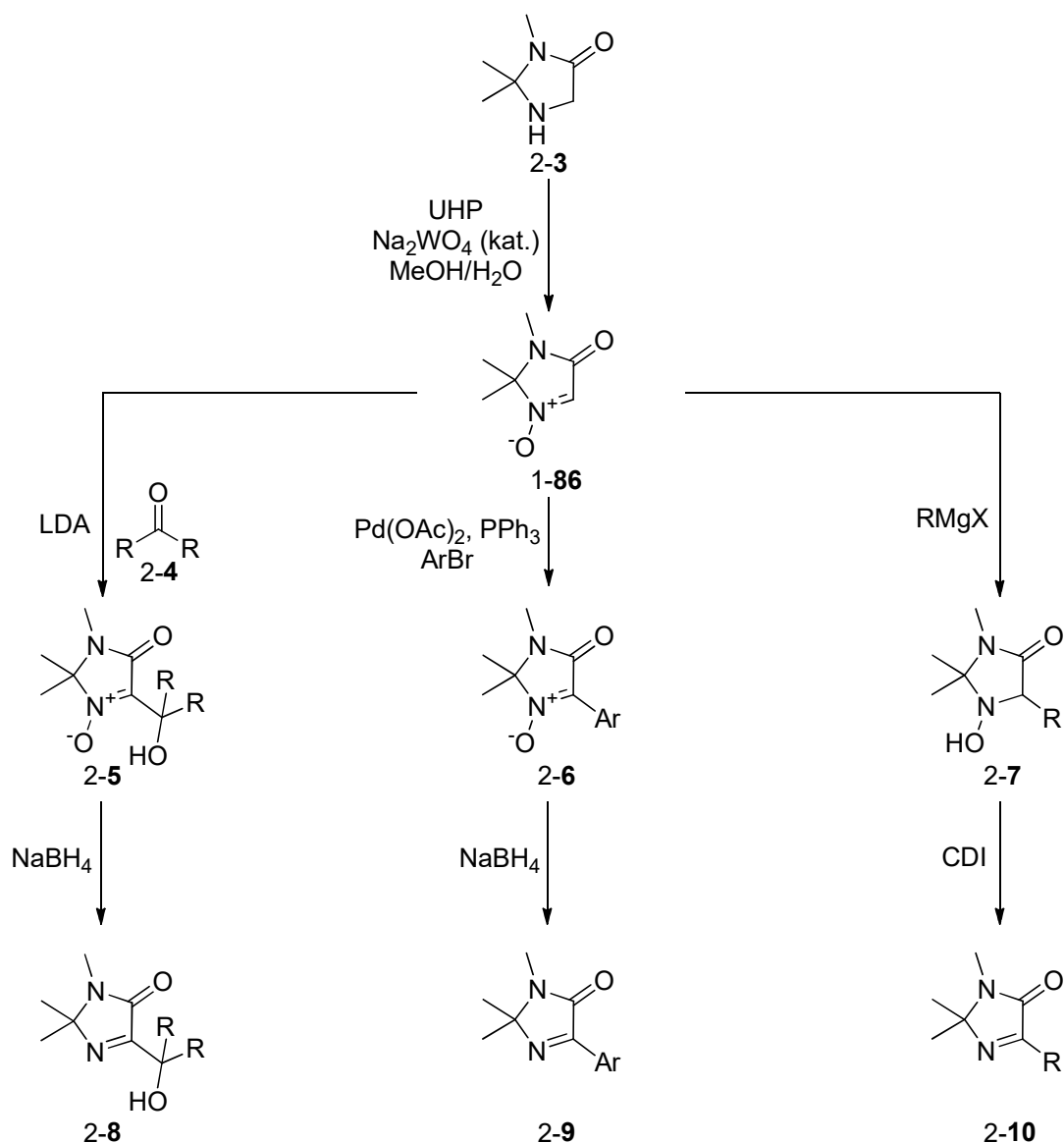


Abb. 27: Überblick der möglichen Substratsynthesen.

2.1.1.1 Aromatische Substrate

Wie oben beschrieben konnten Aryl-Substituenten in einem Palladium-katalysierten Schritt eingeführt werden.^[58] Bei der Einführung von Phenyl-Substituenten wurde anstelle von Triphenylphosphin Tris-*o*-Tolylphosphin als Ligand eingesetzt, um die Bildung des als Nebenprodukt entstehenden Phenyl-substituierten Nitrons zu verhindern. Die aromatischen und heteroaromatischen Substratvorläufer konnten auf diese Weise in moderaten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt werden und sind in Abbildung 28 aufgeführt. Elektronenreichere Aromaten reagierten dabei im Allgemeinen mit geringeren Ausbeuten als elektronenärmere.

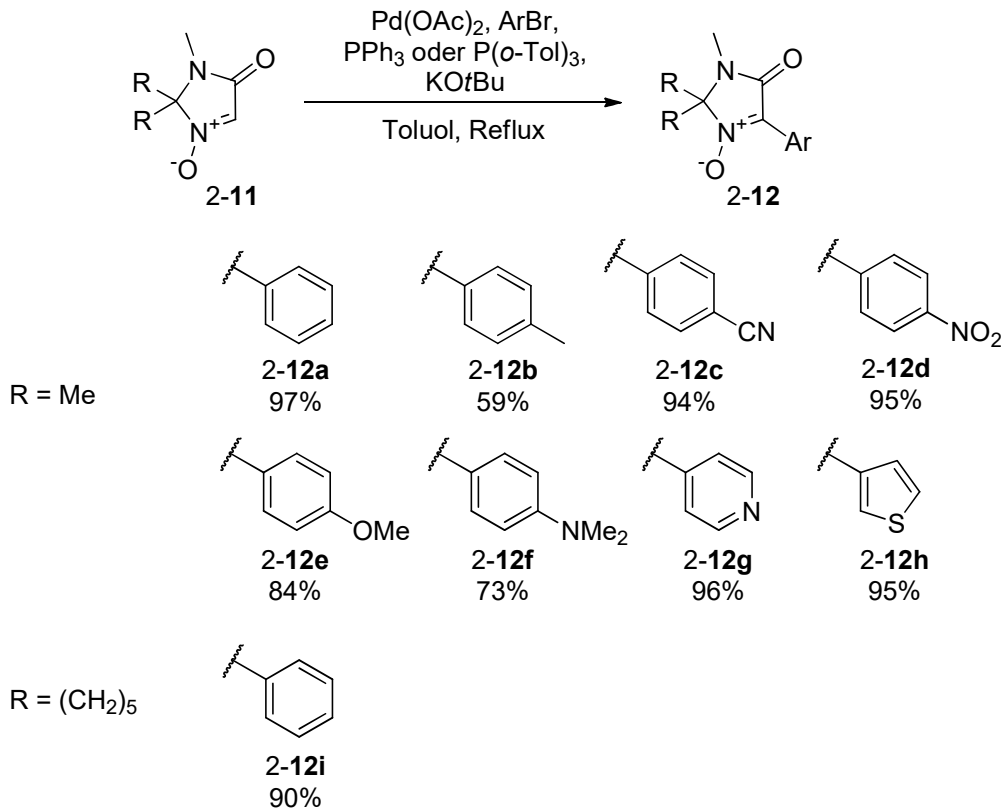


Abb. 28: Einführung der aromatischen Substituenten.

Anschließend, nicht literaturbekannte Reduktion mit Natriumborhydrid in Ethanol führte zum Imin. Die Reaktionen wurden je nach Reaktivität der Substrate bei Raumtemperatur oder bei 40 °C durchgeführt (Abb. 29). Im Falle des *p*-Nitrophenyl-Substrats führte die Reduktion zu einer komplexen Produktmischung, sodass keine weiteren Aussagen getroffen werden können. Die Reduktionsversuche der heteroaromatisch substituierten Substrate schlugen ebenfalls fehl.

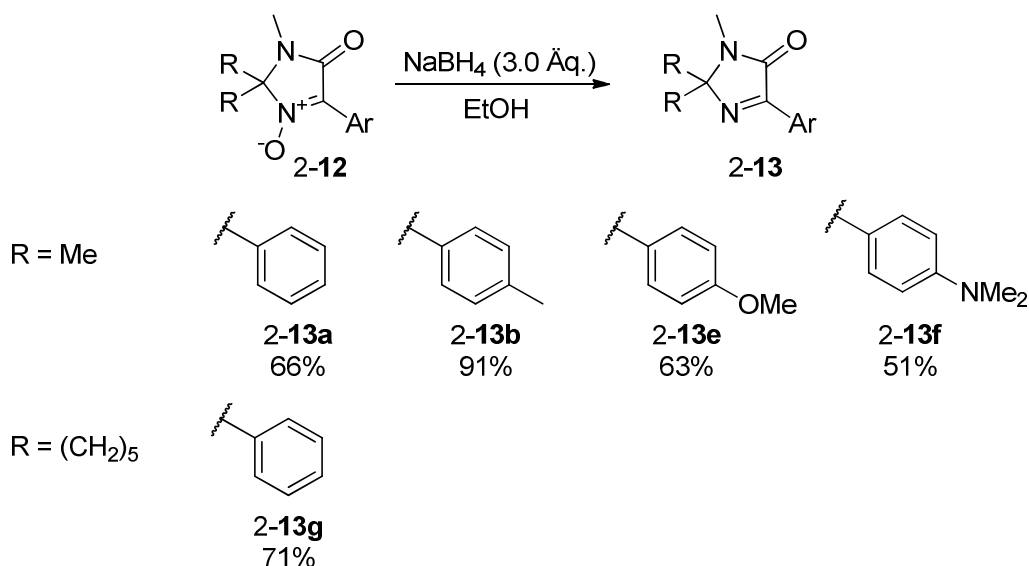


Abb. 29: Synthese der aromatischen Substrate.

Die Einführung von elektronenärmeren Aromaten erwies sich als schwieriger. Dies kann auf ihre erhöhte Reaktivität im Reduktionsschritt zurückgeführt werden. Im Falle des *p*-Cyanophenyl-Substrats gelang der erste Schritt mit vollständigem Umsatz. Allerdings führte die Reduktion nicht zum Imin, sondern zum Amin, welches anschließend wieder oxidiert werden musste (Abb. 30).

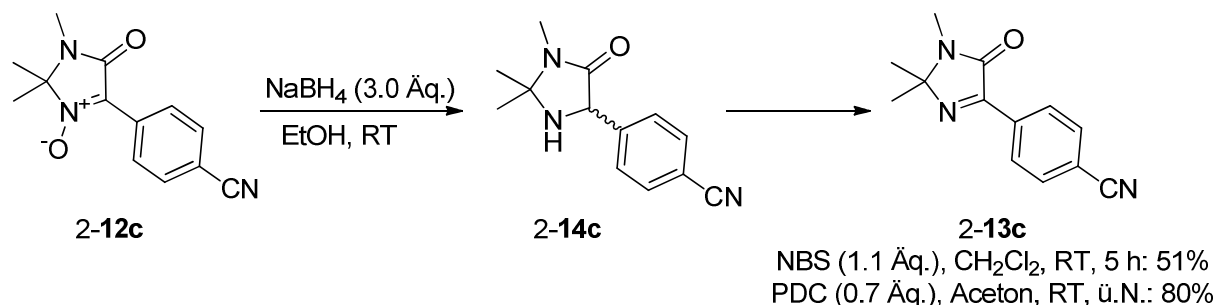


Abb. 30: Synthese des *p*-Cyanophenyl-Substrats.

2.1.1.2 Aliphatische Substrate

Die aliphatischen Substrate konnten über zwei Schritte aus dem Nitron gewonnen werden.^[57] Nach der Addition eines entsprechenden Grignard-Reagenzes an das Nitron wurde das resultierende Hydroxylamin **2-15** mit Carbonyldiimidazol zum Imin **2-** umgesetzt (Abb. 31). Da das Hydroxylamin in der Regel nicht vollständig isoliert werden konnte, sind die Ausbeuten über zwei Schritte angegeben. Es konnten Substituenten mit verschiedenem sterischen Anspruch auf diesem Weg synthetisiert werden.

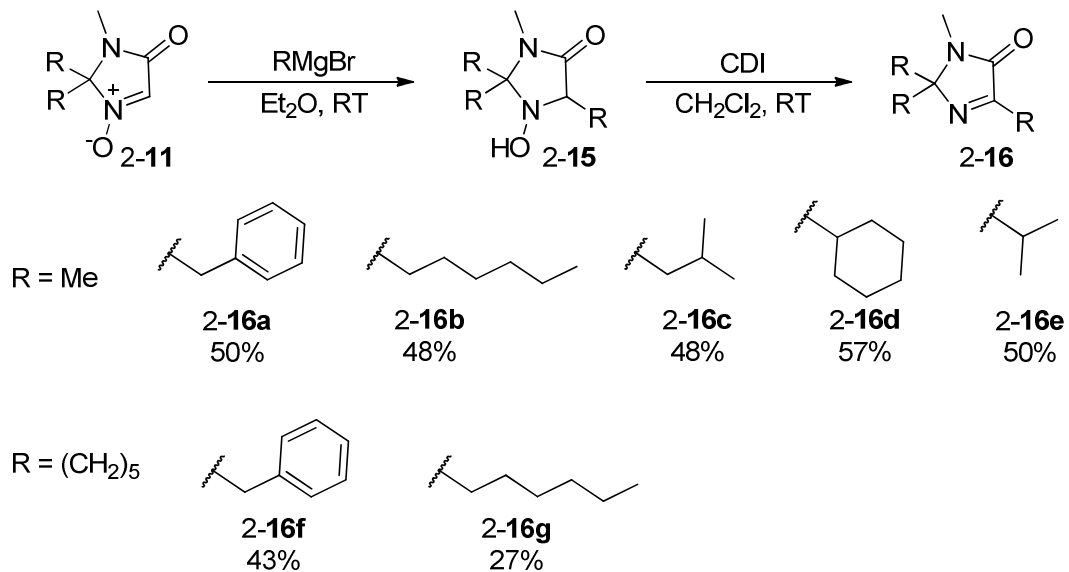


Abb. 31: Allgemeine Synthese und Übersicht der hergestellten aliphatischen Substrate.

2.1.1.3 Andere Substrate

Neben den aromatischen und aliphatischen wurden auch andere Substratklassen synthetisiert. Zum einen wurde das Nitron mit einer starken Base deprotoniert und mit Benzophenon zum tertiären Alkohol umgesetzt. Anschließend folgte wie zuvor beschrieben eine Reduktion mit Natriumborhydrid zum Imin (Abb. 32).

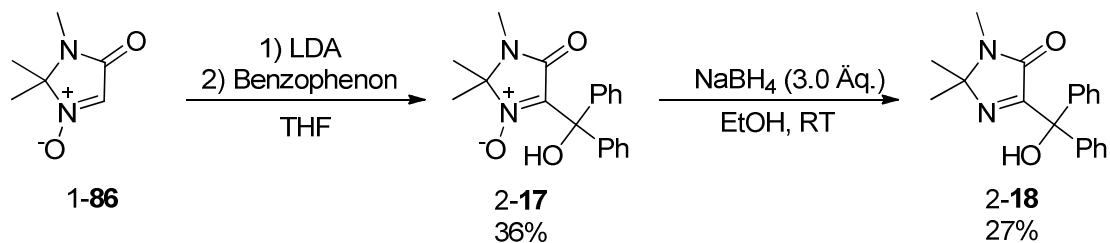


Abb. 32: Synthetisierte aliphatische Substrate.

Für die Entwicklung einer Methode für die chirale HPLC wurde versucht, ein racemisches Gemisch des Amins zu synthetisieren. Dazu wurde Trichlorsilan als Reduktionsmittel und der achirale Katalysator **2-20** verwendet (Abb. 33). Trotz vollem Umsatz des Edukts wurde nicht das gewünschte Produkt beobachtet, weshalb das Substrat in den nachfolgenden Katalyseversuchen nicht eingesetzt wurde.

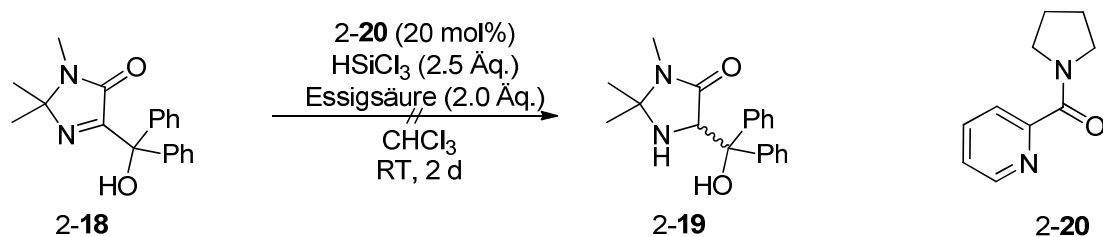


Abb. 33: Synthetisierte aliphatische Substrate.

Es wurde ebenfalls eine vinyliche Verbindung hergestellt.^[59] Dazu wurde das Nitron mit Styrol zunächst in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition umgesetzt und der gebildete Heterocyclus 2-23 anschließend basisch geöffnet. Eliminierung unter sauren Bedingungen führte schließlich zum konjugierten Produkt 2-22 (Abb. 34). Ähnlich wie das zuvor besprochene Imin 2-18 führte die vinyliche Verbindung in der Reduktion mit Trichlorsilan ebenfalls nur zu einem komplexen Produktgemisch und wurde deswegen in den asymmetrischen Katalyseversuchen nicht verwendet.

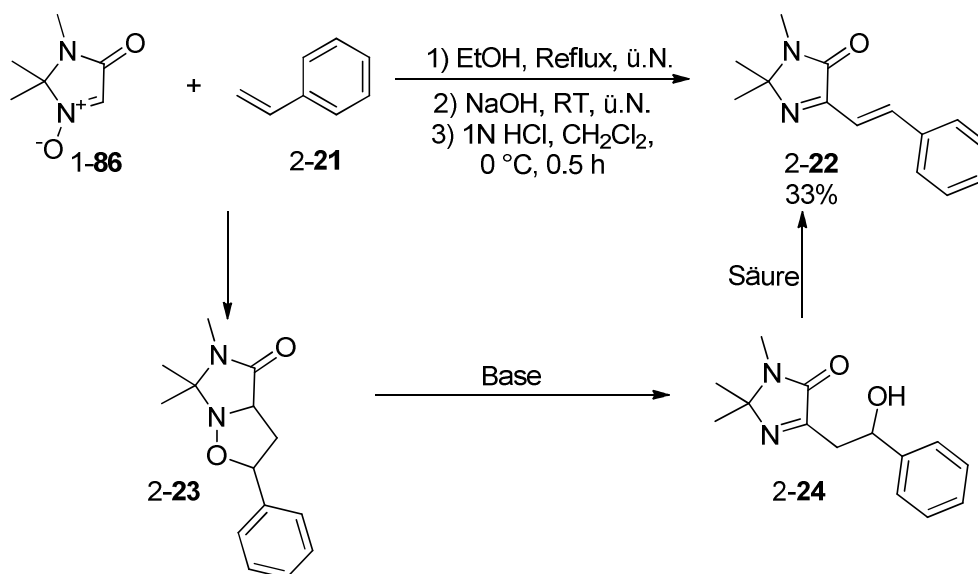


Abb. 34: Synthese eines vinylichen Substrats.

2.1.2 Katalysatorsynthese

2.1.2.1 Synthese des Bispyrrolidin-Grundgerüsts

Das Grundgerüst des benutzten Katalysators wurde nach einer Vorschrift von Denmark *et al.* hergestellt.^[60] Der Syntheseweg des enantiomerenreinen Bispyrrolidins ist in Abbildung 35 dargestellt.

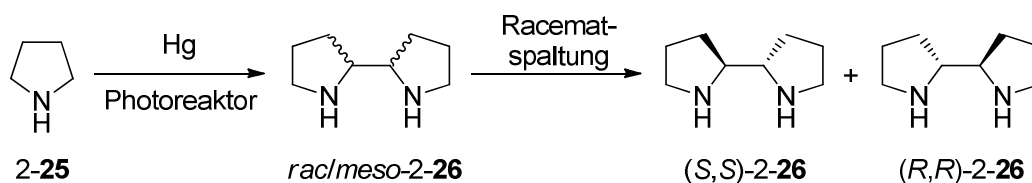


Abb. 35: Synthese des Katalysatorgrundgerüsts.

Dabei wurde zunächst photochemisch Pyrolidin dimerisiert. Das racemische Gemisch wurde anschließend mit Hilfe von enantiomerenreiner Weinsäure getrennt. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses des Grundgerüsts erfolgte nach Derivatisierung mit Benzoylchlorid über chirale HPLC (Abb. 36).^[60]

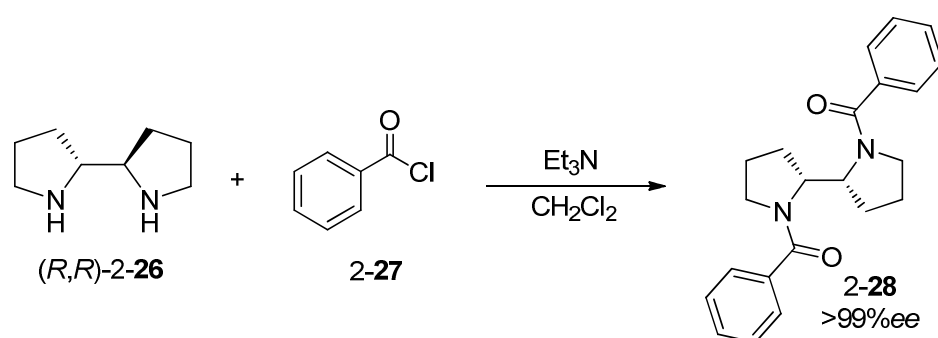


Abb. 36: Synthese eines Derivats zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit.

2.1.2.2 Synthese des Standardkatalysators

Für die Synthese der neu entwickelten chiralen Lewis-Basen-Klasse wurde im Falle Standardkatalysators Picolinsäure zunächst in den aktivierten Ester 2-32 überführt.^[61] Zunächst wurde mit Hilfe von Thionylchlorid das Säurechlorid in quantitativer Ausbeute hergestellt, welches anschließend in zufriedenstellender Ausbeute in den *N*-Hydroxy-succinimidylester der Picolinsäure überführt werden konnte (Abb. 37).

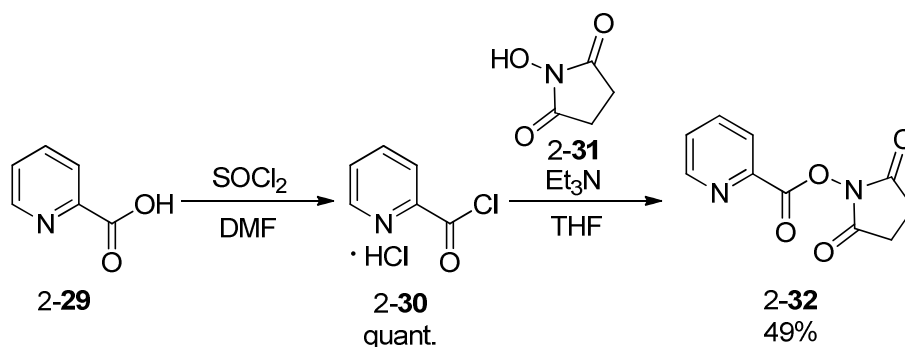


Abb. 37: Synthese des aktivierten Picolinsäureesters.

Bispyrrolidin wurde mit dem aktivierten Ester einfach funktionalisiert. Ohne weitere Aufreinigung wurde die zweite Amingruppe anschließend in einer reduktiven Aminierung mit Salicylaldehyd umgesetzt (Abb. 38).

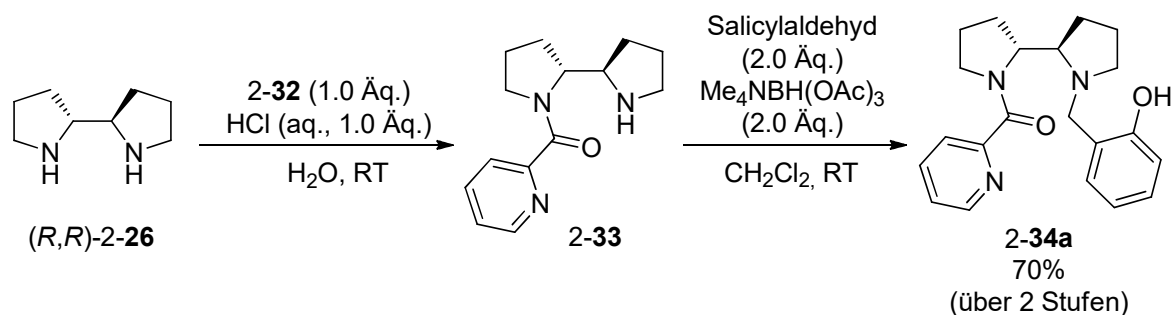


Abb. 38: Synthese des Katalysators.

2.1.2.3 Optimierung der Katalysatorstruktur

In vorhergehenden Studien konnten wichtige Strukturmerkmale des Katalysators, z.B. der Einfluss und die Position der phenolischen Hydroxygruppe herausgearbeitet werden. Diese wurden dem nachfolgenden Katalysatordesign zugrunde gelegt (Abb. 39). Es sollte untersucht werden, inwiefern der Stickstoff des Pyridins eine Auswirkung auf die asymmetrische Reduktion hat. Der Pyridinring sollte ebenfalls durch ein Chinolinsystem ersetzt werden. Zuletzt wurde der Phenolring mit elektronenziehenden und -schiebenden, sowie mit sterisch anspruchsvolleren Resten substituiert und durch Naphtholringe ersetzt.

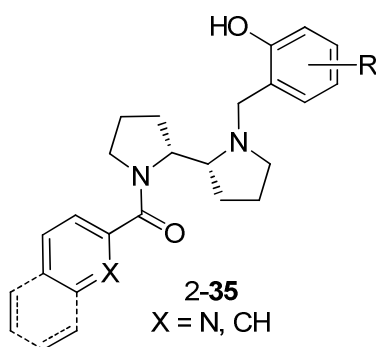


Abb. 39: Allgemeines Katalysatordesign.

Benzoe- und Chinolinsäure wurden wie zuvor die Picolinsäure in einen aktivierten Ester überführt.^{[61][62]} Zunächst wurde mit Hilfe von Thionylchlorid das Säurechlorid in quantitativer Ausbeute hergestellt, welches anschließend in den *N*-Hydroxysuccinimidylester überführt werden konnte (Abb. 40).

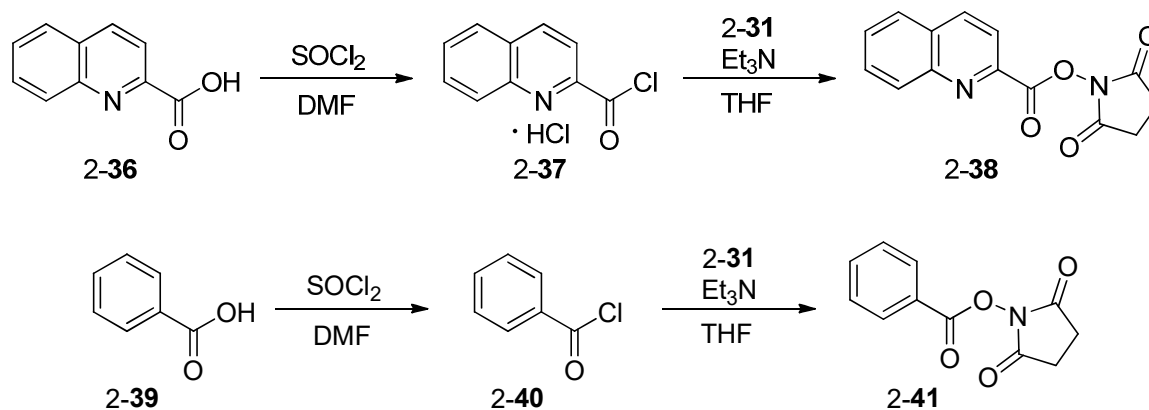


Abb. 40: Synthese der aktivierten Chinolin- und Benzoesäureester.

Das Bispyrrolidin wurde mit den aktivierten Estern einfach funktionalisiert (Abb. 41). Dabei war wichtig, dass die Säure in äquimolarer Menge hinzugefügt wurde. Ohne weitere Aufreinigung wurde die zweite Amingruppe anschließend in der reduktiven Aminierung umgesetzt.

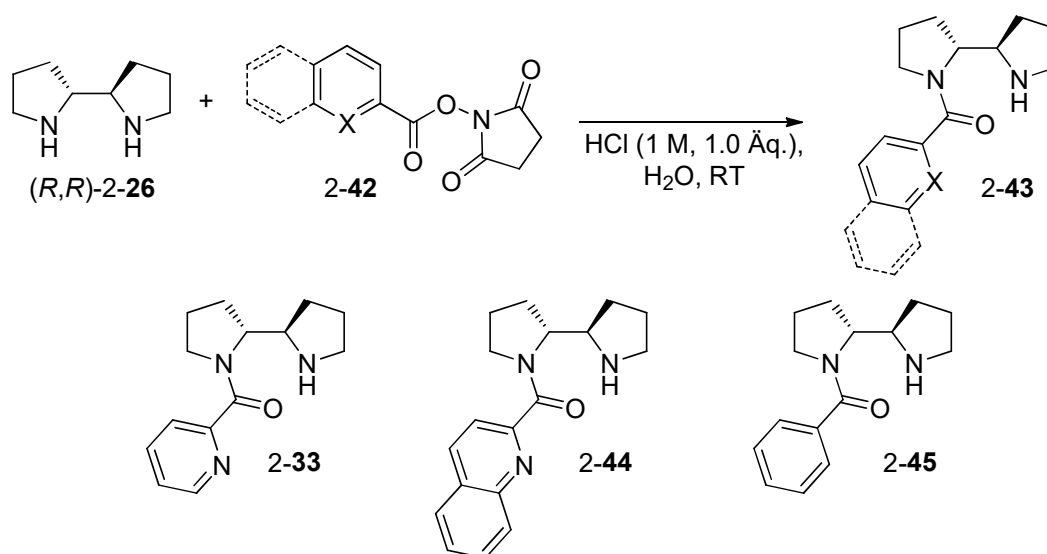


Abb. 41: Erste Stufe der Katalysatorsynthese.

Für die Variation der Phenolfunktionalität wurden verschiedene Salicylaldehyd-Derivate hergestellt, sofern sie nicht kommerziell erhältlich waren. Diese unterschieden sich in sterischen und elektronischen Eigenschaften voneinander. Dabei wurden zwei Synthesestrategien verfolgt. Die erste ging dabei von der entsprechenden Carbonsäure aus, da über den zweiten Syntheseweg Selektivitätsprobleme befürchtet werden mussten. Nach einer Sequenz aus Reduktion und Oxidation konnte der Aldehyd erhalten werden (Abb. 42).

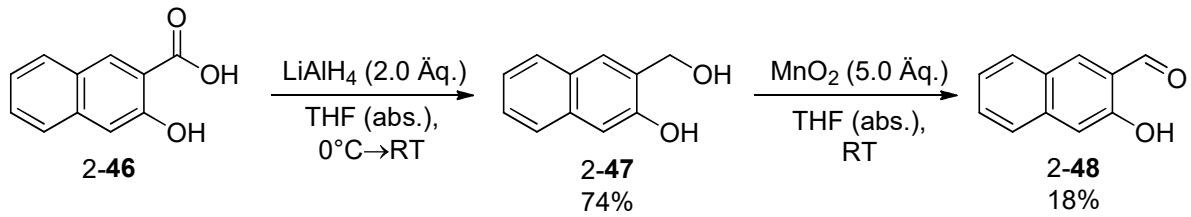


Abb. 42: Synthese des Aldehyds 2-48 über die erste Syntheseroute.

Der zweite Syntheseweg ging vom substituierten Phenol aus.^[63] Nach Schützung des Alkohols wurde durch eine *ortho*-Formylierung die Aldehydgruppe installiert. Anschließende Entschützung lieferte die gewünschten Produkte (Abb. 43).

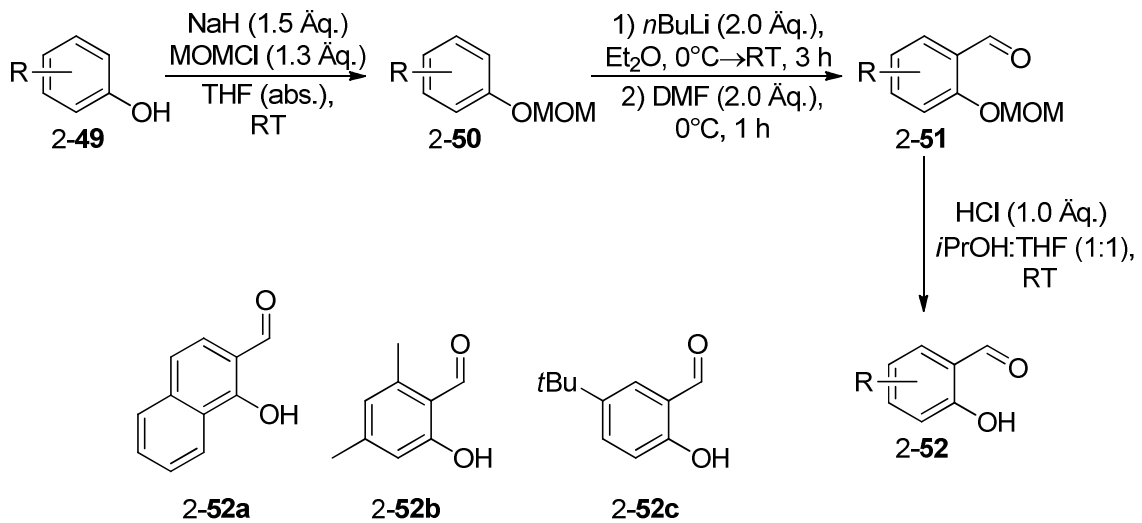


Abb. 43: Synthese der Aldehyde über die zweite Syntheseroute.

Mit den auf diesen Wegen hergestellten und den kommerziell erhaltenen Salicylaldehyd-Derivaten wurde die reduktive Aminierung durchgeführt. So konnte eine Auswahl an Katalysatoren synthetisiert werden, welche in Abbildung 44 aufgeführt sind.

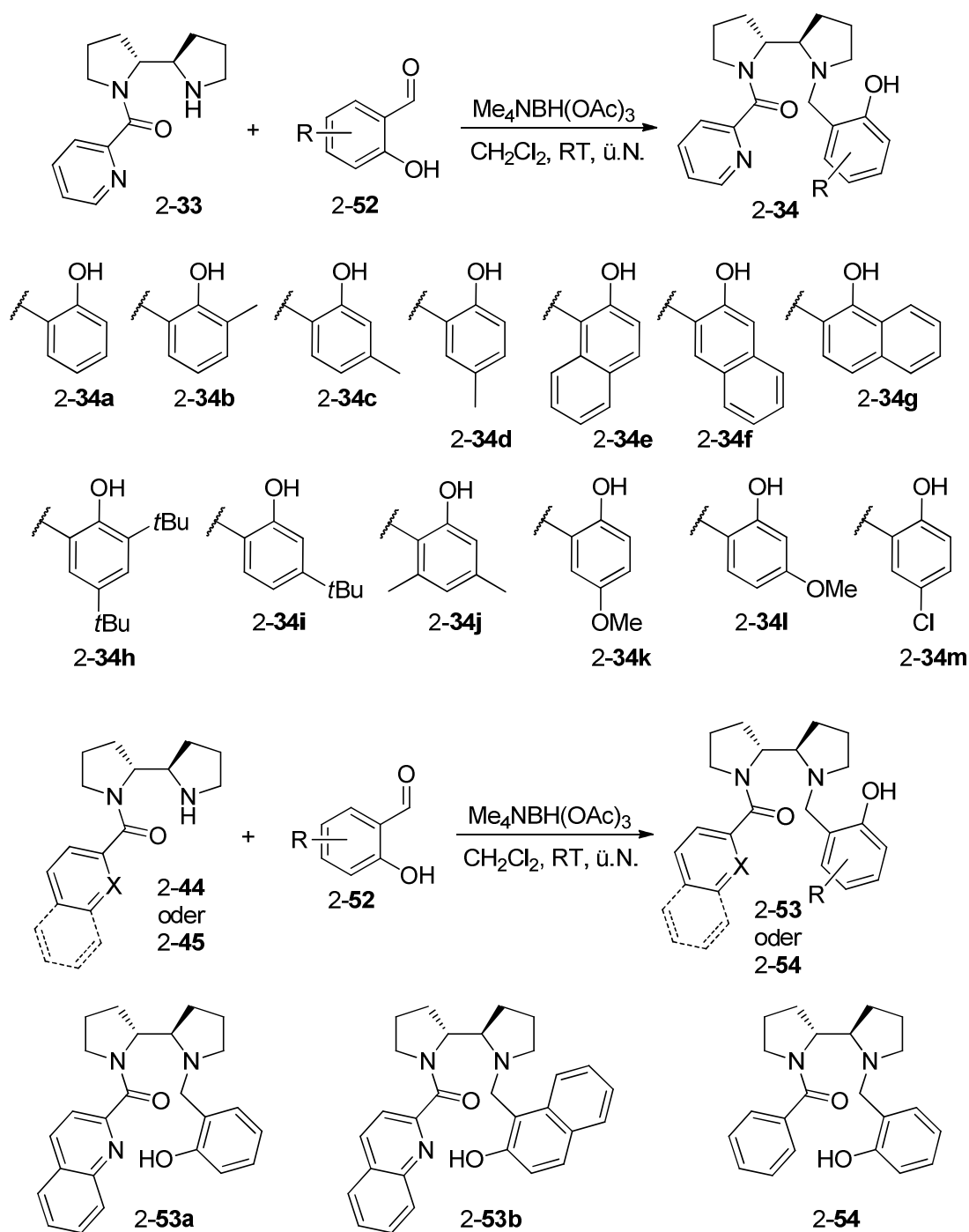


Abb. 44: Letzte Stufe der Katalysatorsynthese.

2.1.3 Screenings zur asymmetrischen Reduktion von Imidazolinonen

2.1.3.1 Aromatische Substrate

Zunächst wurden verschiedene Katalysatoren in der asymmetrischen Reduktion des Phenylsubstituierten Imidazolinons 2-13a mit Trichlorsilan eingesetzt (Abb. 45). Neben den literaturbekannten chiralen Lewis-Basen 1-32, 1-33, 1-34 und 2-56^{[64]-[67]} wurden auch die neuentwickelten, auf enantiomerenreinen Bispyrrolidin basierenden Katalysatoren 2-34a

und 2-34e verwendet. Abgesehen vom gewünschten Produkt wurde auch die Bildung des Nebenprodukts 2-55 über reduktive Aminalöffnung beobachtet werden. Das formylierte Valin-Derivat 2-56 führte zu keiner signifikanten Produktbildung. Mit dem Oxazolin 1-34 wurde moderater Umsatz beobachtet, wobei die Enantioselektivität nicht zufriedenstellend war. Die Picolinsäureamide 1-32 und 1-33 führten zur Bildung des Produkts in guten Enantiomerenüberschüssen, wobei der auf Ephedrin basierende Katalysator einen besseren Umsatz aufwies. Die in der eigenen Arbeitsgruppe entwickelten Picolinsäureamide zeigten jeweils vielversprechende Substrat-Produkt-Verhältnisse und Enantioselektivitäten.

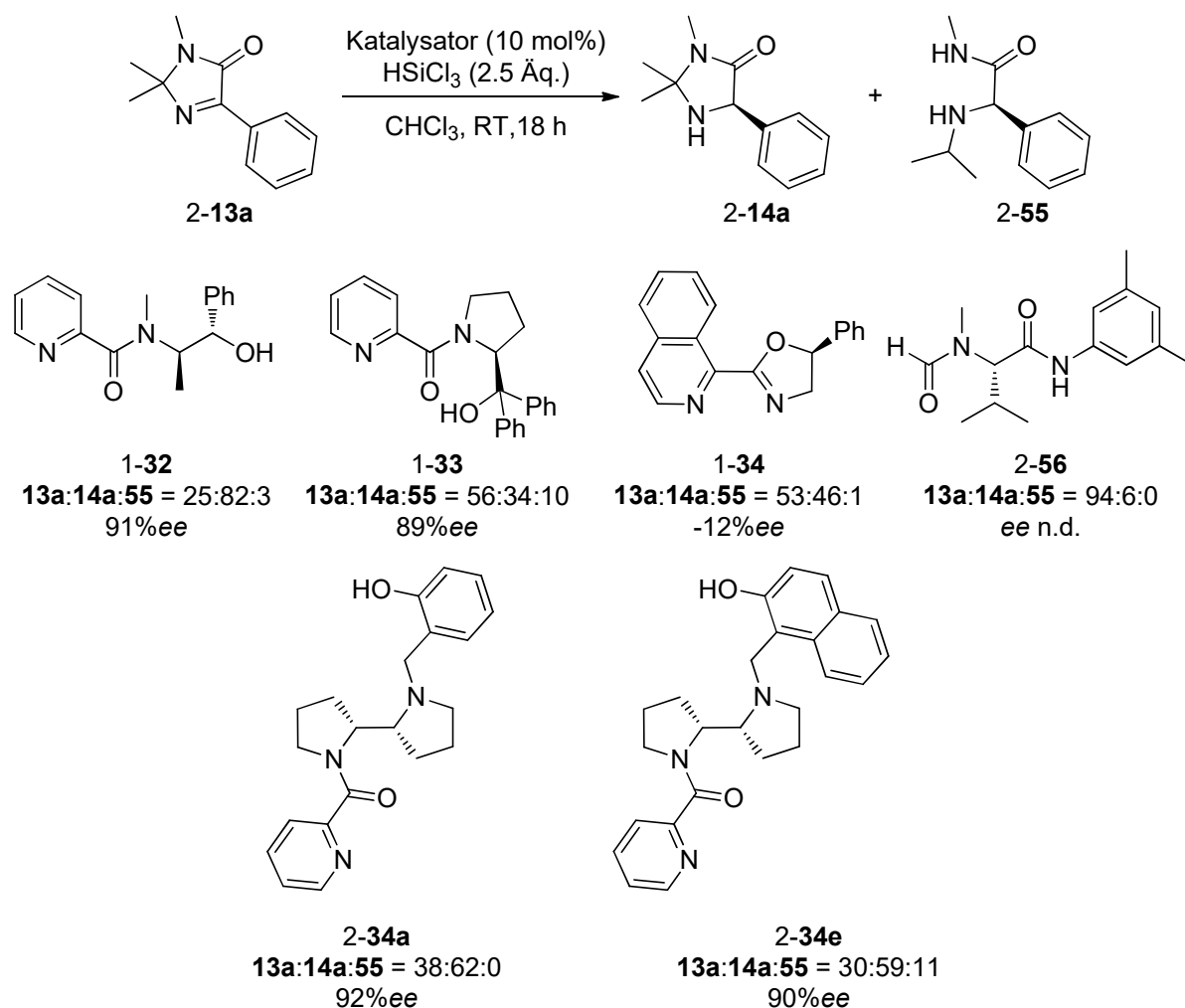


Abb. 45: Katalysator-Screening. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.) und Katalysator (10 mol%) in Chloroform bei Raumtemperatur für 18 h.

In der Arbeitsgruppe wurden daraufhin die besten Reaktionsbedingungen für die Reduktion des Phenyl-substituierten Imidazolinons bestimmt. Es zeigte sich, dass bei der Zugabe von Essigsäure als Additiv zum einen die Reproduzierbarkeit der Reaktion verbessert und zum anderen die Bildung des offenkettigen Nebenprodukts unterbunden werden konnte. Als

Katalysatorbeladung reichten 2 mol% aus. Die Reaktion lief in Chloroform bei Raumtemperatur für 24 h, um besseren Umsatz zu gewährleisten. Auf diese Weise konnte das Produkt in sehr guter Enantiomerenreinheit erhalten werden (Abb. 46 und Tab. 2). Durch Erhöhung der Konzentration wurde der Umsatz weiter gesteigert. Dieses Ergebnis konnte auch bei erhöhter Ansatzgröße reproduziert werden.

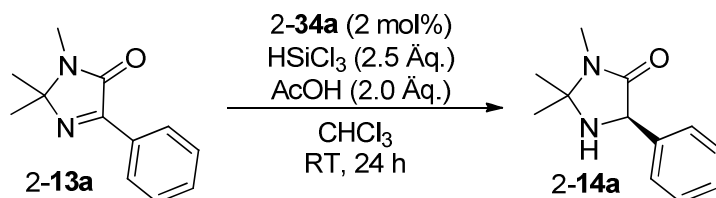


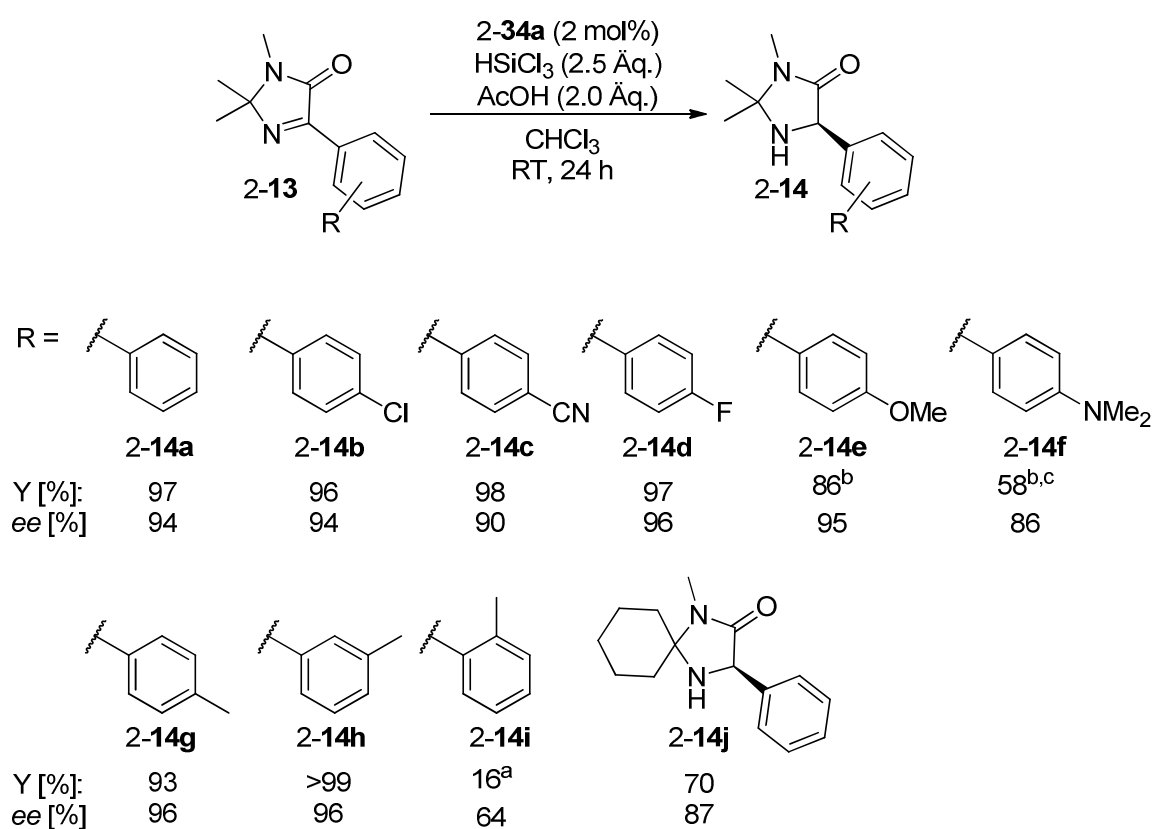
Abb. 46: Verbesserte Reaktionsbedingungen.

Eintrag	n [μmol]	Konz. [mmol/L]	13a:14a	ee [%]
1	25	62,5	19:81	95
2	25	100	<1:>99	94
3	100	100	<1:>99	94

Tab. 2: Ergebnisse der ersten asymmetrischen Ans\u00e4tze. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 \u00c4q.), 2-34a (2 mol%) und Essigs\u00e4ure (2.0 \u00c4q.) in Chloroform bei Raumtemperatur f\u00fcr 24 h.

Mit den so verbesserten Reaktionsbedingungen wurden Substrate mit verschiedenen aromatischen Resten umgesetzt (Abb. 47). Wie oben gezeigt konnte das Phenyl-substituierte Substrat mit sehr guter Ausbeute und Enantioselektivit\u00e4t umgesetzt werden. Zudem wurden verschiedene Konstitutionsisomere des Toly-Substrats eingesetzt, wobei die Methyl-Gruppe an *para*- und *meta*-Position keinen Einfluss auf die katalytische Aktivit\u00e4t und chirale Induktion des Katalysators hatte. Durch die Einf\u00fchrung einer Methyl-Gruppe in die *ortho*-Position wurden der Enantiomeren\u00fcberschuss allerdings merklich und die Ausbeute sehr stark vermindert, was bei Letzterer auf einen geringen Umsatz des Edukts zur\u00fcckgef\u00fchrt werden kann. Aus diesem Grund wurde die Reaktion erneut mit der doppelten Reaktionszeit durchgef\u00fchrt. Die Enantioselektivit\u00e4t blieb unver\u00e4ndert, w\u00e4hrend eine verbesserte Ausbeute erreicht werden konnte. Es wurden ebenfalls mit Chlor-, Fluor- und der Cyano-Gruppe elektronenziehende Substituenten eingef\u00fchrt. Die Produkte wurden bei diesen Substraten in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten und die Enantioselektivit\u00e4t dar\u00fcber hinaus durch diese Substituenten nicht vermindert. Das Substrat mit der elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe wies in der Reaktion eine nicht zufriedenstellende Ausbeute auf, welche auf einen zu

geringen Umsatz zurückgeführt werden kann. Der Versuch wurde bei 45 °C anstatt bei Raumtemperatur wiederholt, wodurch die Ausbeute auf 86% gesteigert werden konnte, ohne die Enantioselektivität zu beeinflussen. Insgesamt lässt sich die Tendenz erkennen, dass elektronenziehenden Substituenten den Umsatz verbessern, während elektronenschiebende Gruppen den Umsatz verringern. Abschließend wurde untersucht, inwiefern die Methylgruppen des Substrates einen Einfluss auf den Ausgang der Reduktion besitzen und durch einen Cyclohexylring ersetzt. Die Reduktion lief in befriedigender Ausbeute und guter Enantioselektivität ab, wobei das sehr gute Ergebnis des entsprechenden Methyl-substituierten Substrats nicht erreicht wurde.



^a 44%, 64%ee (48 h)

^b Reaktion wurde bei 45 °C ausgeführt.

^c 2-**34e** (10 mol%) wurde verwendet.

Abb. 47: Reaktionsbedingungen und aromatische Substratbandbreite. Reaktionsbedingungen: Substrat (0.1 mmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (2 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform bei Raumtemperatur für 24 h.

Um den synthetischen Nutzen der Methode hervorzuheben, wurde die asymmetrische Reduktion des Phenyl-substituierten Imidazolinons 2-**13a** bei einer erhöhter Ansatzgröße

von 1.0 mmol durchgeführt. Dies entsprach einer zehnfachen Vergrößerung. Das Produkt konnte dabei in ebenso guter Ausbeute und Enantiomerenreinheit isoliert werden wie zuvor bei kleinerer Ansatzgröße (Abb. 48).

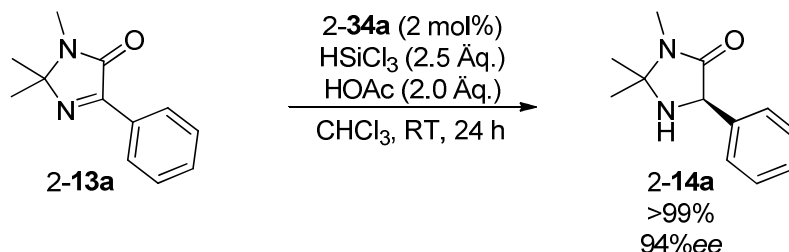


Abb. 48: Synthese von 2-14a bei erhöhter Ansatzgröße. Reaktionsbedingungen: Substrat (1.0 mmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-34a (2 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform bei Raumtemperatur für 24 h.

2.1.3.2 Aliphatische Substrate

Nach der Untersuchung der aromatischen Substratbandbreite wurden aliphatische Substrate mit den Standardbedingungen umgesetzt (Abb. 49).

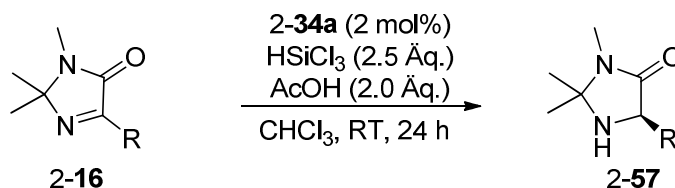
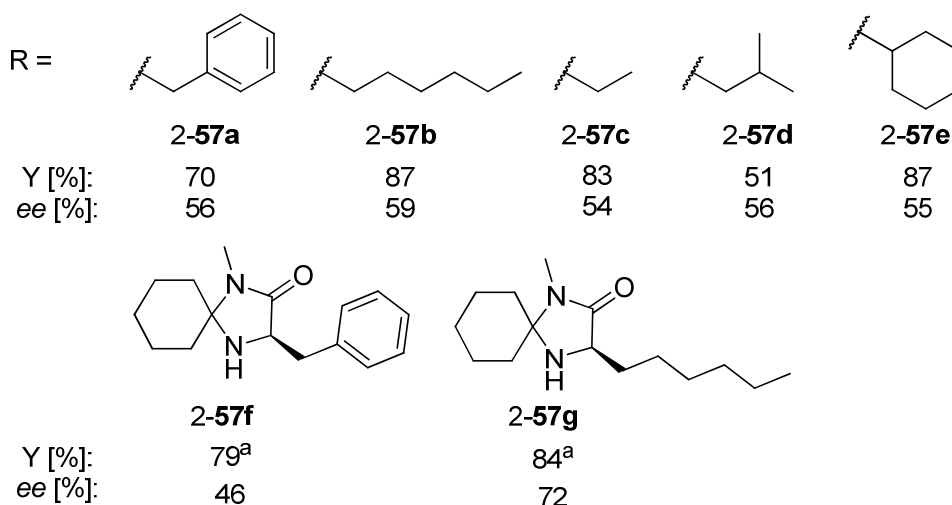


Abb. 49: Bedingungen der ersten Reduktionsversuche für aliphatische Substrate.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 50 aufgeführt. Die Substrate wurden in fast allen Fällen nahezu vollständig umgesetzt. Nur bei dem Substrat mit dem Cyclohexyl-Substituenten wurde nach der Reaktion noch ein kleiner Anteil des Edukts im Roh-NMR-Spektrum beobachtet. Da die Produkte allerdings eine höhere Wasserlöslichkeit zeigten, wurden die Produkte in stellenweisein niedrigerer Ausbeute isoliert. Die Enantiomerenüberschüsse blieben bei allen getesteten Substraten im moderaten Bereich. Das Ethyl-substituierte Substrat 2-57c wies mit 50%ee die schlechteste und das nHexyl-substituierte Substrat 2-57b mit 59%ee die beste Enantioselectivität auf. Es wurden ebenfalls Substrate eingesetzt, bei denen die Methyl-Gruppen des Amins durch ein cyclisches System ersetzt wurden. Dabei wurde allerdings eine höhere Katalysatorbeladung verwendet. Es zeigte sich, dass eine höhere Katalysatorbeladung für das nHexyl-substituierte Substrat 2-57g eine Verbesserung

der Enantioselektivität erwirkte, während das Benzyl-substituierte Imidazolinon weiterhin nur mit einem moderaten Enantiomerenüberschuss reduziert werden konnte.



^a 10 mol% **Kat 1** wurden verwendet.

Abb. 50: Resultate der aliphatischen Substrate unter den Standardbedingungen. Reaktionsbedingungen: Substrat (0.1 mmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-34a (2 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform bei Raumtemperatur für 24 h.

Es zeigte sich, dass die Standardbedingungen, unter denen die aromatischen Substrate mit sehr guten Enantioselektivitäten reduziert werden konnte, nicht optimal für die asymmetrische Reduktion von aliphatischen Substraten waren. Aus diesem Grund wurde im Folgenden eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen vorgenommen.

2.1.3.2.1 Optimierung der Temperatur

Als Testsubstrat wurde **2-16a** ausgewählt. Zunächst wurde nur unter Berücksichtigung des Enantiomerenüberschusses die Reaktionstemperatur optimiert (*Abb. 51*).

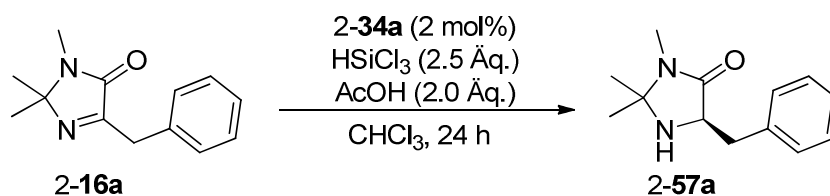


Abb. 51: Sonstige Reaktionsbedingungen für die Optimierung der Temperatur.

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse der Temperatur-Optimierung zusammengetragen. Bei Temperaturen niedriger als Raumtemperatur war die Tendenz erkennbar, dass mit sinkender Temperatur die ee-Werte ebenfalls erniedrigt werden. Dieser Trend konnte bis zu einem

gewissen Grad auf höhere Temperaturen übertragen werden. Erhöhung der Temperatur führte zunächst auch zu erhöhten Enantiomerenüberschüssen. Allerdings fiel bei Temperaturen höher als 70 °C die Enantioselektivität erneut ab. Zwar wurde ein erneuter Anstieg bei 150 °C beobachtet, allerdings führten erhöhte Temperaturen ebenfalls zu komplexeren Reaktionsgemischen.

Eintrag	T [°C]	ee [%]
1	150	63
2	125	49
3	100	48
4	70	63
5	45	61
6	RT	56
7	0	51
8	-25	45
9	-50	42

Tab. 3: Einfluss der Reaktionstemperatur auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (2 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h.

Es wurde ebenfalls versucht, die positiven Ergebnisse der Temperaturoptimierung auf das aromatische Standardsubstrat 2-**13a** zu übertragen. Es wurde allerdings leider keine Erhöhung der Enantioselektivität beobachtet (Abb. 52).

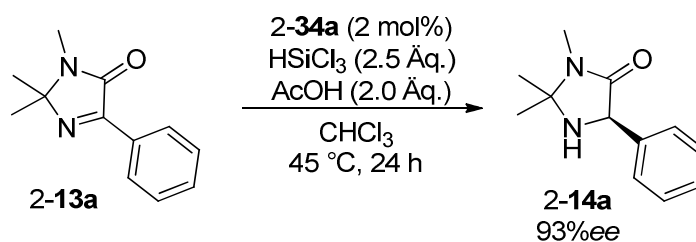


Abb. 52: Übertragung der optimierten Temperatur auf das aromatische Standardsubstrat. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (2 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform bei 45 °C für 24 h.

2.1.3.2.2 Optimierung des Säure-Additivs

Als optimale Reaktionstemperatur im Hinblick auf den Enantiomerenüberschuss wurde 70°C herausgestellt. Da bei 45 °C ein ähnliches Resultat erzielt werden konnte, wurde die

Optimierung des Säure-Additivs ebenfalls bei dieser Temperatur durchgeführt. Die übrigen Reaktionsbedingungen sind in Abbildung 53 aufgeführt.

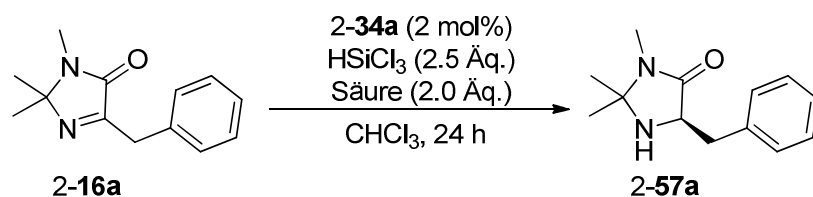


Abb. 53: Bedingungen für die Optimierung des Additivs.

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse verschiedener Säure-Additive bei den beiden Temperaturen zusammengetragen. Ohne Additiv wurde eine leicht verminderte Enantioselektivität beobachtet. Desweiteren wurde wie zuvor erwähnt die Bildung des Nebenprodukts ohne Säurezusatz begünstigt. Benzoesäure führte bei 45 °C zu einem vergleichbaren Ergebnis, während bei 70 °C eine Erniedrigung des *ee*-Wertes zu beobachten war. Dasselbe lässt sich über die Versuche mit Pivalinsäure sagen. Trifluoroessigsäure als Additiv führte zu einer komplexen Produktmischung, wodurch keine eindeutigen Aussagen über die Enantioselektivität getroffen werden konnte.

Eintrag	T [°C]	Additiv	<i>ee</i> [%]
1	70	-	53
2	45	-	57
3	70	Essigsäure	63
4	45	Essigsäure	61
5	70	Benzoessäure	56
6	45	Benzoessäure	60
7	70	Pivalinsäure	56
8	45	Pivalinsäure	59
9	70	TFA	- ^a
10	45	TFA	- ^a

Tab. 4: Einfluss des Säureadditivs auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-34a (2 mol%) und Säureadditiv (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h. ^aHPLC-Chromatogramm zu komplex für eine Auswertung.

Es wurden ebenfalls chirale Säuren als Additive eingesetzt (Tab. 5). Camphersulfonsäure und Mandelsäure wurden in beiden Enantiomeren hinzugefügt. *R*-Camphersulfonsäure wurde darüber hinaus ohne Zusatz des Katalysators verwendet, um eine stereoselektive Aktivierung

des Imins durch die Brønsted-Säure auszuschießen. In allen Versuchen mit Camphersulfonsäure wurde nur ein Produktgemisch erhalten, aus dem kein Wert für den Enantiomerenüberschuss ermittelt werden konnte. Beide Enantiomere der Mandelsäure zeigten einen starken negativen Einfluss auf die Enantioselektivität. Da vermutet wurde, dass die Menge an chiraler Säure zu hoch war für eine gute chirale Induktion des Katalysators, wurden beide Versuche mit 10 mol% Mandelsäure wiederholt. Es zeigte sich, dass die Selektivität erhöht werden konnte, allerdings wurden die vorhergegangenen Ergebnisse für die Versuche mit achiralen Säure-Additiven nicht übertroffen.

Eintrag	Äquivalente	Additiv	ee [%]
1	2.0	R-CSA	- ^a
2	2.0	S-CSA	- ^a
3 ^b	2.0	R-CSA	- ^a
4	2.0	R-Mandelsäure	5
5	2.0	S-Mandelsäure	-15
6	0.1	R-Mandelsäure	20
7	0.1	S-Mandelsäure	40

Tab. 5: Einfluss eines chiralen Säureadditivs auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (2 mol%) und Säureadditiv in Chloroform für 24 h bei 45°C. ^aHPLC-Chromatogramm zu komplex für eine Auswertung. ^bAnsatz ohne Zusatz des Katalysators.

2.1.3.2.3 Optimierung der Katalysatorbeladung

Im Nachfolgenden wurde der Einfluss der Katalysatorbeladung untersucht (Abb. 54). Die Reaktionen wurden entweder bei Raumtemperatur oder bei 45 °C durchgeführt. Schon zuvor wurde ein positiver Einfluss einer Erhöhung der Katalysatorbeladung festgestellt (Abb. 50).

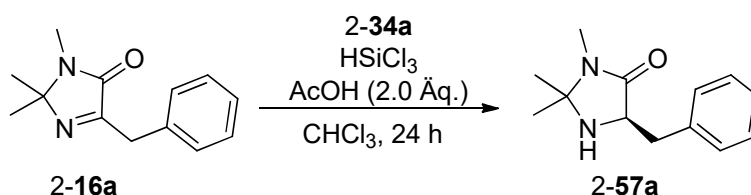


Abb. 54: Optimierung der Katalysatorbeladung.

Eine einfache Erhöhung der Katalysatorbeladung von 2 auf 10 mol% führte bei Raumtemperatur zu einer Erhöhung des ee-Wertes auf 67%. Eine Verringerung der Trichlorsilan-

Menge von 2.5 auf 1.5 Äquivalenten führte zu keiner Veränderung des Enantiomerenüberschusses, weshalb die nachfolgenden Versuche mit dieser Menge durchgeführt wurden. Eine Erhöhung der Temperatur auf 45 °C führte wie erwartet zu einem erhöhten Enantiomerüberschuss von 71%. Dies konnte nicht verbessert werden mit einer weiteren Erhöhung der Katalysatorbeladung (Tab. 6).

Eintrag	Kat. [mol%]	HSiCl ₃ [Äq.]	T [°C]	ee [%]
1	2	2.5	RT	56
2	10	2.5	RT	67
3	10	1.5	RT	67
4	10	1.5	45	71
5	12	1.5	RT	71
6	12	1.5	45	72

Tab. 6: Einfluss der Katalysatorbeladung auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 µmol), Trichlorsilan, 2-**34a** und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h.

Das Substrat mit dem Hexyl-Substituenten zeigte in den anfänglichen Versuchen mit aliphatischen Substraten mit 59%*ee* den höchsten Enantiomerenüberschuss. Aus diesem Grund wurde dieses erneut mit verschiedenen Mengen an Katalysator und Reduktionsmittel umgesetzt (Abb. 55 und Tab. 7).

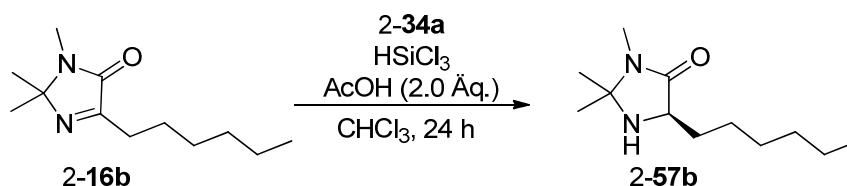


Abb. 55: Optimierung für das *n*Hexyl-Substrat.

Es wurden dabei die Enantioselektivitäten und die im Roh-NMR ersichtlichen Verhältnisse von Substrat und Produkt betrachtet. Bei einer Katalysatorbeladung von 12 mol% und 1.5 Äquivalenten Reduktionsmittel wurde bei Raumtemperatur ein guter Enantiomerenüberschuss von 80%*ee* erreicht. Eine Erhöhung der Temperatur auf 45 °C führte zu einer leichten Verbesserung des *ee*-Wertes. In beiden Fällen wurde ein nicht zufriedenstellender Umsatz bemerkt. Dieses Problem wurde durch eine Erhöhung der Menge an Trichlorsilan ohne signifikante Einbußen der Enantioselektivitäten behoben. Durch weitere Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 15 und 20 mol% konnte der Umsatz weiter verbessert werden, da

dieser allerdings vorher schon sehr hoch war, war diese Verbesserung nicht signifikant. Als beste Bedingungen wurde 10 mol% Katalysator mit 2.5 Äq. Reduktionsmittel bei Raumtemperatur bestimmt (Tab. 7).

Eintrag	Kat. [mol%]	HSiCl ₃ [Äq.]	T [°C]	16b:57b	ee [%]
1	12	1.5	RT	40:60	80
2	12	1.5	45	37:63	82
3	10	2.5	RT	2:98	81
4	10	2.5	45	3:97	79
5	15	2.5	45	<1:>99	81
6	20	2.5	45	<1:>99	81

Tab. 7: Einfluss der Katalysatorbelastung auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 µmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-34a (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h.

2.1.3.2.4 Optimierung der Mengen an Reduktionsmittel und Additiv

Es wurden ebenfalls die Mengen an Reduktionsmittel und dem Säure-Additiv variiert. Alle Versuche wurden dabei mit 10 mol% Katalysator durchgeführt. Die übrigen Bedingungen sind in Abbildung 56 aufgezeigt.

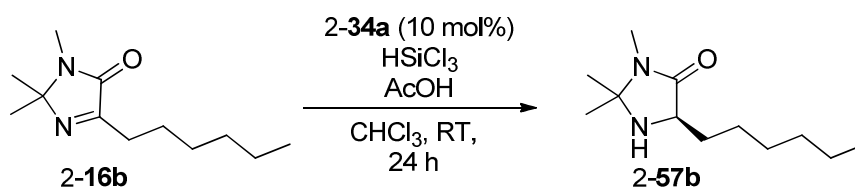


Abb. 56: Optimierung der Äquivalente.

Eintrag 1 in Tabelle 8 zeigt die vorher bestimmten optimalen Bedingungen mit 2.5 Äq. Reduktionsmittel und 2.0 Äq. Additiv. Es wurden jeweils Versuche mit 2.0 und 2.5 Äq. Trichlorsilan und 3.0 und 4.0 Äq. Essigsäure durchgeführt. Die vorherigen optimalen Reaktionsbedingungen konnten weder im Umsatz noch im Enantiomerenüberschuss übertroffen werden.

Eintrag	HSiCl ₃ [Äq.]	AcOH [Äq.]	16b:57b	ee [%]
1	2.5	2.0	2:98	81
2	2.0	3.0	26:74	79
3	2.0	4.0	28:72	77
4	2.5	3.0	12:88	78
5	2.5	4.0	11:89	77

Tab. 8: Einfluss der Katalysatorbelastung auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan, 2-**34a** (10 mol%) und Essigsäure in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

2.1.3.2.5 Optimierung des Lösungsmittels

Es wurde ebenfalls der Einfluss des Lösungsmittels untersucht. Dabei wurden wie zuvor 10 mol% des Standardkatalysators, 2.5 Äq. Reduktionsmittel und 2.0 Äq. Essigsäure als Additiv eingesetzt. Die Reaktionen wurden bei Raumtemperatur mit einer Reaktionszeit von 24 h durchgeführt. Um einen Einfluss des Lösungsmittels zu sehen, wurde ein Gemisch (1:1) von Chloroform und dem entsprechenden Co-Solvens verwendet (Abb. 58 und Tab 9).

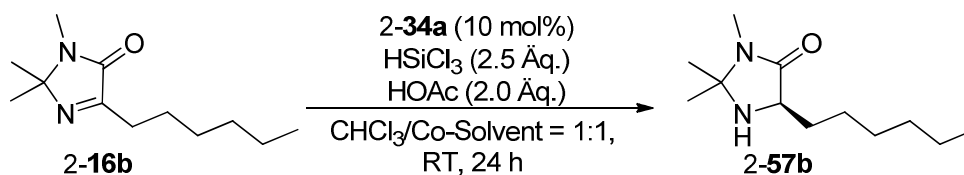


Abb. 58: Optimierung des Lösungsmittels.

Bis auf Methanol konnte mit jedem Lösungsmittel dieselben Umsätze erreicht werden wie nur mit Chloroform. Im Falle von Methanol konnte weiterhin nur die Bildung eines racemischen Produktgemisches beobachtet werden. Die restlichen verwendeten Lösungsmittel führten lediglich zu moderaten Enantiomerenüberschüssen.

Eintrag	Co-Solvens	16b:57b	ee [%]
1	Toluol	1:99	66
2	MeOH	88:12	<i>rac</i>
3	THF	<1:>99	50
4	ACN	1:99	50
5	<i>n</i> Heptan	<1:>99	40

Tab. 9: Einfluss des Lösungsmittels auf die Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in einem Gemisch (1:1) aus Chloroform und dem jeweiligen Co-Solvens für 24 h bei Raumtemperatur.

2.1.3.2.6 Untersuchungen zur Katalysatorstruktur

Da alle vorherigen Optimierungsversuche bis auf die Erhöhung der Katalysatorbeladung keine Verbesserung der Enantioselektivität mit sich führten, wurde im Folgenden der Einfluss der Katalysatorstruktur auf den Ausgang der Reaktion untersucht. Einige Katalysatoren standen dabei aus vorhergegangenen Studien zur Verfügung. Die Standardbedingungen mit 10 mol% Katalysatorbeladung, 2.5 Äq. Reduktionsmittel und 2.0 Äq. Essigsäure für 24 Stunden bei Raumtemperatur wurden für diese Optimierungsversuche beibehalten (Abb. 59).

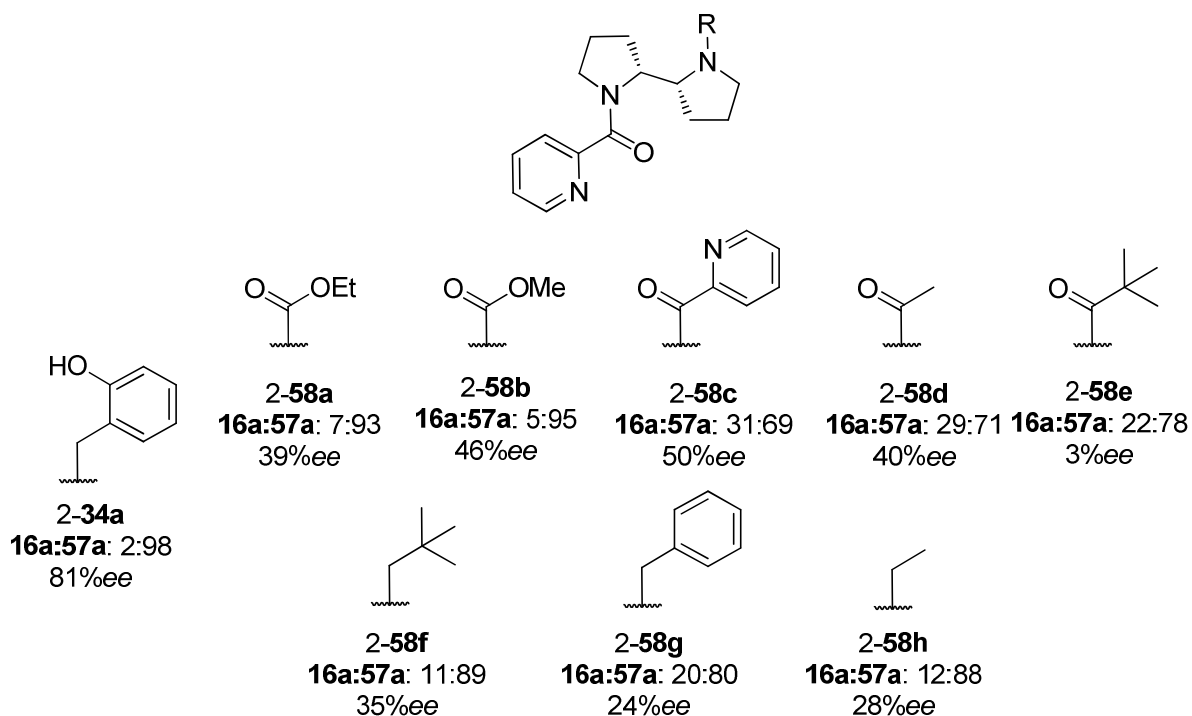


Abb. 59: Einfluss der Katalysatorstruktur auf die asymmetrische Reduktion aliphatischer Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Zwei Katalysatorgrundformen konnten unterschieden werden. Die erste Gruppe besaß neben dem Picolinsäureamid eine zweite Carbonylgruppe. Es wurden Ester, Ketone mit verschiedenem sterischen Anspruch, und eine zweite Picolinsäureamidgruppe eingefügt. Die Ester zeigten einen sehr guten Umsatz, allerdings bei moderaten Enantiomerenüberschüssen. Die restlichen Katalysatoren dieser Gruppe führten zu weniger guten Umsätzen und teilweise noch schlechterer Enantioselektivität. Der C_2 -symmetrische Katalysator mit zwei Picolinsäureamiden führte zum höchsten Enantiomerenüberschuss, allerdings nicht zufriedenstellend. Diese Ergebnisse zeigten, dass eine Carbonylgruppe in dieser Position einen negativen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion hat.

Darüber hinaus wurden mehrere Katalysatoren mit einer Methylengruppe an dieser Stelle getestet. Die Umsätze waren im Allgemeinen gut, doch die Enantiomerenüberschüsse waren ebenfalls nicht zufriedenstellend. Insbesondere der Katalysator mit einer Benzylgruppe am Stickstoff ist interessant, da er zeigt, wie wichtig die Hydroxygruppe im vorher genutzten Katalysator **2-34a** ist. Aus diesem Grund wurden in der nachfolgenden Forschung weitere Katalysatoren getestet, welche eine ähnliche Grundstruktur wie dieser besitzen oder verschiedenen sterischen Anspruch aufweisen.

Die weiter oben beschriebenen synthetisierten Katalysatoren, die anhand der zuvor in der Optimierung des Katalysators gefundenen wichtigen Struktureinheiten entworfen wurden, wurden anschließend in die asymmetrische Reduktion eingesetzt. Dabei wurden als Testsubstrate das Phenyl- und das Hexyl-substituierte Imidazolinon verwendet.

Für die Reduktion von 2-**13a** wurden dieselben Reaktionsbedingungen wie zuvor in der aromatischen Substratbandbreite verwendet. Die Menge an Reduktionsmittel wurde auf 2.5 und die Menge an Essigsäure, welche als Additiv zugesetzt wurde, wurde auf 2.0 Äquivalente festgesetzt. Als Katalysatorbeladung wurden 10 mol% eingesetzt. Die Reaktion lief in Chloroform bei Raumtemperatur für 24 Stunden (Abb. 60).

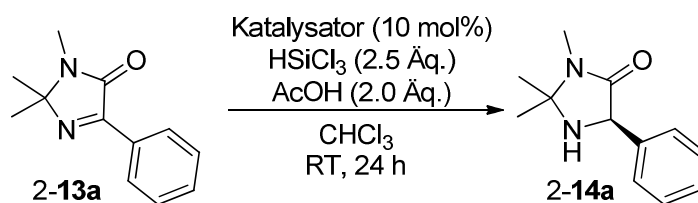


Abb. 60: Allgemeine Reaktionsbedingungen zur Optimierung der Katalysatorstruktur.

Es zeigte sich, dass keiner der synthetisierten von Picolinamid abgeleiteten Katalysatoren zu einer signifikanten Verbesserung des Enantiomerenüberschusses führte (Abb. 61). Es konnte lediglich beobachtet werden, dass ein Substituent in Nachbarschaft der Phenolgruppe eine Verschlechterung der Selektivität verursachte.

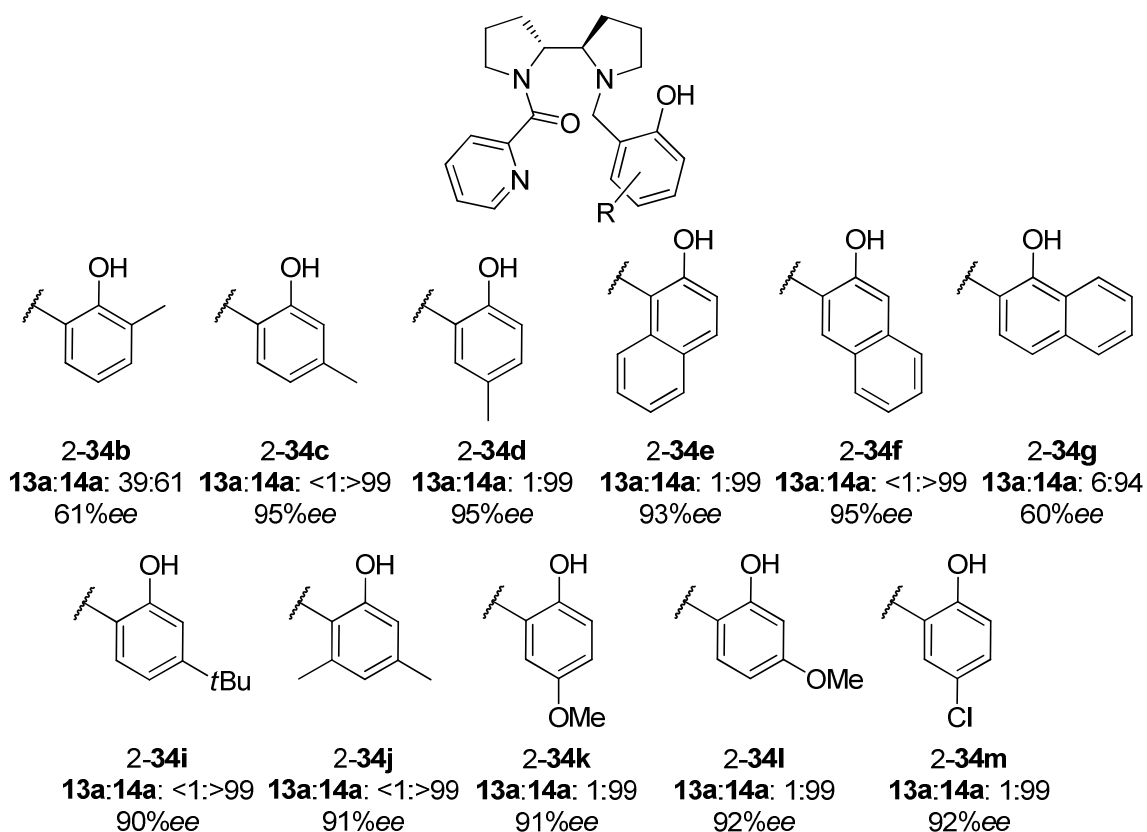


Abb. 61: Katalysatorscreening für das aromatische Testsubstrat mit Picolinsäureamid-Katalysatoren. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Die Variation des Pyridinrings führte überraschenderweise zu einem totalen Einbruch des Enantiomerenüberschusses, allerdings wurde noch immer das Edukt fast vollständig umgesetzt (Abb. 62). Die Pyridineinheit ist demnach essentiell für die Selektivität, jedoch nicht für den Umsatz der Reaktion.

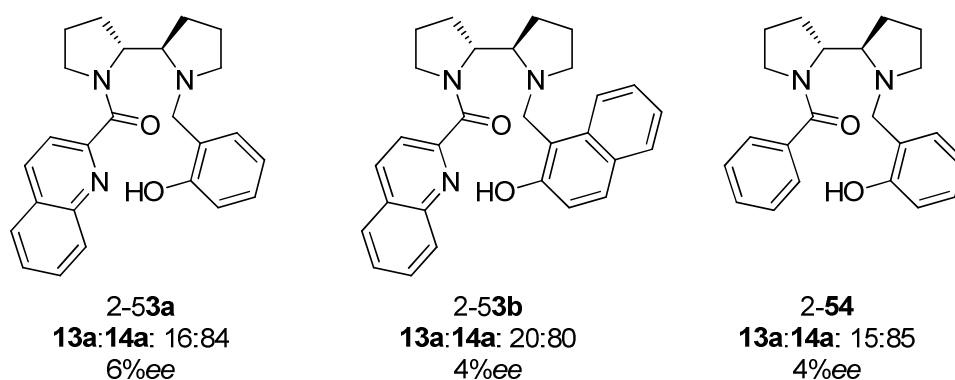


Abb. 62: Katalysatorscreening für das aromatische Testsubstrat mit anderen Amid-Katalysatoren. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Es zeigte sich zuvor, dass die Standardbedingungen, unter denen die aromatischen Substrate mit sehr guten Enantioselektivitäten reduziert werden konnte, nicht optimal für die asymmetrische Reduktion von aliphatischen Substraten waren. Aus diesem Grund wurde eine weitere Optimierung der Reaktionsbedingungen vorgenommen. Bis auf die Erhöhung der Katalysatorbeladung von 2 auf 10 mol% hatte keine Änderung eines Parameters einen signifikanten Einfluss auf die Enantioselektivität. Dabei konnte der Enantiomerenüberschuss für die Reduktion des Hexylsubstrates auf 81% verbessert werden. Eine weitere Erhöhung der Katalysatorbeladung veränderte das Resultat nicht signifikant. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurden aus diesem Grund alle synthetisierten Katalysatoren getestet (Abb. 63).

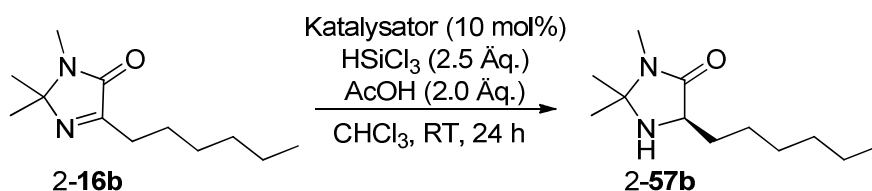


Abb. 63: Optimale Reaktionsbedingungen aus vorherigen Studien.

In Abbildung 64 sind die Ergebnisse der hergestellten von Picolinsäure abgeleiteten Katalysatoren aufgeführt. Es konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu dem vorher benutzten Katalysator beobachtet werden. Mit **2-34e** wurde eine leichte Verbesserung erreicht. Auch konnte hier gezeigt werden, dass ein Substituent in Nachbarschaft zur Hydroxygruppe zu einem Abfall der Selektivität führt.

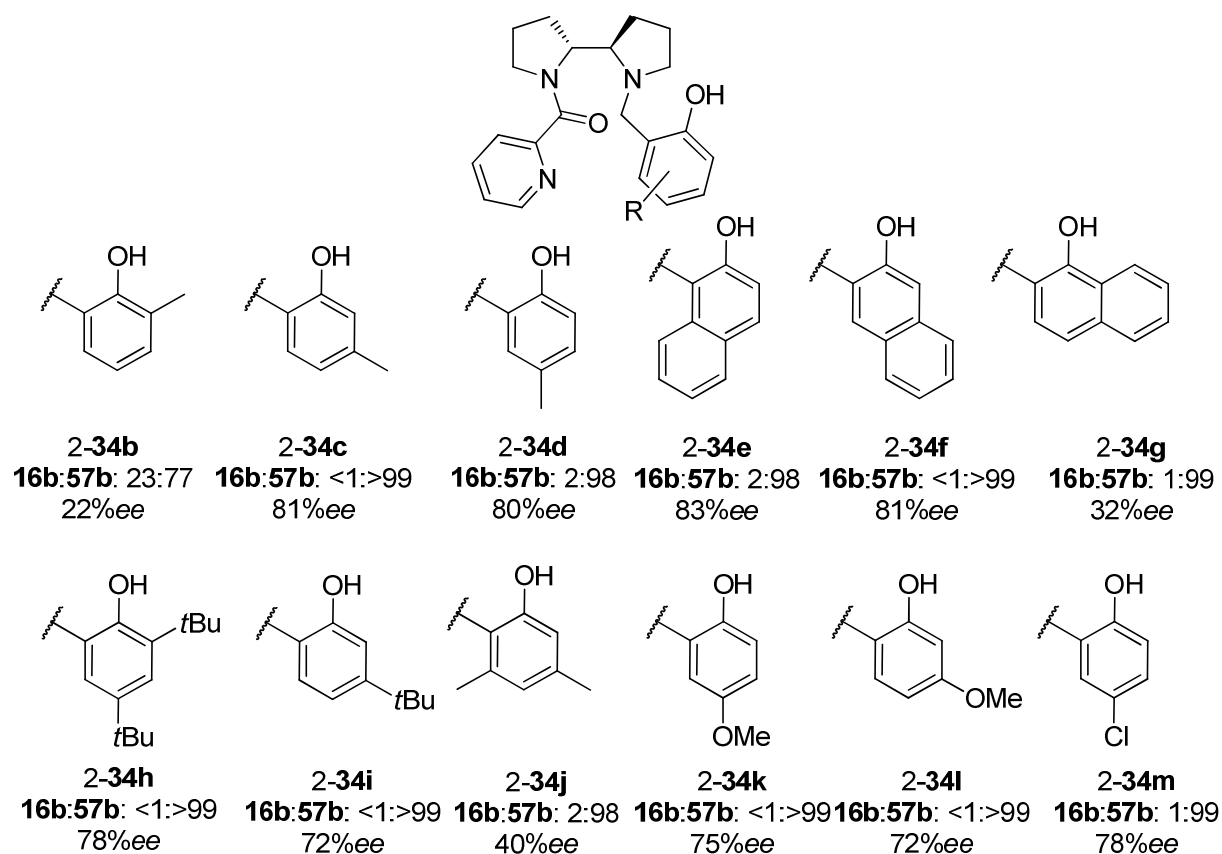


Abb. 64: Katalysatorscreening für das aliphatische Testsubstrat mit Picolinsäureamid-Katalysatoren. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Die Beobachtungen, die bei 2-13a bezüglich der Variation des Pyridinrings gemacht wurde, konnten auch für 2-16b getroffen werden (Abb. 65). Erneut wurden bei sehr guten Umsätzen racemische Produkte beobachtet.

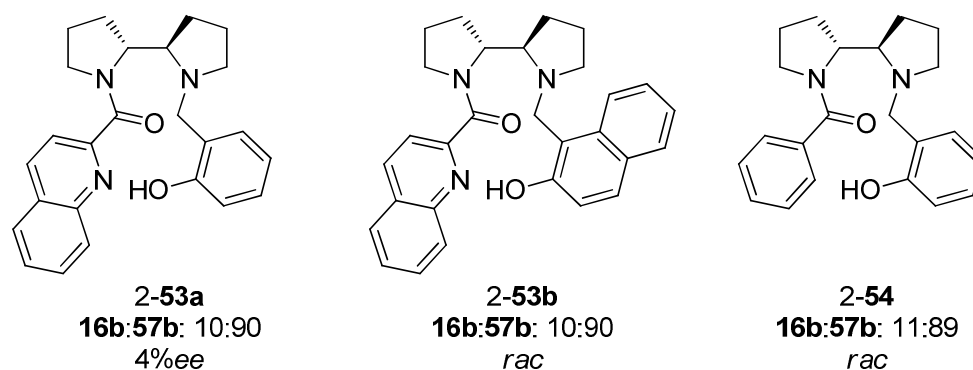


Abb. 65: Katalysatorscreening für das aliphatische Testsubstrat mit anderen Katalysatoren. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

2.1.3.2.7 Einfluss der Konzentration

Zuletzt wurde der Einfluss der Konzentration der Reaktionslösung untersucht (Abb. 66 und Tab. 10). Die Enantioselektivität für das Hexyl- und für das Benzyl-substituierte Substrat konnte immer weiter erhöht werden, je verdünnter die Lösung war. Es wurde versucht, diese Beobachtung auf die aromatischen Substrate am Beispiel von 2-**13a** zu übertragen (Eintrag 9). Allerdings konnte der Enantiomerenüberschuss nicht weiter gesteigert werden. Es konnte ebenfalls beobachtet werden, dass der Umsatz des aromatischen Substrats drastisch gesunken war. Dasselbe kann für das Hexyl-substituierte Substrat gesagt werden, allerdings nicht für das anscheinend reaktivere Benzyl-substituierte Substrat.

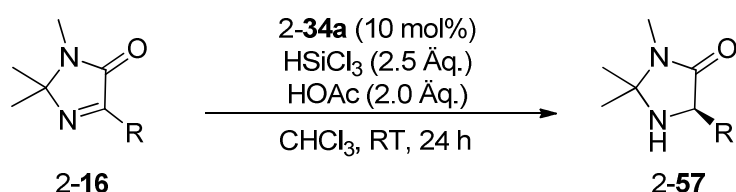


Abb. 66: Reaktionsbedingungen für die Untersuchung der Konzentration.

Eintrag	R	c [mol/l]	S:P	ee [%]
1	nHexyl	0.1	<1:>99	76
2	nHexyl	0.05	<1:>99	82
3	nHexyl	0.02	<1:>99	88
4	nHexyl	0.01	33:67	88
5	Benzyl	0.1	1:99	66
6	Benzyl	0.05	1:99	74
7	Benzyl	0.02	<1:>99	80
8	Benzyl	0.01	4:96	84
9	Phenyl	0.01	41:59	96

Tab. 10: Ergebnisse der Untersuchung der Konzentration. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34a** (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Im Folgenden konnte die Enantioselektivität weiter gesteigert werden, indem Katalysator 2-**34e** eingesetzt wurde, mit dem zuvor ähnlich gute Resultate erzielt werden konnten wie mit dem Standardkatalysator. Die Ergebnisse sind in Abbildung 67 und Tabelle 11 aufgezeigt.

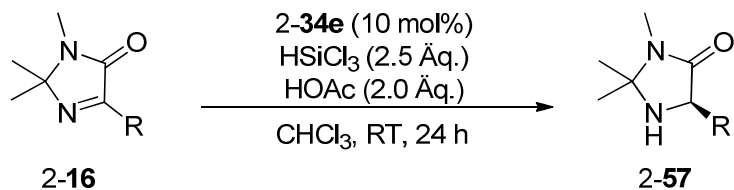


Abb. 67: Reaktionsbedingungen für die Untersuchung der Konzentration mit Katalysator 2-34e.

Eintrag	R	c [mol/l]	S:P	ee [%]
1	nHexyl	0.02	<1:>99	92
2	nHexyl	0.01	<1:>99	92
3	Benzyl	0.02	<1:>99	85
4	Benzyl	0.01	<1:>99	86

Tab. 11: Ergebnisse der Untersuchung der Konzentration. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μmol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-34e (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

Es wurde vermutet, dass eine Hintergrundreaktion die Enantioselektivität im Falle der aliphatischen Substrate beeinträchtigt, in der in größeren Mengen racemisches Produktgemisch gebildet werden könnte. Diese Vermutung wurde durch die Beobachtung unterstrichen, dass eine Erhöhung der Katalysatorbeladung die Selektivität positiv beeinflusst. Um dies zu bestätigen, wurde die Reduktion bei zwei verschiedenen Konzentrationen für jeweils das nHexyl- und das Benzyl-substituierte Substrat ohne Zugabe eines Lewis-Basen-Katalysators durchgeführt. Wie Abbildung 68 und Tabelle 12 zu entnehmen ist, ist bei einer konzentrierteren Reaktionslösung die Produktbildung in beiden Fällen signifikant. Allein durch die Verdünnung konnte diese Hintergrundreaktion sehr stark eingeschränkt werden. In Eintrag 5 wurde untersucht, ob unter der standardmäßig gewählten Konzentration für die aromatischen Substrate eine Produktbildung ohne Zugabe eines Katalysators stattfindet. Es konnten keine großen Mengen des gebildeten Amins beobachtet werden. Das Problem der Hintergrundreaktion ist anscheinend nur signifikant für die aliphatischen Substrate, da diese eine höhere Reaktivität aufweisen.

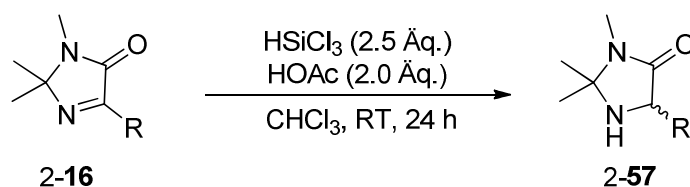


Abb. 68: Ergebnisse der Untersuchung einer möglichen Hintergrundreaktion.

Eintrag	R	c [mol/l]	S:P
1	<i>n</i> Hexyl	0.1	14:86
2	<i>n</i> Hexyl	0.01	85:15
3	Benzyl	0.1	8:92
4	Benzyl	0.01	84:16
5	Phenyl	0.1	92:8

Tab. 12: Ergebnisse der Untersuchung einer möglichen Hintergrundreaktion. Reaktionsbedingungen: Substrat (25 μ mol), Trichlorsilan (2.5 Äq.), und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

2.1.3.2.8 Aliphatische Substratbandbreite

Nachdem die Problematik der nicht zufriedenstellenden Resultate bezüglich der Enantioselektivität bei der Reduktion der aliphatischen Substrate behoben worden war, wurde die Substratbandbreite untersucht (Abb. 69 und Tab. 13). Die Produkte konnten ausnahmslos in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen gewonnen werden.

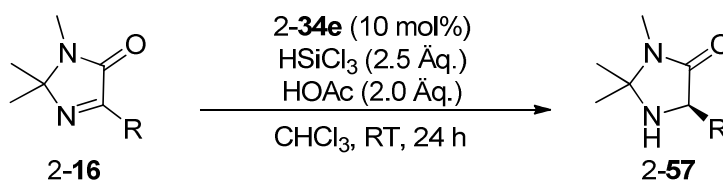


Abb. 69: Reaktionsbedingungen für die aliphatische Substratbandbreite.

Eintrag	R	c [mol/l]	Y [%]	ee [%]
1	<i>n</i> Hexyl	0.02	>99	92
2	<i>n</i> Hexyl	0.01	>99	93
3	Benzyl	0.02	94	82
4	Benzyl	0.01	>99	84
5	<i>i</i> Butyl	0.02	>99	93
6	<i>i</i> Butyl	0.01	>99	93
7	Cyclohexyl	0.02	99	96
8	Cyclohexyl	0.01	96	96
9	<i>i</i> Propyl	0.02	88	94
10	<i>i</i> Propyl	0.01	73	96

Tab. 13: Bandbreite der aliphatischen Substrate. Reaktionsbedingungen: Substrat (0.1 mmol, Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34e** (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

2.1.3.3 Freisetzung der Aminosäuren

Um den synthetischen Nutzen weiter zu unterstreichen, wurde im Folgenden versucht, beispielhaft Aminosäuren ohne Verlust an Enantiomerenüberschuss aus den gebildeten Imidazolidinonen freizusetzen. Dazu wurde zunächst der Phenyl-substituierte Heterozyklus in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure, Eisessig und Toluol über Nacht bei einer Temperatur von 105 °C gerührt, um Phenylglycin zu erhalten (Abb. 70). Die Aminosäure wurde dabei leider in einer verminderten Enantiomerenreinheit gewonnen. Es ist bekannt, dass die aromatisch substituierten Imidazolidinone und Phenylglycinderivate unter sauren Bedingungen zur Racemisierung neigen.^[57] Die Enantiomerenüberschüsse wurden nach Derivatisierung mit einem chiralen Reagenz über HPLC bestimmt.^[68] Auf diesem Wege konnte auch die Konfiguration der synthetisierten chiralen Imidazolidinone als (*R*) bestimmt werden.

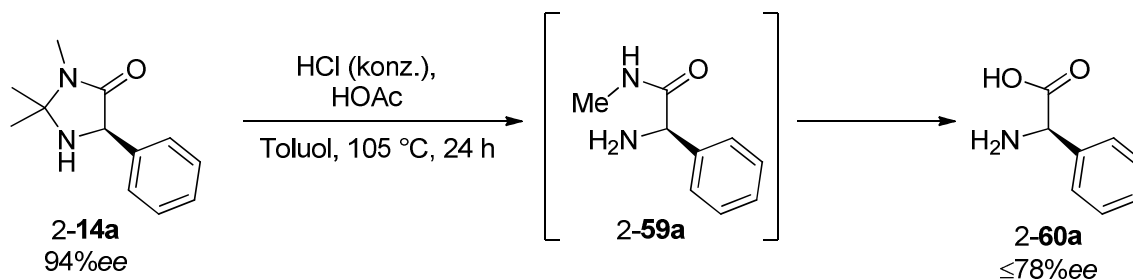


Abb. 70: Erster Versuch zur Freisetzung von enantiomerenreinen Phenylglycin.

Auf der Suche nach den genauen Gründen der Racemisierung wurde kommerziell erworbenes, enantiomerenreines Phenylglycin einerseits unter den oben aufgeführten Reaktionsbedingungen und andererseits in wässriger, 10%iger Ammoniak-Lösung über Nacht bei erhöhter Temperatur gerührt, da das Produktgemisch über einen Ionentauscher aufgereinigt wurde, der mit dieser wässrigen Lösung gespült worden war. Wie in Abbildung 71 zu sehen ist, führten die sauren Reaktionsbedingungen zu einer starken Verminderung des Enantiomerenüberschusses, während er bei den basischen Bedingungen erhalten blieb.

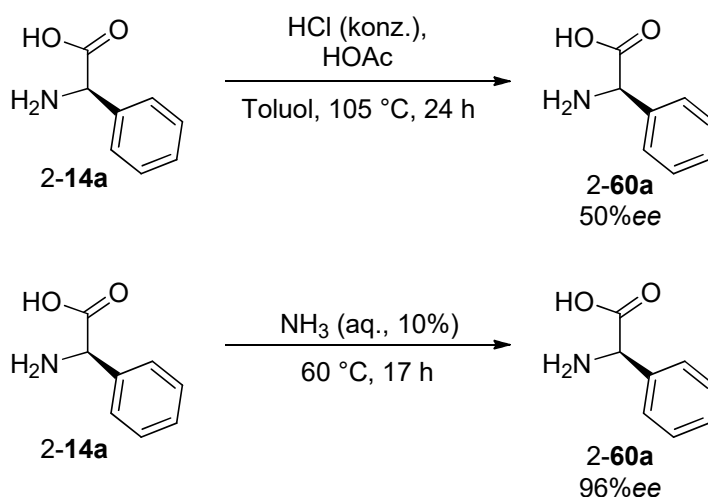


Abb. 71. Suche nach den Gründen der beobachteten Racemisierung.

Im Folgenden wurde versucht, sinnvolle Bedingungen für die Freisetzung von Phenylglycin und Phenylglycinmethylamid zu finden. Die Produktverteilung wurde anhand NMR-Spektroskopie überwacht (Abb. 72 und Tab. 14). Für das *i*Pr-substituierte Imidazolidinon wurde eine Optimierung zur Gewinnung der Aminosäure Valin durchgeführt. In beiden Fällen wurde ein dafür hergestelltes racemisches Gemisch des Imidazolidinons eingesetzt.^[69] Tiefere Temperaturen als 100 °C führten zu einer unvollständigen Umsetzung des Edukts. Durch Herabsenken der Säurekonzentration und der Reaktionszeit konnte fast selektiv das Phenylglycinmethylamid gebildet werden. Die Spaltung des Amids benötigte höhere Konzentration der Salzsäure und längere Reaktionszeiten. So konnten mildere Bedingungen gefunden werden als im ersten Versuch, der in Abbildung 70 zu sehen ist, die unter Umständen keine signifikante Racemisierung verursachen würden. Bei der Spaltung des *i*Pr-substituierten Imidazolidinons zur Aminosäure mussten stärkere Bedingungen angewendet werden. Bei 105 °C und 42 h Reaktionszeit bzw. bei 125 °C und 12 h Reaktionszeit wurde in fast vollständig Valin gebildet.

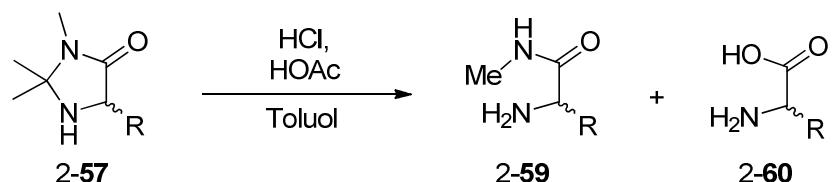


Abb. 72: Optimierungsversuche zur Freisetzung der Aminosäure bzw. des Methylamids.

Eintrag	R	c (HCl)	T [°C]	t [h]	57:59:60
1	Phenyl	6 M	100	6	0:20:80
2	Phenyl	12 M	100	6	0:9:91
3	Phenyl	6 M	100	12	0:0:100
4	Phenyl	12 M	100	12	0:0:100
5	Phenyl	1 M	100	3	3:93:4
6	<i>i</i> Propyl	12 M	105	42	8:92
7	<i>i</i> Propyl	12 M	125	12	13:87

Tab. 14: Optimierungsversuche zur Freisetzung der Aminosäure bzw. des Methylamids.

Mit den so gefundenen Bedingungen wurden die enantiomerenreinen Imidazolidinone umgesetzt (Abb. 73). Dafür wurde der isopropyl-substituierte Heterocyclus nach einer literaturbekannten Vorschrift in größerer Menge hergestellt.^[69] 2-14a hingegen war ausreichend aus der asymmetrischen Reduktion vorhanden. Sowohl Valin als auch das racemisierungsanfälliger Phenylglycinmethylamid konnten in zufriedenstellender Ausbeute ohne Verlust der Enantiomerenreinheit isoliert werden. Durch die Verwendung einer Mikrowelle wurde die Reaktionszeit bei der Umsetzung des Phenyl-substituierten Imidazolidinons weiter herabgesetzt.

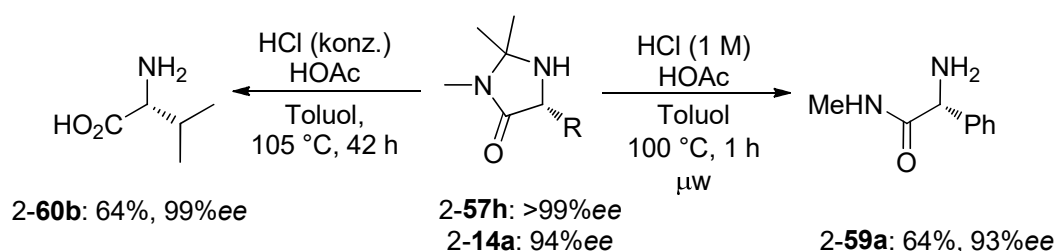


Abb. 73: Freisetzung von Valin und Phenylglycinmethylamid.

Eine Möglichkeit, das Problem der Freisetzung zu umgehen, wäre es, die Substratstruktur dahingehend zu ändern, dass die Abspaltung bereits während der asymmetrischen Reduktion erreicht werden könnte. Es wurde daher die Amid-Funktion gegen ein instabileres Laktone ausgetauscht. Ein möglicher Syntheseweg ist in Abbildung 74 aufgeführt.^[70]

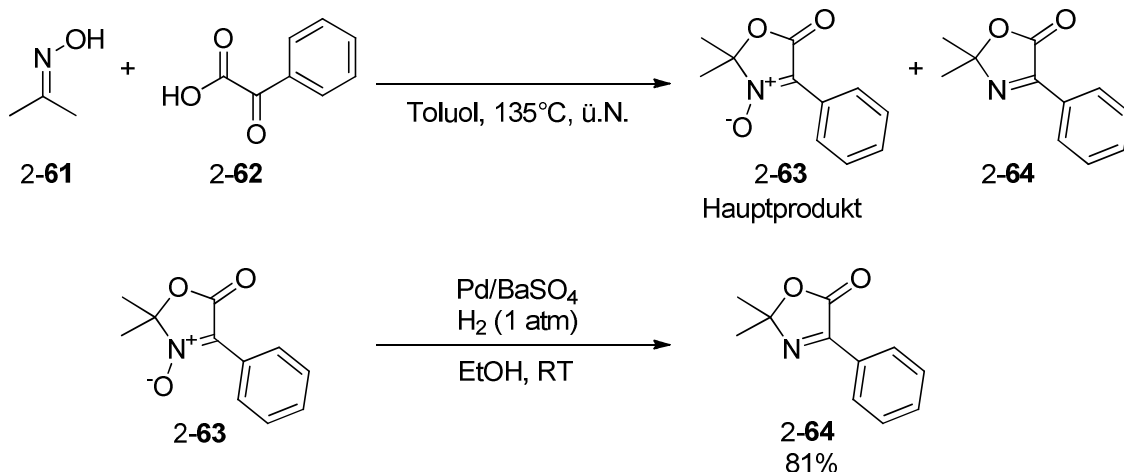


Abb. 74: Erster Syntheseweg eines labileren Heterozyklus.

Um eine bessere Variation des aromatischen Substituenten zu ermöglichen, wurde versucht, die in Kapitel 2.1.1.1 besprochene Palladium-katalysierte Direktarylierung auf Oxazolinon-N-Oxide zur übertragen. Die Substratsynthese erwies sich hierbei als anspruchsvoller als für die Imidazolinon-N-Oxide, obwohl diese auf Literaturvorschriften aufbaute (Abb. 75). Zunächst wurde Meldrumsäure nach Geiss *et al.* mit Natriumnitrit umgesetzt und das entstandene Salz anschließend protoniert.^[71] Die entstandene Isonitrosoverbindung erwies sich als zu instabil für eine Isolation und wurde aus diesem Grund direkt in die nächste Stufe eingesetzt. Dazu wurde es nach einer Vorschrift von Katagiri *et al.* mit einem Überschuss an Cyclohexanon erhitzt.^[72] Dabei soll intermediär ein Nitrosoketen gebildet werden, welches in einer Cycloaddition mit dem Keton abreagiert. Das gewünschte Produkt wurde beobachtet, allerdings konnte es nicht in reiner Form isoliert werden. Es wurde aus diesem Grund verunreinigt in die nächste Stufe eingesetzt. Versuche, die Isonitrosoverbindung 2-66 *in situ* vor der Cycloaddition aus dem stabileren Natriumsalz durch Zugabe von Säure (TFA, AcOH oder Methansulfonsäure) zu generieren, schlugen fehl.

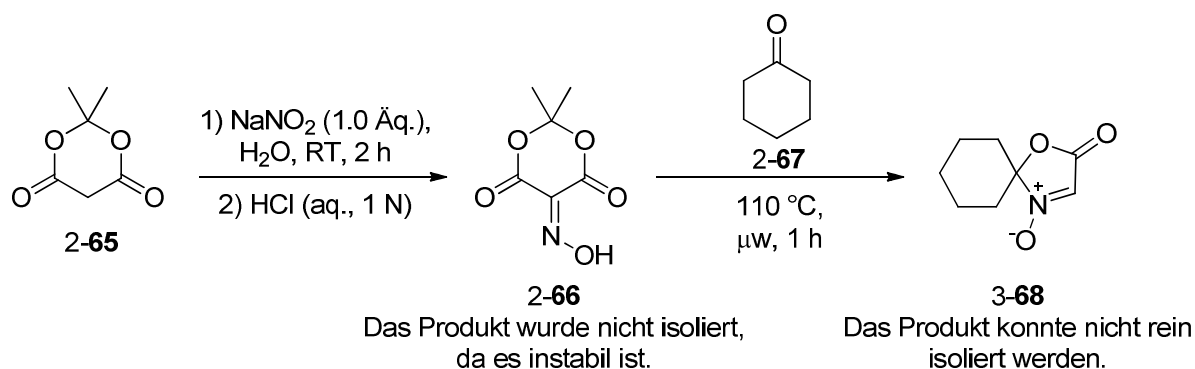


Abb. 75: Substratsynthese für die Direktarylierung von Oxazolinon-N-Oxiden.

Eine Testreaktion zur Direktarylierung wurde mit nur leichter Abwandlung wie zuvor beschrieben durchgeführt (Abb. 76). Nach nur einer Stunde in der Mikrowelle konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet und bezogen auf die Rohmasse des Edukts eine befriedigende Ausbeute bestimmt werden. Es kann sicherlich angenommen werden, dass die tatsächliche Ausbeute bei der Verwendung von reinem Substrat höher liegen würde. Es konnte also gezeigt werden, dass die Palladium-katalysierte Direktarylierung prinzipiell auch auf diese Klasse von Heterocyclen übertragen werden kann. Die anschließende hydrogenolytische Reduktion zum Imin sollte dabei wie in Abbildung 74 gezeigt funktionieren.

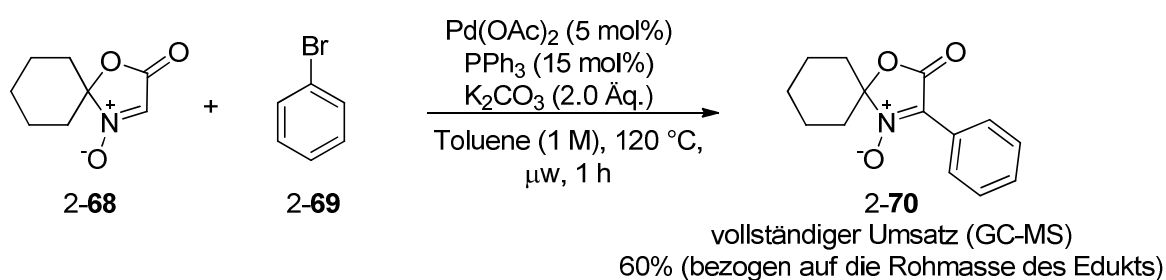


Abb. 76: Direktarylierung von Oxazolinon-N-Oxiden.

Erste Versuche, den Heterozyklus 2-64 asymmetrisch zu reduzieren und dabei direkt zu spalten, schlugen fehl. Weitere Arbeiten diesbezüglich sind noch offen.

2.2 Asymmetrische Reduktion anderer Substrate

2.2.1 Reduktion von Heterocyclen

Desweiteren wurde versucht, die asymmetrische Reduktion mit dem in der Arbeitsgruppe entwickelten Lewis-Basen-Katalysator auf weitere stickstoffhaltige Heterocyclen zu übertragen. Dafür wurden Indol, Benzoxazin und Pyrrolon ausgewählt.

Wie in der Einleitung erläutert, konnte die Arbeitsgruppe um Sun Indole bereits mit Trichlorsilan und chiralen Lewis-Basen-Katalysatoren umsetzen.^[24] Dabei war die Substratbandbreite allerdings nur auf aliphatisch substituierte Substrate beschränkt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, mit der vorher entwickelten Methode auch aromatisch substituierte Indole asymmetrisch zu reduzieren.

Zunächst wurden dazu verschiedene Indol-Substrate mit unterschiedlichen aromatischen Substituenten hergestellt. Dies geschah über Fischer-Indol-Synthese (Abb. 77).

Eintrag	Kat	c [M]	T [°C]	AcOH [Äq.]	ee [%]
1	34a	0.1	RT	-	17
2	34a	0.1	RT	2.0	22
3	34a	0.1	-20	-	15
4	34a	0.1	-20	2.0	24
5	34a	0.01	RT	2.0	19
6	34e	0.01	RT	2.0	19

Tab. 15: Ergebnisse der asymmetrischen Reduktion von 2-Pherylindol. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Additiv in Chloroform für 24 h.

Daraufhin wurde der Fokus auf 2-Methylindol gelegt, welches sich als geeigneteres Substrat für die asymmetrische Reduktion mit Trichlorsilan herausstellte. Verschiedene Bedingungen bezüglich Temperatur und Äquivalenten an Reduktionsmittel und Säure-Additiv wurden untersucht (Abb. 80 und Tab. 16). Die Reaktionen wurden stets bei in verdünnter Lösung von 0.01 M durchgeführt, um eine Hintergrundreaktion zu minimieren. Es zeigte sich, dass kein Parameter einen signifikanten Einfluss auf den stereochemischen Ausgang der Reaktion hat. Bei einer Temperatur von -20 °C wurde allerdings ein stark eingeschränkter Umsatz beobachtet. Das beste Resultat wurde mit 2-**34e** als Katalysator erzielt. Ein größerer Ansatz mit Isolierung des Produkts zeigte eine exzellente Ausbeute. Im Vergleich zu der Arbeit von Sun *et al.*^[24] (86%, 90%*ee*) besticht der Einsatz der vorliegenden Methodik durch eine höhere Ausbeute bei vergleichbarer Enantioselektivität. Desweiteren besitzt der hier vorgestellte Lewis-Basen-Katalysator einen kürzeren Syntheseweg und die Reaktionszeiten der asymmetrischen Reduktion sind mit 24 h anstatt 72 h signifikant geringer.

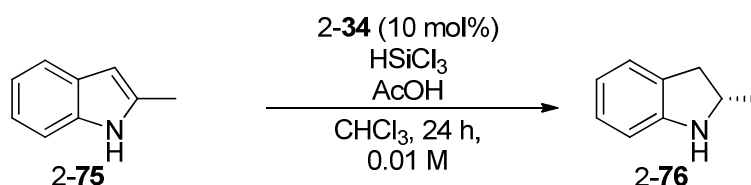


Abb. 80: Asymmetrische Reduktion von einem 2-Methylindol.

Eintrag	Kat	T [°C]	HSiCl ₃	HOAc	Y [%]	ee [%]
1	34a	0	2.5 Äq.	2.0 Äq.	-	85
2	34a	RT	2.5 Äq.	1.0 Äq.	-	84
3	34a	-20	2.5 Äq.	2.0 Äq.	-	86
4	34e	0	2.5 Äq.	2.0 Äq.	-	87
5	34e	0	2.0 Äq.	2.0 Äq.	-	86
6	34e	0	2.5 Äq.	2.0 Äq.	98	86

Tab. 16: Ergebnisse der asymmetrischen Reduktion von 2-Methylindol. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan, Katalysator (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h.

Als weitere interessante Produktklasse wurden Benzoxazine ausgesucht. Diese wurden schon von Zhang *et al.*^[73] und Sun *et al.*^[74] mit dieser Methodik erhalten. Es wurden Testreaktionen durchgeführt, bei denen zwar ein voller Umsatz beobachtet, allerdings nur racemische Produktgemische erhalten werden konnten (Abb. 81).

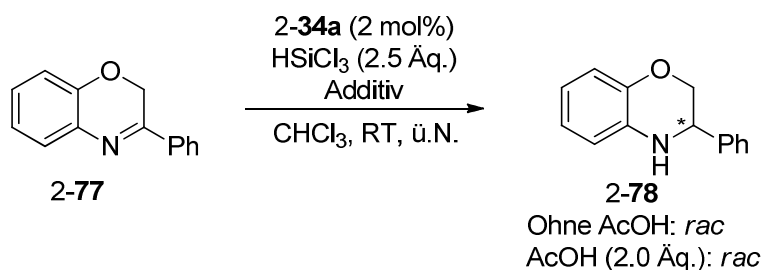


Abb. 81: Asymmetrische Synthese von Benzoxazinen.

Als letzte Substratklasse für die asymmetrische Reduktion mit Trichlorsilan wurden Pyrrolone untersucht. Um diese zu synthetisieren, wurde auf Vorarbeiten u. a. von Yamada *et al.*^[75] und Smith *et al.*^[76] zurückgegriffen (Abb. 82 und 83). Die Arbeitsgruppe um Yamada hat das Pyrrolon als Nebenprodukt beobachtet, welches bei einer Destillation von 2-80 entstanden war. Eigentliches Ziel war es, das chirale Enamin zur Alkylierung von Cyclohexanon zu benutzen. Die Gruppe um Smith bauten Polypyrrolon-Einheiten auf, um sie als Peptidomimetika einzusetzen.

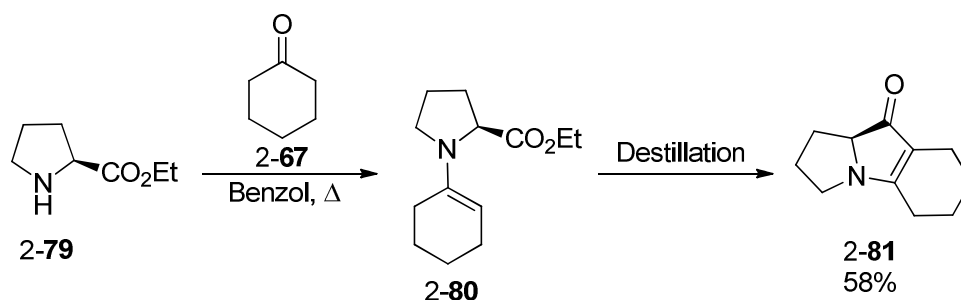


Abb. 82: Pyrrolonsynthese nach Yamada et al.

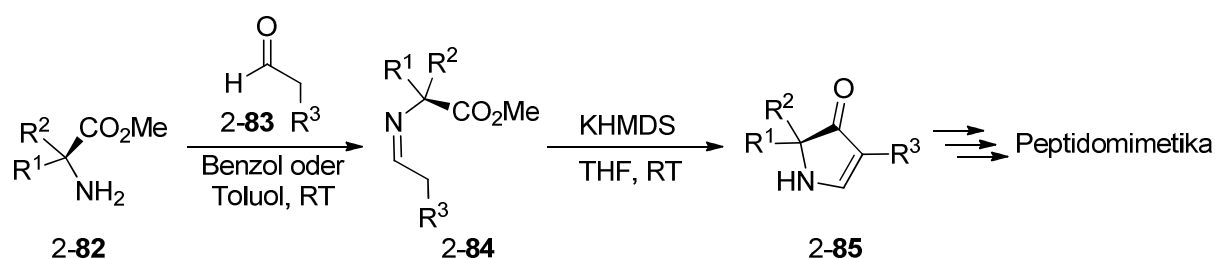


Abb. 83: Pyrrolsynthese nach Smith et al.

Für die Synthese der dieser Arbeit zugrundeliegenden Substrate wurde diese Grundidee beibehalten, die Reaktionsbedingungen wurden allerdings vereinfacht, um einen schnellen und simplen Zugang eines breiten Substratkatalogs zu erhalten (Abb. 84). Im ersten Schritt wurde dabei der Methyl ester als Ammoniumchloridsalz in sehr guter Ausbeute aus der entsprechenden Aminosäure hergestellt. Die darauffolgende cyclisierende Kondensationsreaktion mit Acetophenon wurde mit Natriummethanolat als Base unter Mikrowellenbestrahlung durchgeführt. Nur bei äquimolarer Menge der Base konnte Produktbildung festgestellt werden, allerdings konnten nur Spuren des Produkts isoliert werden.

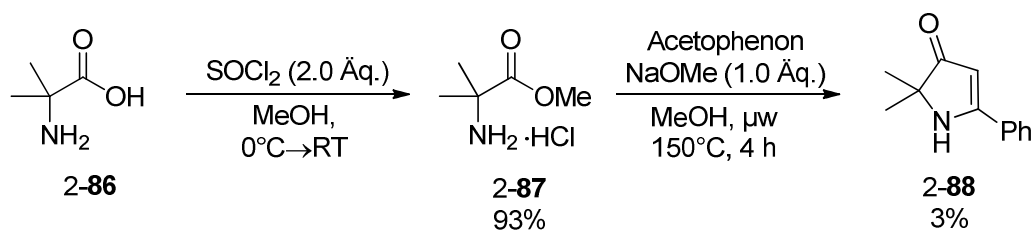


Abb. 84: Erste Schritte zur Synthese der Pyrrolon-Substrate.

Aus diesem Grund wurde im Folgenden eine Optimierung der Reaktionsbedingungen durchgeführt. Zunächst wurde der Einfluss der Konzentration, der Menge an Base und

Acetophenon, der Art der Base und der Temperatur untersucht (Abb. 85 und Tab. 17). Aus diesen Optimierungsversuchen war ersichtlich, dass weder die Temperatur, noch die Menge an Acetophenon einen Einfluss auf den Ausgang dieser Reaktion hat. Eine leichte Erhöhung der Ausbeute wurde durch die Erhöhung der Konzentration erreicht. Eine weitere Verbesserung wurde durch den Einsatz von Natriumacetat beobachtet.

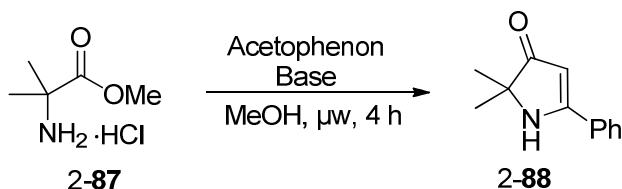


Abb. 85: Erste Optimierungsversuche der cyclisierenden Kondensationsreaktion.

Eintrag	V _{MeOH} [ml]	Base [Äq.]	Keton [Äq.]	T [°C]	Y [%]
1	10	-	1.0	150	-
2	10	NaOMe (1.0)	1.0	150	3
3	10	NaOMe (2.0)	1.0	150	-
4	5	NaOMe (1.0)	1.0	150	5
5	5	NaOMe (1.0)	1.0	165	6
6	2	NaOMe (1.0)	1.0	150	6
7	5	NaOMe (1.2)	1.0	150	5
8	5	NaOMe (1.0)	1.5	150	6
9	5	NaOAc (1.0)	1.0	150	9

Tab. 17: Ergebnisse der ersten Optimierungsversuche.

Desweiteren wurde eine Variation des Lösungsmittels durchgeführt (Abb. 86 und Tab. 18). Keines der eingesetzten Solventien führte zu einer Verbesserung der Ausbeute. Durch die Verwendung des Edukts Acetophenon als Lösungsmittel konnten schließlich 18% des gewünschten Produkts isoliert werden.

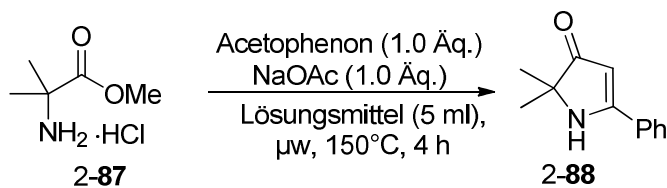


Abb. 86: Variation des Lösungsmittels.

Eintrag	Lösungsmittel	Y [%]
1	MeOH	9
2	<i>i</i> PrOH	Spuren
3	<i>t</i> BuOH	Spuren
4	H ₂ O	-
5	THF	2
6	Toluol	Spuren
7	DMSO	3
8	ACN	Spuren
9	Acetophenon	18

Tab. 18: Ergebnisse der Lösungsmitteloptimierung.

Da die auf diesem Wege hergestellte Substratmenge ausreichend war für erste Experimente bezüglich der asymmetrischen Reduktion, wurde die Optimierung an dieser Stelle unterbrochen. Leider zeigte das Substrat unter Verwendung des achiralen Lewis-Basen-Katalysators **2-20** keinen Umsatz. Dasselbe Ergebnis wurde auch unter Verwendung von Palladium auf Kohle und dem Wilkinson-Katalysators unter Wasserstoffatmosphäre beobachtet. An dieser Stelle wurden weitere Versuche zu diesem Thema eingestellt.

2.2.2 Reduktion offenkettiger Ketone und Ketimine

2.2.2.1 Reduktion von Ketonen

Die entwickelte Methodik sollte weiterhin auf die Reduktion von Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindungen übertragen werden. Als Testsubstrate wurde Acetophenon gewählt (Abb. 87 und Tab. 19). Erste Versuche zeigten, dass wie in den zuvor besprochenen Substratklassen durch die Zugabe von Essigsäure als Additiv die Enantioselektivität der Reduktion verbessert werden konnte. Ohne deren Verwendung wurde ein zumindest moderater Enantiomerenüberschuss erhalten. Unter basischen Bedingungen wurde keine Produktbildung festgestellt.

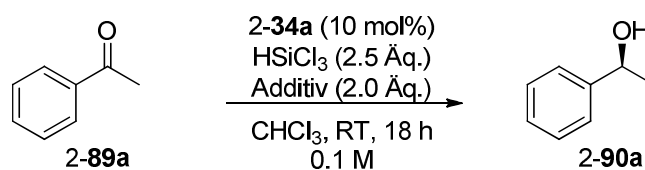


Abb. 87: Allgemeine Reaktionsbedingungen der ersten Versuche zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen.

Eintrag	Additiv	ee [%]
1	-	65
2	AcOH	78
3	DIPEA	-

Tab. 19: Erste Versuche zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34e** (10 mol%) und Additiv in Chloroform für 18 h bei Raumtemperatur.

Im Folgenden wurde versucht, die Reduktion von Ketonen am Beispiel von Acetophenon zu optimieren. In allen Fällen wurden ab diesem Punkt neben den Enantiomerenüberschüssen auch die isolierten Ausbeuten bestimmt (Abb. 88 und Tab. 20). Unter den anfangs gefundenen Bedingungen wurde neben der schon bekannten Enantioselektivität eine moderate Ausbeute beobachtet. Mit einer verdünnteren Reaktionslösung konnte der *ee*-Wert zwar gesteigert werden, allerdings mit starkem Verlust an Umsatz. Die gleiche Beobachtung bezüglich der Ausbeute wurde ebenfalls bei einer stark verringerten Temperatur erhalten. Durch die Steigerung der Katalysatorbeladung konnte eine größere Menge des Produkts gewonnen werden, ohne allerdings die Enantioselektivität zu beeinflussen. Stärkere Säuren (Trichlor- bzw. Tribromessigsäure) führten zu schlechteren Resultaten, während Säuren mit einem ähnlichen pK_a -Wert, aber unterschiedlichem sterischen Anspruch wie Essigsäure keine signifikante Veränderung der Enantioselektivität zeigten. Daraufhin wurden unterschiedlich Mengen an Essigsäure untersucht. Auch hier wurde keine signifikante Auswirkung weder auf die Ausbeute noch auf die Selektivität der Reaktion festgestellt. Zuletzt wurde Katalysator 2-**34e** eingesetzt, der in vorherigen Studien anderer Substratklassen stellenweise zu besseren Ergebnissen geführt hatte. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 0 °C konnte das Produkt auf diese Weise in guten Enantiomerenüberschüssen und guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten werden.

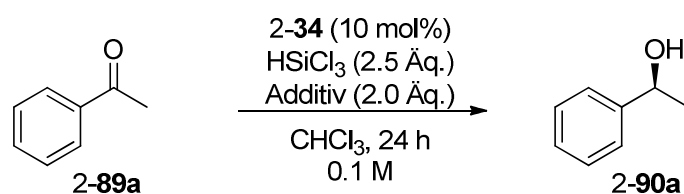


Abb. 88: Allgemeine Reaktionsbedingungen der Optimierungsversuche zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen.

Eintrag	Kat	T [°C]	Säure	Y [%]	ee [%]
1	34a	RT	AcOH	53	78
2 ^a	34a	RT	AcOH	32	81
3	34a	-20	AcOH	30	78
4	34a ^b	RT	AcOH	72	79
5	34a	RT	TCA	9	58
6	34a	RT	TBA	9	48
7	34a	RT	Pivalinsäure	58	77
8	34a	RT	Benzoessäure	73	76
9	34a	RT	AcOH ^c	59	76
10	34a	RT	AcOH ^d	56	74
11	34e	RT	AcOH	90	79
12 ^d	34e	0	AcOH	80	81

Tab. 20: Optimierungsversuche zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34e** (10 mol%) und Additiv (2.0 Äq.) in Chloroform für 24 h. ^a0.01 M. ^b15 mol%. ^c1.5 Äquivalente. ^d0.5 Äquivalente. ^e28 h Reaktionszeit.

Nach der Optimierung wurde die Substratbandbreite bestimmt (Abb. 89). Überraschenderweise konnten elektronenreiche Substrate nur in unbefriedigender Weise umgesetzt werden. Ein getestetes aliphatisches Substrat zeigte eine exzellente Ausbeute, allerdings bei nur moderater Enantioselektivität. Ein Substituent in *ortho*-Position führte zum besten beobachteten Enantiomerenüberschuss bei moderater Ausbeute. Substituenten an der Methylgruppe des Acetophenons wurden ohne signifikante Einschränkung toleriert. Dies kann auch für die Substrate 2-**90e** und 2-**90f** ausgesagt werden.

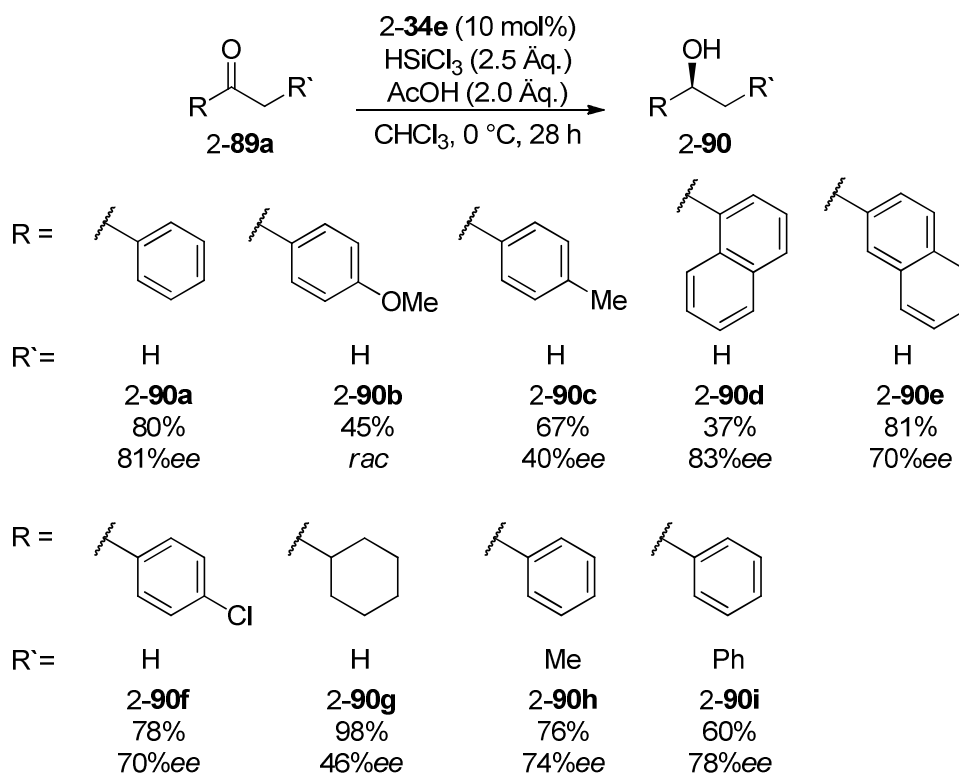


Abb. 89: Substratbandbreite zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 \u00c4q.), **2-34e** (10 mol%) und Essigs\u00e4ure (2.0 \u00c4q.) in Chloroform f\u00fcr 28 h bei 0 \u00b0C.

Es wurde ebenfalls versucht, enantiomerenreine Michs\u00e4ure \u00fcber diese Methodik zu synthetisieren (Abb. 90). Allerdings konnte bei mehreren Versuchen mit und ohne Essigs\u00e4ure-Additiv keine Bildung des gew\u00fcnschten Produkts beobachtet werden.

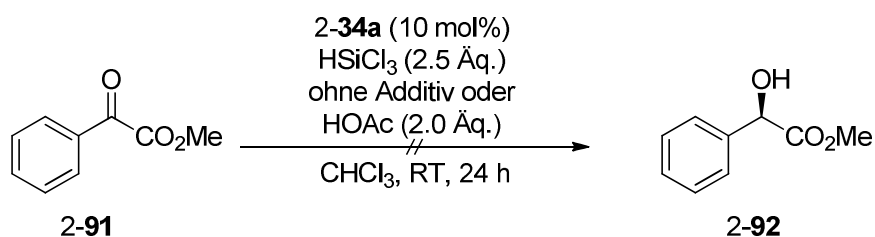


Abb. 90: Versuch zur Michs\u00e4ure-Synthese \u00fcber asymmetrische Reduktion mit Trichlorsilan.

Im Folgenden wurde Methylisatin **2-93** als m\u00f6gliches Substrat f\u00fcr die vorliegende asymmetrische Reduktion untersucht (Abb. 91 und Tab. 21). Bei Raumtemperatur wurde das Produkt nur mit einem geringen Enantiomeren\u00fcberschuss gebildet. Die Zugabe von Essigs\u00e4ure oder DIPEA verringerte dabei die Enantioselektivit\u00e4t. Die Verringerung der Temperatur erwirkte keine Verbesserung. Es wurde vermutet, dass das gebildete Produkt durch Ausbildung eines heteroaromatischen Enolats eine starke Tendenz zur Racemisierung

besitzt. Aus diesem Grund wurde die übliche basische Aufarbeitung der Reaktion durch eine neutrale ersetzt. Tatsächlich führte dies zu einer signifikanten Steigerung der Enantioselektivität. Der Enantiomerenüberschuss lag allerdings weiterhin lediglich im moderaten Bereich, weshalb weitere Bemühungen eingestellt wurden.

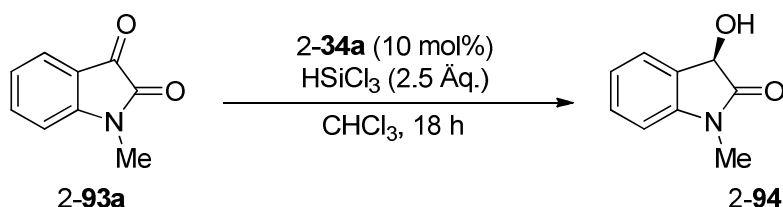


Abb. 91: Reaktionsbedingungen für die asymmetrische Reduktion von Methylisatin mit Trichlorsilan.

Eintrag	T [°C]	Aufarbeitung	ee [%]
1	RT	basisch	24
2	-30	basisch	26 ^a
3	-30	neutral	43 ^a

Tab. 21: Testversuche zur asymmetrischen Reduktion von Methylisatin. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 Äq.) und 2-34a (10 mol%) in Chloroform für 18 h. ^aSchwacher Umsatz.

2.2.2.2 Reduktion von Ketiminen

Zuletzt wurde untersucht, inwiefern Kohlenstoff-Stickstoff-Doppelbindungen stereoselektiv mit dem entwickelten Lewis-Basen-Katalysator reduziert werden können. Zunächst wurde 2-34a als Katalysator eingesetzt. Ein weiteres Mal zeigte sich, dass die Zugabe von Essigsäure sich positiv auf die Enantioselektivität auswirkt. Ohne Additiv wurden nur unbefriedigende Resultate diesbezüglich erreicht. Durch die Zugabe von DIPEA wurde die Bildung des gewünschten Produkts unterbunden. Es wurde ebenfalls gefunden, dass der Einsatz von Katalysator 2-34e und eine Senkung der Reaktionstemperatur auf 0 °C wie zuvor bei der Reduktion von Acetophenon-Derivaten zu einer höheren Enantioselektivität führt. Es wurden zwei Substrate mit unterschiedlichen Substituenten am Stickstoff unter den optimierten Reaktionsbedingungen umgesetzt (Abb. 92). Die Ausbeuten waren in beiden Fällen sehr gut. Es zeigte sich, dass ein Phenyl-Substituent am Stickstoff die Enantioselektivität negativ beeinflusst. Das Substrat 2-95b mit einem Benzyl-Substituenten am Stickstoff wurde mit sehr gutem Enantiomerenüberschuss in das entsprechende Amin

umgesetzt. Dabei ist zu erwähnen, dass das ungünstigere Diastereomerenverhältnis im Vergleich zu 2-**95a** keinen negativen Einfluss auf die Stereoselektivität der Reduktion hatte.

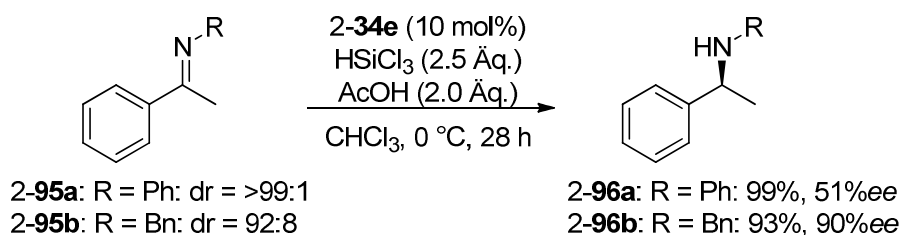


Abb. 92: Die asymmetrische Reduktion von Ketiminen mit Trichlorsilan. Reaktionsbedingungen: Substrat, Trichlorsilan (2.5 Äq.), 2-**34e** (10 mol%) und Essigsäure (2.0 Äq.) in Chloroform für 28 h bei 0 °C

2.3 Asymmetrische Allylierungen mit Allyltrichlorsilan

2.3.1 Allylierung von Aldehyden

Weiterhin wurde die asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilan erforscht. Ziel dabei war es, möglichst einfach zu synthetisierende Katalysatoren zu finden. Dazu wurde einmal Bispyrrolidin und ein in der Arbeitsgruppe von Kirsch entwickeltes Diamin^[77] in einem Schritt zu den jeweiligen Phosphoramiden derivatisiert (Abb. 93).

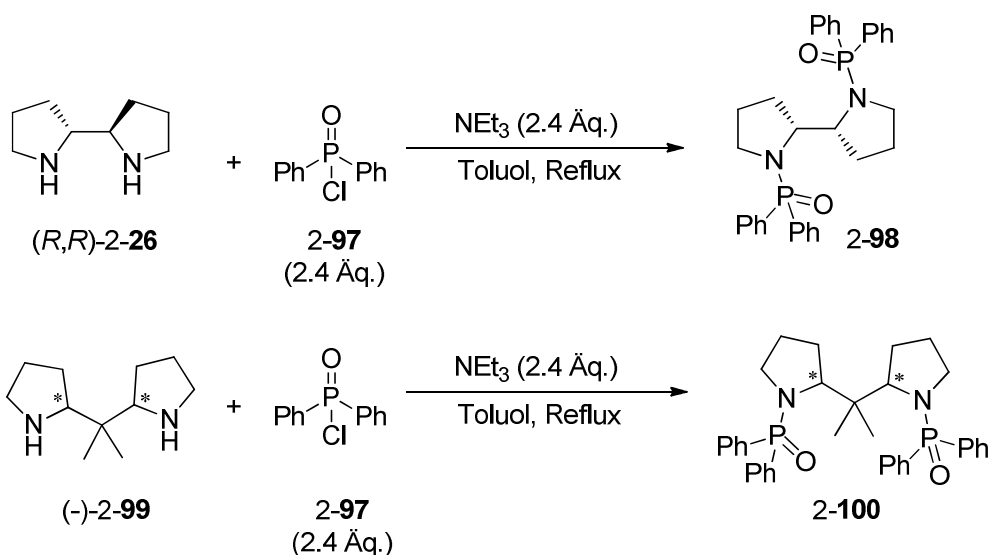


Abb. 93: Synthetisierte Phosphoramide.

Diese Katalysatoren wurden anschließend in der asymmetrischen Allylierung von Benzaldehyd eingesetzt. Dabei wurde jeweils ein Experiment mit und eines ohne die Zugabe

von Diisopropylethylamin durchgeführt (Abb. 94 und Tab. 22). Nur für den auf Bispyrrolidin basierenden Katalysator **2-98** unter Zugabe von DIPEA als Base konnte Produktbildung beobachtet werden. Der Enantiomerenüberschuss belief sich dabei auf 30%. Desweiteren wurde das zuvor beschriebene Picolinsäureamid eingesetzt. Erneut wurde ohne Additiv und auch unter Essigsäure-Zugabe keine Produktbildung festgestellt. Mit dem Einsatz von DIPEA wurde allerdings nur fast racemisches Produkt erhalten. Aus diesem Grund wurden weitere Bemühungen hinsichtlich der Allylierung von Aldehyden eingestellt.

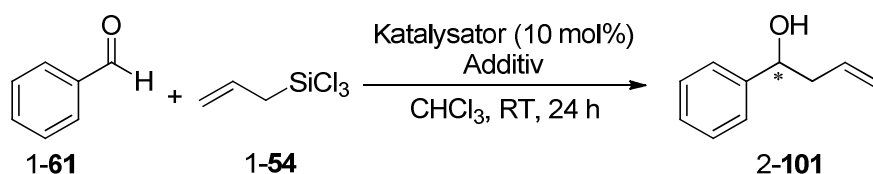


Abb. 94: Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd.

Eintrag	Kat.	Additiv (Äq.)	ee [%]
1	98	-	-
2	98	DIPEA (2.0)	30
3	100	-	-
4	100	DIPEA (2.0)	-
5	34a	-	-
6	34a	AcOH (2.0)	-
7	34a	DIPEA (2.0)	4

Tab. 22: Asymmetrische Allylierung von Benzaldehyd. Reaktionsbedingungen: Benzaldehyd, Allyltrimethylsilan (2.0 Äq.), Katalysator (10 mol%) und Additiv in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur.

2.3.2 Allylierung von Isatinen

Enantioselektiv alkylierte Isatine stellen synthetisch wertvolle und interessante Ausgangsverbindungen in der organischen Chemie dar.^[78] Beispielhafte Naturstoffe und pharmazeutisch relevante Verbindungen sind in Abbildung 95 aufgeführt.

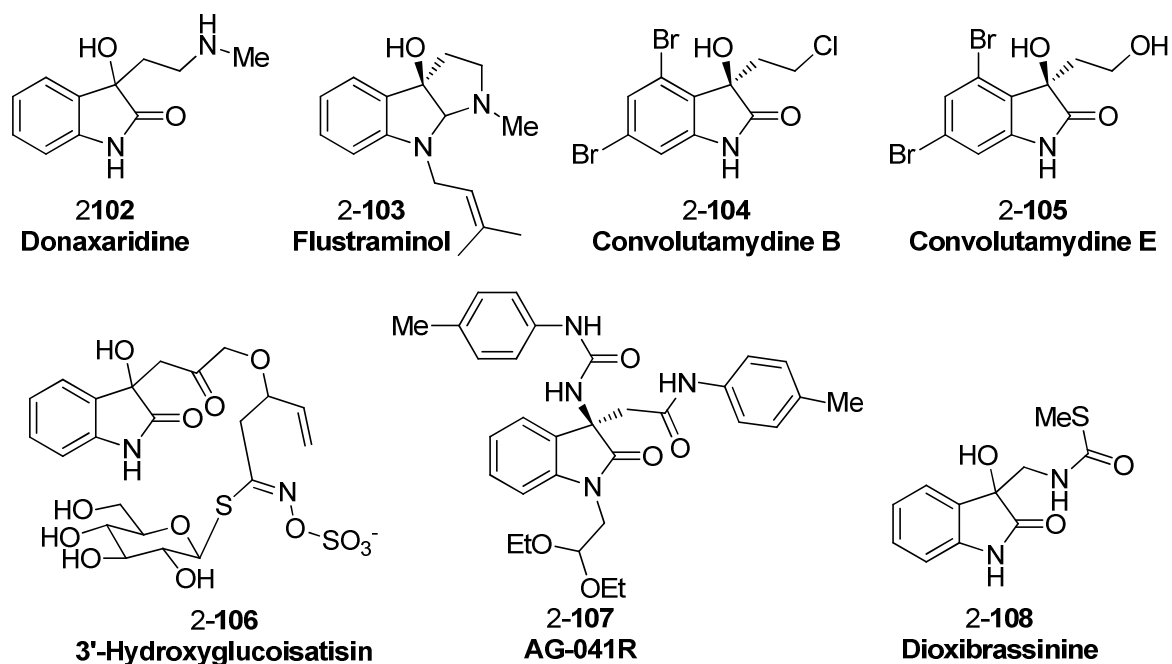


Abb. 95: Ausgewählte Beispiele für interessante 3-Alkyl-3-Hydroxyoxindole.

Ein sinnvoller Ansatz für die Gewinnung der enantiomerenreinen Startmaterialien ist die asymmetrische Allylierung von Isatinderivaten. Ein charakteristisches Exempel für eine Metall-katalysierte Version dieses Ansatzes ist die enantioselektive Hosomi-Sakurai-Reaktion, bei der Allylsilane und Lewis-Säuren eingesetzt werden (Abb. 96).^[79] Weitere Metall-katalysierte Versionen beruhen auf den Einsatz von Allylstannanen.^[80] Isatine können darüber hinaus auch mit Allylalkoholen in Verbindung mit chiralen Palladium-Katalysatoren asymmetrisch umgesetzt werden.^[81]

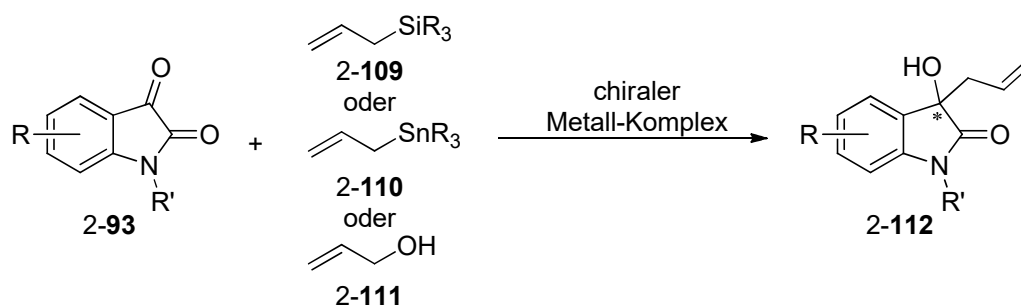


Abb. 96: Metall-katalysierte asymmetrische Allylierung von Isatinen.

2013 veröffentlichten Hoveyda *et al.* die erste asymmetrische organokatalytische Allylierung von Isatinen (Abb. 97).^[82] Es wurde dabei Allylboronat 2-114 eingesetzt, welches laut Aussagen der Arbeitsgruppe koordinativ von der katalytischen Lewis-Base 2-113 aktiviert

wird. Es konnten Isatine mit unterschiedlichen Schutzgruppen in sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden.

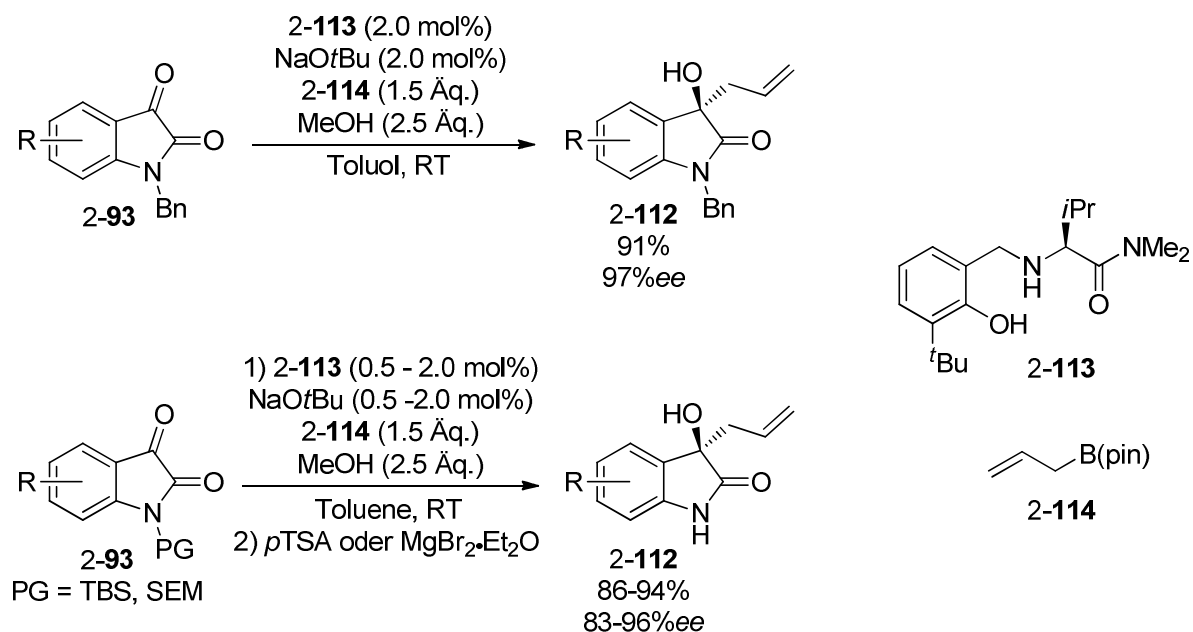


Abb. 97: Organokatalytische asymmetrische Allylierung von Isatinen nach Hoveyda et al.

Abdi *et al.* benutzten 2015 den von Valin abgeleiteten Wasserstoffbrückendonator 2-**115** in Zusammenhang mit Allyltributylstannan (Abb. 98).^[83] Auf diese Weise konnte die Gruppe verschiedene allylierte Isatine in guter bis sehr guter Ausbeute und moderaten bis sehr guten Enantiomerenüberschüssen erhalten.

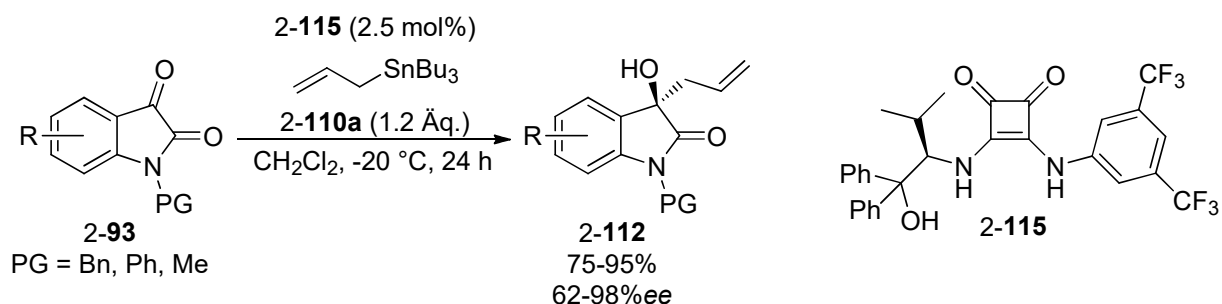


Abb. 98: Organokatalytische asymmetrische Allylierung von Isatinen nach Abdi et al.

Es gibt bisher keine veröffentlichten Studien zur asymmetrischen Allylierungen von Ketonen mit dem relativ günstigen und gesundheitsunschädlichen Allyltrichlorsilan. Allerdings ist bekannt, dass Isatine mit Allyltrichlorsilan in Dimethylformamid zu racemischen Produkten umgesetzt werden können (Abb. 99).^[84] Aus diesen Gründen schien diese Substratklasse attraktiv und vielversprechend für Untersuchungen zur organokatalytischen, asymmetrischen Allylierung von Ketonen mit Trichlorsilan zu sein.

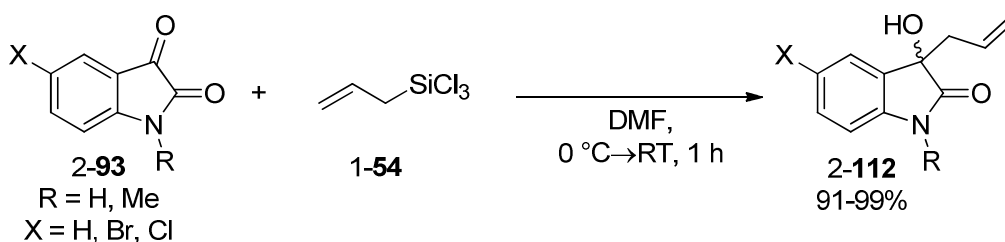


Abb. 99: Literaturbekannte nicht asymmetrische Allylierung von Isatinen.

Zunächst wurden als Substrate verschieden geschützte Isatine hergestellt (Abb. 100).^{[82][85][86]}

Die Alkylierungen zu den Produkten **2-93a** und **2-93b** erfolgten dabei in sehr guten Ausbeuten. Die Acylierung zu **2-93d** verlief befriedigend, während die TBS-Schätzung des Stickstoffs nur in 18% Ausbeute durchgeführt werden konnte. Die Menge reichte allerdings für entsprechende Testreaktionen aus.

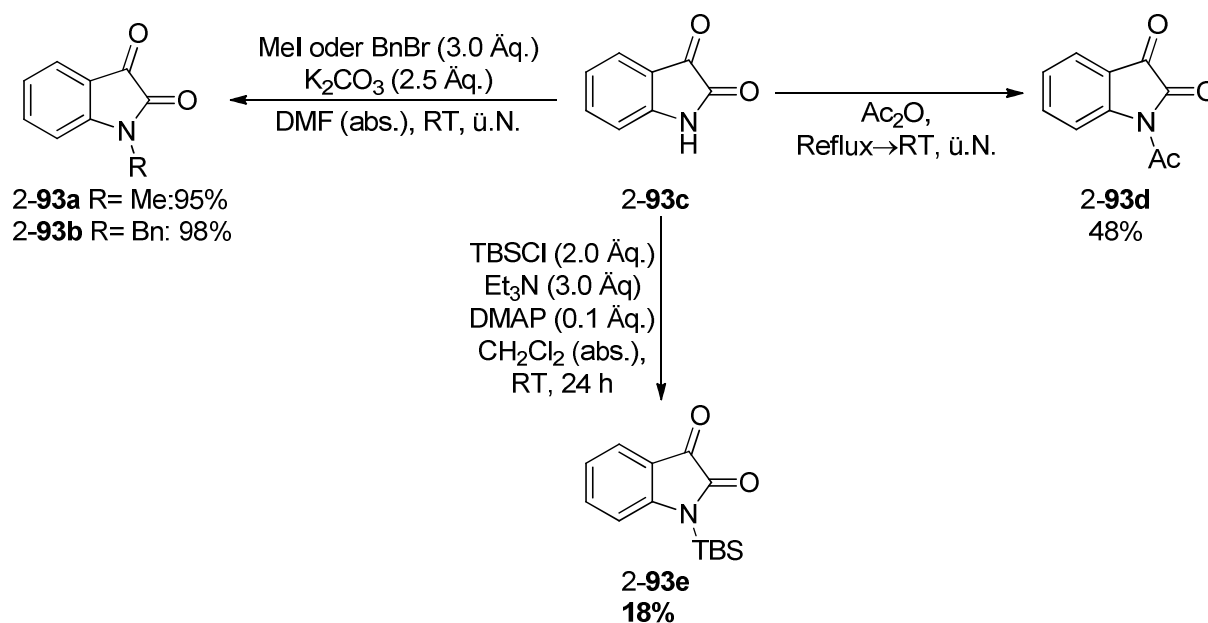


Abb. 100: Substratsynthesen zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen.

Als Testsubstrat für erste Experimente wurde Methylisatin ausgewählt. Es sollte zuerst geklärt werden, welche Klasse an Lewis-Basen die höchste katalytische Aktivität aufweist (Abb. 101). Dazu wurden verschiedene achirale Katalysatoren eingesetzt und nach 72 h das Substrat-Produkt-Verhältnis bestimmt. Die Reaktion zeigte in allen Fällen einen schwachen Umsatz. Das Picolinsäureamid **2-20** und Pyridin-N-Oxid stachen allerdings signifikant heraus.

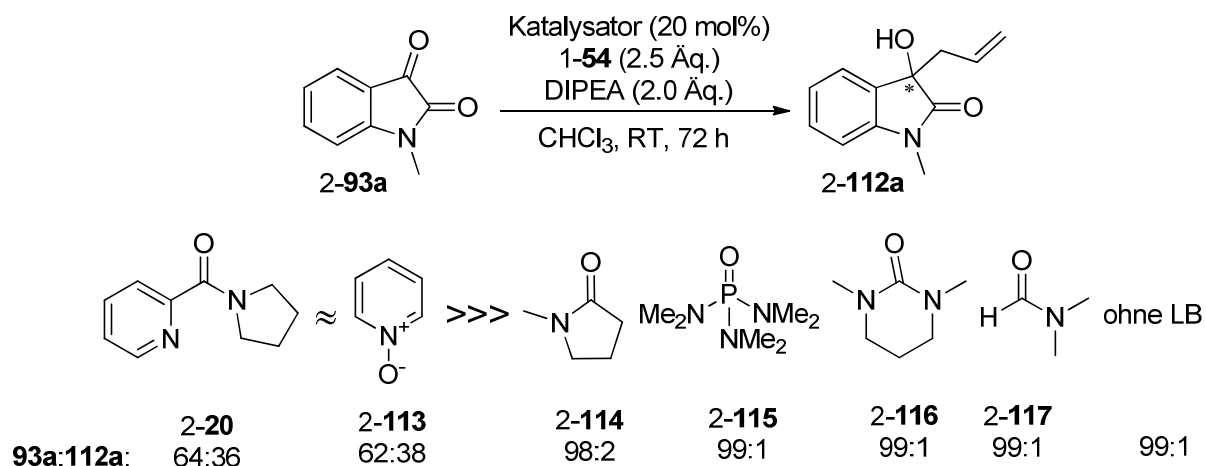


Abb. 101: Katalytische Aktivität verschiedener achiraler Katalysatoren. Reaktionsbedingungen: Substrat, Allyltrichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (20 mol%) und DIPEA (2.0 Äq.) in Chloroform für 72 h bei Raumtemperatur.

Im Folgenden wurden verschiedene chirale Katalysatoren untersucht, wobei Picolinsäureamide den Großteil ausmachten (Abb. 102 und Tab. 23). Dabei wurde DIPEA in doppeltem und fünffachem Überschuss eingesetzt. Nur mit einigen Picolinsäureamid-Katalysatoren wurde das Produkt nicht nur in Spuren erhalten. Die Menge an DIPEA schien sich nicht auf das Substrat-Produkt-Verhältnis und nur in manchen Fällen, d.h. für die Katalysatoren 2-32, 2-33 und 2-124, signifikant auf die Enantioselektivität auszuwirken. Der am besten geeignete Katalysator, sowohl bezüglich des Umsatzes als auch für die Stereoselektivität, war interessanterweise das in dieser Arbeit bereits vorgestellte und auf Bispyrrolidin beruhende Piccolinsäureamid 2-34a. Das Produkt wurde zwar immer noch in unbefriedigender Menge beobachtet, dafür allerdings schon in vielversprechender Enantiomerenreinheit. Es konnten keine einwandfreien Aussagen darüber getroffen werden, welche Strukturmerkmale essentiell für die katalytische Aktivität waren.

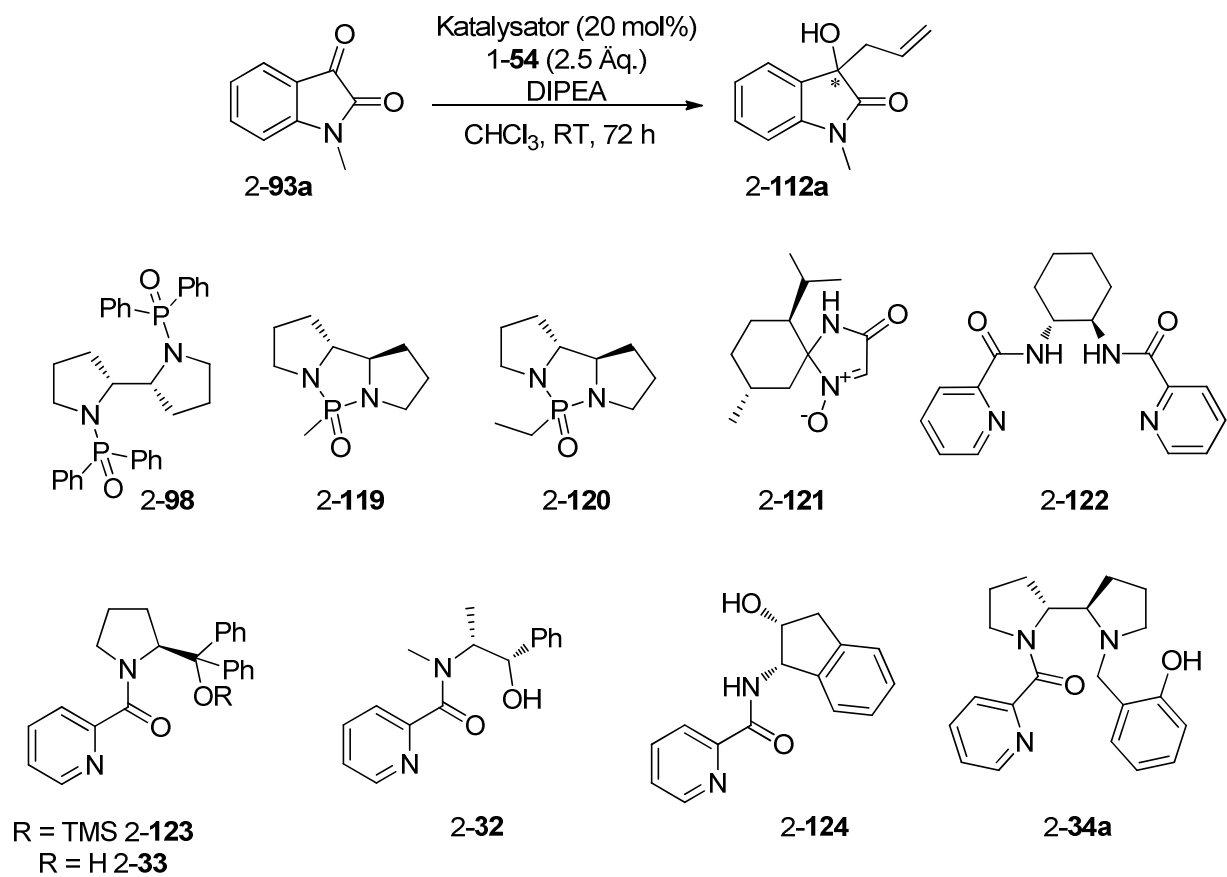


Abb. 102: Allgemeine Reaktionsbedingungen und Übersicht der verwendeten Lewis-Basen des Katalysator-Screenings zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen.

Eintrag	Katalysator	DIPEA [Äq.]	93a:112a	ee [%]
1	98	2.0	98:2	27
2	98	5.0	98:2	24
3	119	2.0	98:2	8
4	120	2.0	96:4	2
5	121	2.0	99:1	<i>rac</i>
6	121	5.0	99:1	<i>rac</i>
7	122	2.0	79:21	27
8	122	5.0	75:25	24
9	123	2.0	93:7	22
10	123	5.0	94:6	21
11	33	2.0	93:7	52
12	33	5.0	89:11	65
13	32	2.0	99:1	30
14	32	5.0	99:1	23
15	124	2.0	88:12	64
16	124	5.0	88:12	58
17	34a	2.0	68:32	69
18	34a	5.0	70:30	68

Tab. 23: Katalysator-Screening zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen. Reaktionsbedingungen: Substrat, Allyltrichlorsilan (2.5 Äq.), Katalysator (20 mol%) und DIPEA in Chloroform für 72 h bei Raumtemperatur.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde geprüft, inwiefern der Substituent am Stickstoff sich auf den Ausgang der Reaktion auswirkt (Abb. 103 und Tab. 24). Dazu wurde das entsprechende Isatin-Derivat 24 h bei Raumtemperatur in Anwesenheit von 2-**34a** (20 mol%) mit Allyltrichlorsilan umgesetzt. Der Einsatz von Benzyl-geschütztem Isatin führte wie angenommen zu vergleichbaren Resultaten wie zuvor. Der Austausch der Schutzgruppe mit einer Acetyl-Gruppe ergab anders als erwartet keine Steigerung der Reaktivität. Allerdings verringerte sich der beobachtete Enantiomerenüberschuss signifikant. Das freie Isatin zeigte ein stark verbessertes Substrat-Produkt-Verhältnis, aber bedauerlicherweise ebenfalls eine stark verringerte Enantioselektivität. Es war geplant, das TBS-geschützte Isatin nach der Allylierung in einer nachfolgenden Eintopfreaktion zum freien Isatin umzusetzen. Dies wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift durchgeführt. Es konnte allerdings nicht das gewünschte Produkt beobachtet werden, da ein komplexes Gemisch erhalten wurde.

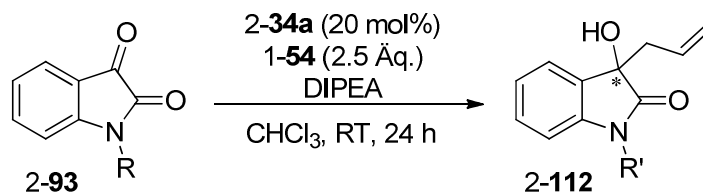


Abb. 103: Allgemeine Reaktionsbedingungen zur asymmetrischen Allylierung verschiedener Isatine.

Eintrag	R	R'	DIPEA-Äq.	S:P ^a	ee [%]
1	Bn	Bn	2.0	87:13	66
2	Bn	Bn	5.0	85:15	64
3	Ac	Ac	2.0	84:16	35
4	Ac	Ac	5.0	77:23	28
5	H	H	2.0	27:73	16
6	H	H	5.0	28:72	19
7 ^b	TBS	H	2.0	- ^c	-
8 ^b	TBS	H	5.0	- ^c	-

Tab. 24: Verschiedene Isatin-Substrate in der asymmetrischen Allylierung. Reaktionsbedingungen: Substrat, Allyltrimethylsilan (2.5 Äq.), 2-34a (20 mol%) und DIPEA in Chloroform für 24 h bei Raumtemperatur. ^aBestimmt über ¹H-NMR. ^bAllylierung mit nachfolgender TBS-Entsch\u00fctzung. ^cKomplexes Produktgemisch.

Die aussichtsreichsten Substrate f\u00fcr die Methodik mit Hinblick auf die Enantioselektivit\u00e4t schienen alkylierte Isatine zu sein. In der Hoffnung, die Resultate noch zu verbessern, wurde das Katalysator-Derivat 2-34e mit einer Naphthol-Einheit eingesetzt (Abb. 104 und Tab. 25). Tats\u00e4chlich zeigte sich, dass diese Lewis-Base unter denselben Reaktionsbedingungen zu einem verbesserten Substrat-Produkt-Verh\u00e4ltnis und einem h\u00f6heren Enantiomeren\u00fcberschuss f\u00fchrte. Abschlie\u00dfend wurde ein Versuch mit vergr\u00f6\u00dfertem Ansatz durchgef\u00fchrt (Eintrag 3). Durch die Erh\u00f6hung der Katalysatorbelastung konnte bei verk\u00fcrzter Reaktionszeit das Produkt in guter Ausbeute und sehr gutem Enantiomeren\u00fcberschuss erhalten werden.

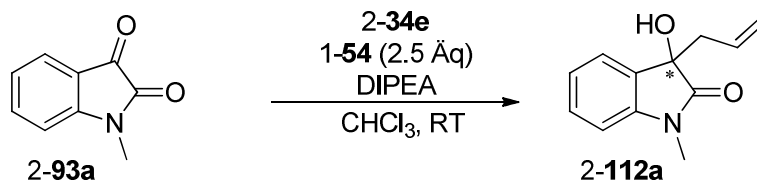


Abb. 104: Allgemeine Reaktionsbedingungen zur asymmetrischen Allylierung von Methylisatin.

Eintrag	34a [mol%]	t [h]	93:112 ^e	Y [%]	ee [%]
1 ^{a,b}	20	72	34:66	-	87
2 ^{a,c}	20	72	33:67	-	86
3 ^{b,d}	50	48	24:76	76	89

Tab. 25: Letzte Optimierungsversuche zur asymmetrischen Allylierung von Methylisatin. Reaktionsbedingungen: Substrat, Allyltrichlorsilan (2.5 \u00c4q.), 2-34e und DIPEA in Chloroform bei Raumtemperatur. ^a0.05 mmol-Ansatz, ^b2.0 \u00c4q. DIPEA, ^c5.0 \u00c4q. DIPEA, ^d0.15 mmol-Ansatz, ^eBestimmung des Substrat-Produkt-Verh\u00e4ltnis \u00fcber Roh-NMR.

2.4 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil wurde zunächst die asymmetrische Reduktion von Imidazolinonen mit Trichlorsilan untersucht. Unter den vorher bestimmten, optimalen Reaktionsbedingungen konnten verschiedene aromatische Substrate in hauptsächlich sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen umgesetzt werden (Abb. 105).

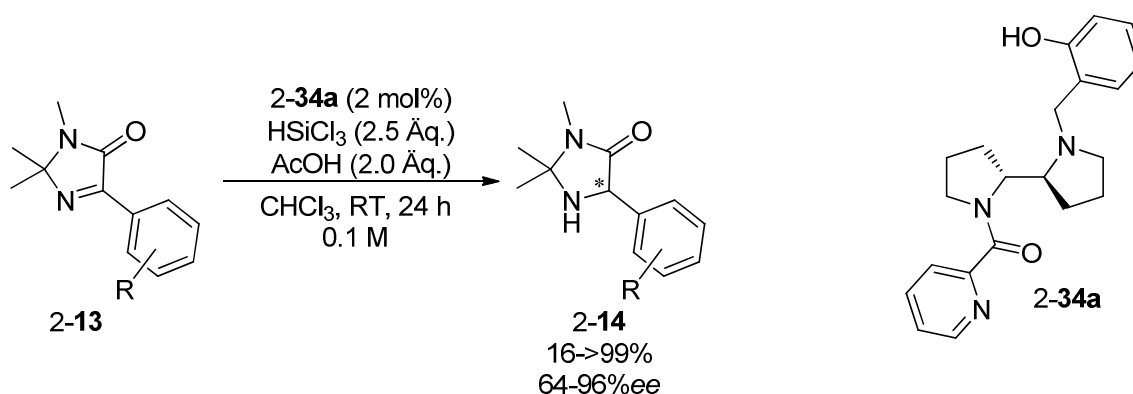


Abb. 105: Zusammengefasste Ergebnisse der aromatischen Substratbandbreite.

Im nachfolgenden Verlauf zeigte sich, dass aliphatische Substrate eine größere Herausforderung hinsichtlich der Enantioselektivität darstellten. Unter denselben Reaktionsbedingungen wie zuvor blieben die *ee*-Werte im moderaten Bereich. Die Reaktionsbedingungen wurden daraufhin weiter untersucht, doch nur eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 10 mol% erhöhte den Enantiomerenüberschuss für das aliphatische Standardsubstrat auf 81%. Veränderungen anderer Reaktionsparameter führten zu keiner Verbesserung. Es wurden daraufhin erste Versuche hinsichtlich der optimalen Katalysatorstruktur durchgeführt, in denen sich zeigte, dass die Hydroxyl- und die Methylengruppe im zunächst benutzten Katalysator einen wichtigen Einfluss auf den Ausgang der Reaktion zu haben schien. Weitere Untersuchungen hinsichtlich der Katalysatorstruktur zeigten, dass Substituenten in *o*-Position zu der freien Hydroxygruppe einen negativen Einfluss auf den stereochemischen Ausgang der Reduktion hatten. Das Problem wurde zuletzt durch eine Verdünnung des Reaktionsgemisches gelöst. Es zeigte sich, dass dadurch eine Hintergrundreaktion unterdrückt werden konnte, auf welche die niedrigeren Enantioselektivitäten zurückgeführt werden konnten. Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde die Substratbandbreite aufgestellt (Abb. 106).

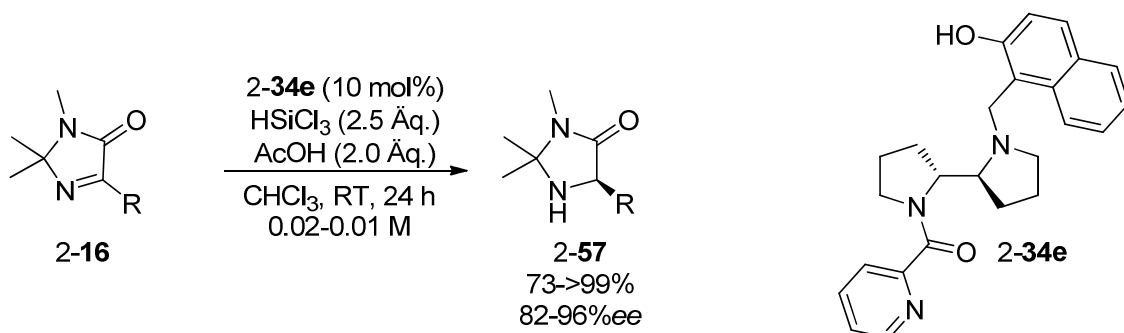


Abb. 106: Optimierte Reaktionsbedingungen für das aliphatische Standardsubstrat.

Der synthetische Nutzen wurde ebenfalls unter Beweis gestellt. Dazu wurde einerseits erfolgreich eine asymmetrische Reduktion von 2-13a mit einer vergrößerten Ansatzgröße durchgeführt. Andererseits wurde anhand von zwei Beispielen die Freisetzung zu enantiomerenreinen Aminosäure-Derivaten gezeigt.

Die Methodik wurde im Folgenden auf andere Substratklassen übertragen. Es stellte sich heraus, dass Ketone, Ketime und 2-Methylindol gleichermaßen erfolgreich in der asymmetrischen Reduktion mit Trichlorsilan eingesetzt werden können (Abb. 107). Der in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Lewis-Basen Katalysator besteht dabei im Vergleich zu anderen Katalysatorsystemen durch eine einfache und schnelle Syntheseroute.

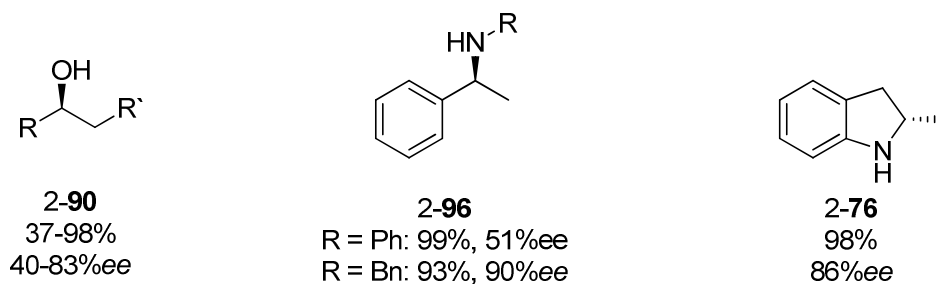


Abb. 107: Erfolgreiche asymmetrische Reduktionen anderer Substratklassen.

Der Katalysator **34e** konnte nachfolgend ebenfalls erfolgreich in der asymmetrischen Allylierung von Isatinen mit Allyltrichlorsilan eingesetzt werden. Dies ist das erste Beispiel dieser Reaktionsklasse mit einem Keton als Substrat und mit dieser Allyl-Quelle (Abb. 108). Die bisherigen Resultate sind dabei vielversprechend und ein weiterer Forschungsaufwand diesbezüglich scheint attraktiv.

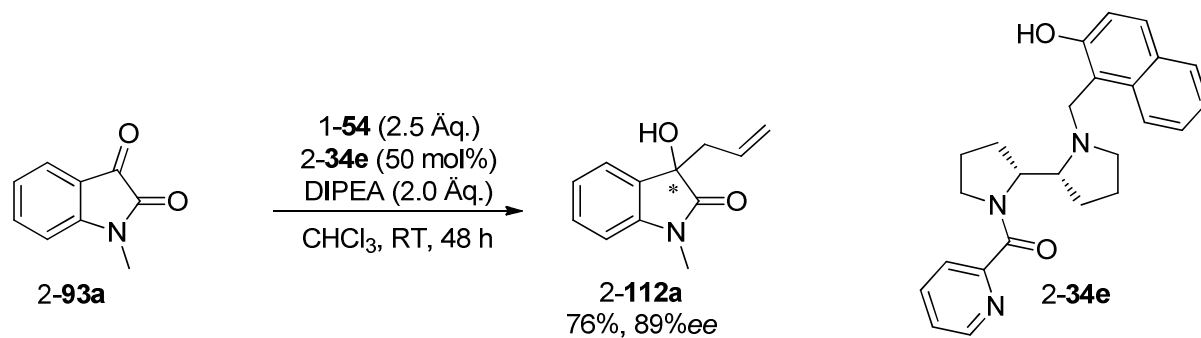


Abb. 108: Asymmetrische Allylierung von Methylisatin.

II Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

1 Einleitung

1.1 Die Naturstoffklasse der Polyketide

Die strukturelle Vielfalt der Polyketide ist atemberaubend. Damit einher geht eine große Bandbreite an biologischer Wirkung, die in der medizinischen Chemie für Therapeutika genutzt werden kann.^[87] Ausgewählte Vertreter der Naturstoffklasse sind in Abbildung 109 aufgeführt.

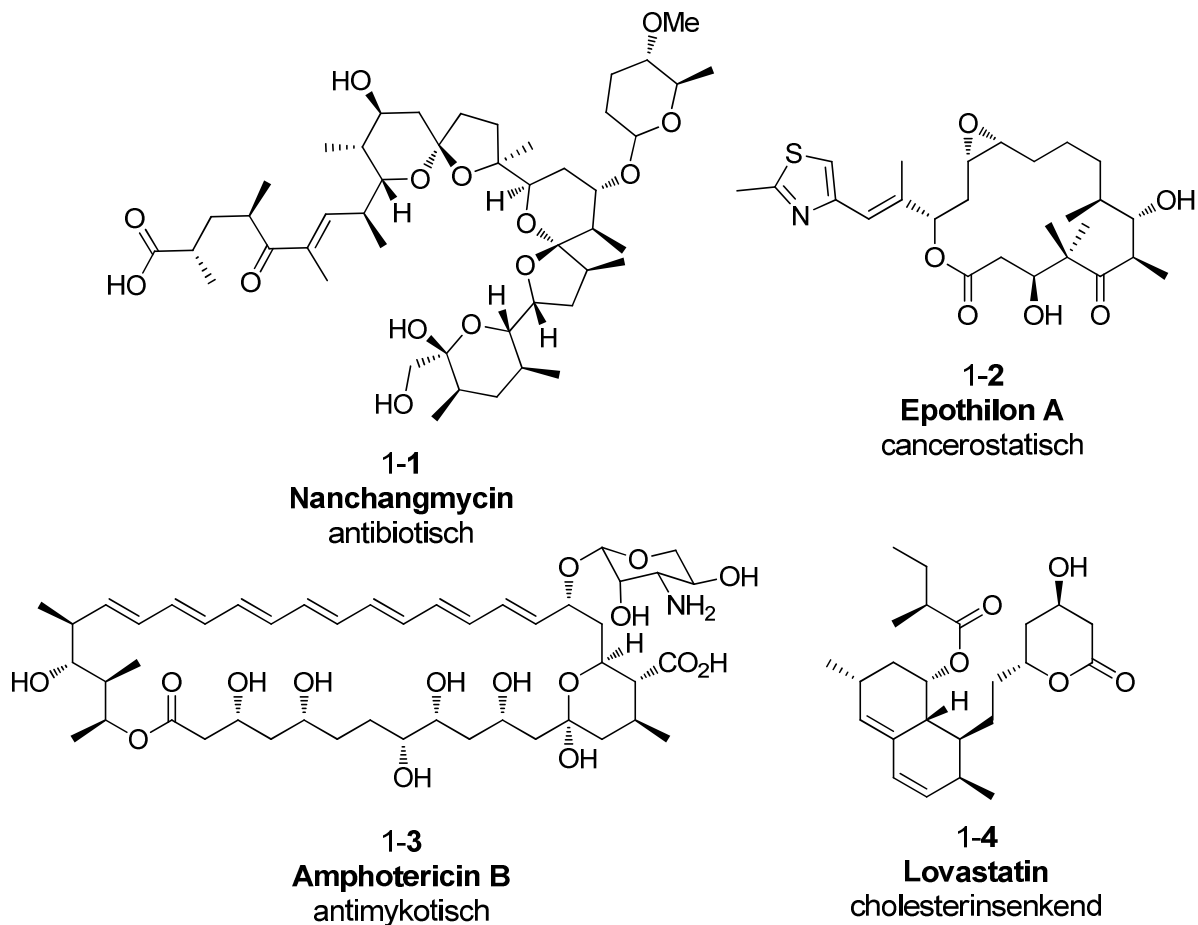


Abb. 109: Ausgewählte Beispiele aus der Naturstoffklasse der Polyketide.

Um die Reichhaltigkeit an biologischer Wirkung zu unterstreichen, können an dieser Stelle einige Beispiele genannt werden. Neben dem Cancerostatikum Epothilon A^[88] sind das cholesterinsenkende Lovastatin,^[89] das antibiotische Nanchangmycin^[90] und das Antimykotikum Amphotericin B^[91] Mitglieder dieser Klasse. In der Natur sind Polyketide sehr verbreitet und können in Bakterien, Pilzen und Pflanzen gefunden werden. Grob können sie in aliphatische (z.B. Polyether oder Polyenmakrolide) und aromatische (z.B. Polyphenole) Polyketide eingeteilt werden. Die erwähnte strukturelle Vielfalt dieser Naturstoffklasse kann

dadurch veranschaulicht werden, dass sowohl die relativ kleine Methylsalicylsäure als auch der größte, nicht-proteinogene Naturstoff Maitotoxin^[92] zu ihr gehören. Die scheinbar unerschöpfliche Bandbreite interessanter Strukturen sowie die Mannigfaltigkeit biologischer Aktivitäten führen dazu, dass Polyketide weiterhin attraktive Zielstrukturen für Synthesechemiker darstellen.

Trotz dieser überwältigenden Diversität können Polyketide auf einen grundlegenden Biosyntheseweg zurückgeführt werden, welcher sich vom Biosyntheseweg für Fettsäuren ableitet.^[93] Dieser beruht auf der Verknüpfung kurzkettiger Carbonsäuren, zumeist Acetat-, Propionat- oder Butyrat-Einheiten, welche zunächst als CoA-Ester **1-5** aktiviert werden. Dieser wird dann in einer durch β -Ketylsynthase (KS) katalysierten decarboxylierende Claisen-Thioesterkondensation mit der Malonateinheit **1-8**, welches zuvor auf das Acyl-Carrier-Protein (ACP) übertragen wurde, umgesetzt. Dadurch wird die Kette um zwei Kohlenstoffeinheiten verlängert (Abb. 110).

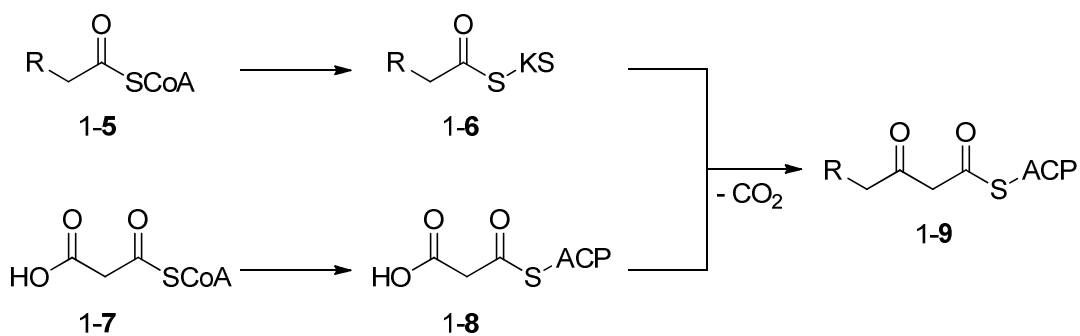


Abb. 110: C₂-Kettenverlängerung in der Polyketid-Biosynthese.

Die so entstandene 1,3-Dicarbonylverbindung kann im Folgenden erneut eine Claisen-Kondensation eingehen oder über einen separaten Syntheseweg zunächst enantioselectiv durch Ketoreduktase (KR) zum Alkohol reduziert und dann im weiteren Verlauf durch Dehydratase (DH) zum Olefin und durch Enoylreduktase (ER) zur gesättigten Verbindung umgesetzt werden (Abb. 111). Die Schritte werden dabei durch Enzyme, den sogenannten Polyketid-Synthasen, katalysiert. An jeder Stelle kann das entsprechende Produkt erneut eine Claisen-Thioesterkondensation eingehen. Darüber hinaus kann auch eine andere Starteinheit eingesetzt werden und es können weitere Modifikationen während und nach den Iterationsschritten stattfinden.^{[93b][94]-[96]} In der so entstehenden Variation und Anzahl der Schritte liegt die strukturelle Vielfalt der Polyketide begründet. Zuletzt können durch Thioesterasen die Aktivester zur Carbonsäure gespalten werden, welche dann z.B. im Falle

der Makrolide zu einer Lakton-Einheit umgesetzt wird oder wie u.a. bei Nanchangmycin oder Tetrafibricin als freie Carbonsäure erhalten bleibt.

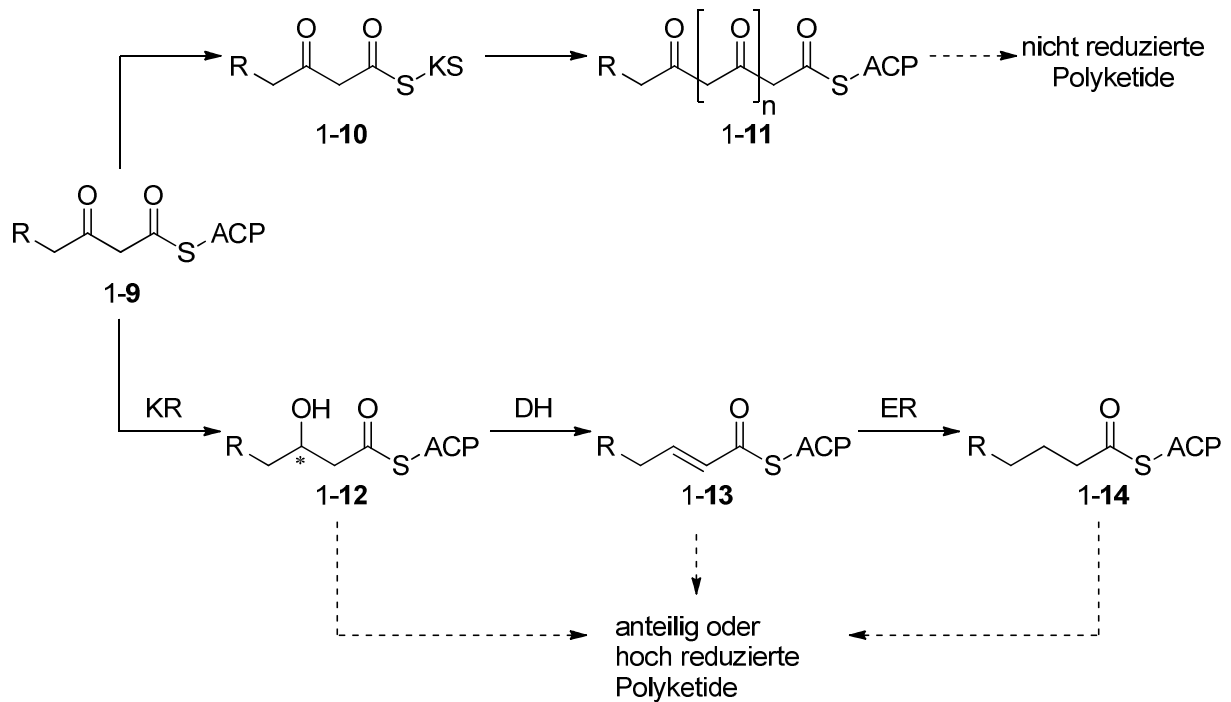


Abb. 111: Weiterführende Schritte der Polyketid-Biosynthese.

Der stereoselektive Aufbau von Polyol-Strukturen schon seit langem fester Bestandteil des Forschungsgebiets im Arbeitskreis um Kirsch. Im Zuge dessen wurden mehrere Iterationsstrategien zur Synthese von 1,3-Polyoleinheiten veröffentlicht. Der Schlüsselschritt des ersten Ansatzes^[97] beruhte dabei auf der von Kirsch und Overman 2005 veröffentlichten asymmetrischen Overman-Veresterung^[98] und konnte im Folgenden weiter verfeinert werden (Abb. 112).^[99] Nach mehreren Modulationsschritten gelangt man zum als Chloroacetimidat funktionalisierten Allylalkohol 1-22, welcher erneut in einer Overman-Veresterung eingesetzt werden kann, bei welcher die 1,3-Polyoleinheit entsteht. Auf diesem Wege beginnt der Iterationszyklus erneut. Diese Iterationsstrategie konnte in den Totalsynthesen von Polyrhacitid A und B,^[100] Solistatin,^[97] Chloriolid^[101] und Rugolacton^[102] angewendet werden. Darüber hinaus wurde er in Studien zur Synthese von Marinomycin A^{[99][103]} verwendet.

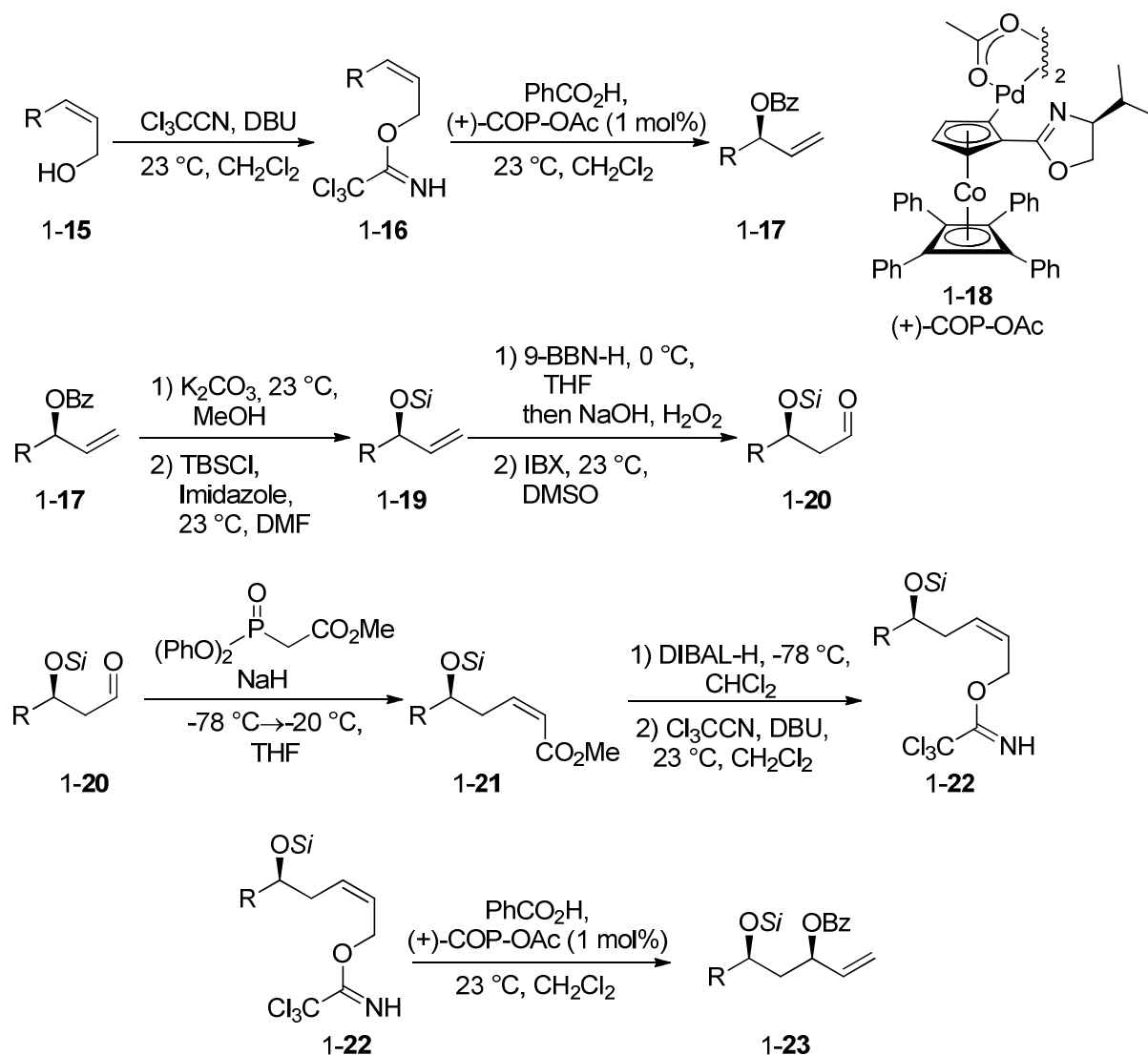


Abb. 112: Iterationsstrategie nach Kirsch et al. aus dem Jahre 2007.

Durch den Einsatz des neu entwickelten Bausteins **1-26** konnte ein verkürzter iterativer Zugang zur 1,3-Polyoleinheit erreicht werden (Abb. 113).^[104] Eines der beiden Chiralitätszentren ist festgelegt und kann in beiden Konfigurationen erhalten werden. Das andere entsteht in der Synthese racemisch, wobei dies allerdings unerheblich ist, da das Zentrum im ersten Schritt des Iterationszyklus ohnehin zerstört wird. Dieser besteht aus einer Horner-Wittig-Reaktion, in der ein Aldehyd mit dem Baustein umgesetzt wird. Das Acetonid wird in der anschließenden wässrigen Aufarbeitung abgespalten und es resultiert das Hydroxyketon **1-27**. Die nachfolgende Reduktion kann je nach gewählten Reaktionsbedingungen *syn*-^[105] oder *anti*-selektiv^[106] erfolgen. Der Iterationszyklus wird durch eine Schützung der beiden Alkoholgruppen als Acetonid abgeschlossen, wodurch das Alken **1-25** entsteht, welches nach ozonolytischer Spaltung als Aldehyd erneut in einer Horner-Wittig-Reaktion eingesetzt werden kann. Die Konfiguration der neu entstandenen

Chiralitätszentren kann durch die Wahl des Bausteins und der Bedingungen für die diastereoselektive Keton-Reduktion vollständig kontrolliert werden.

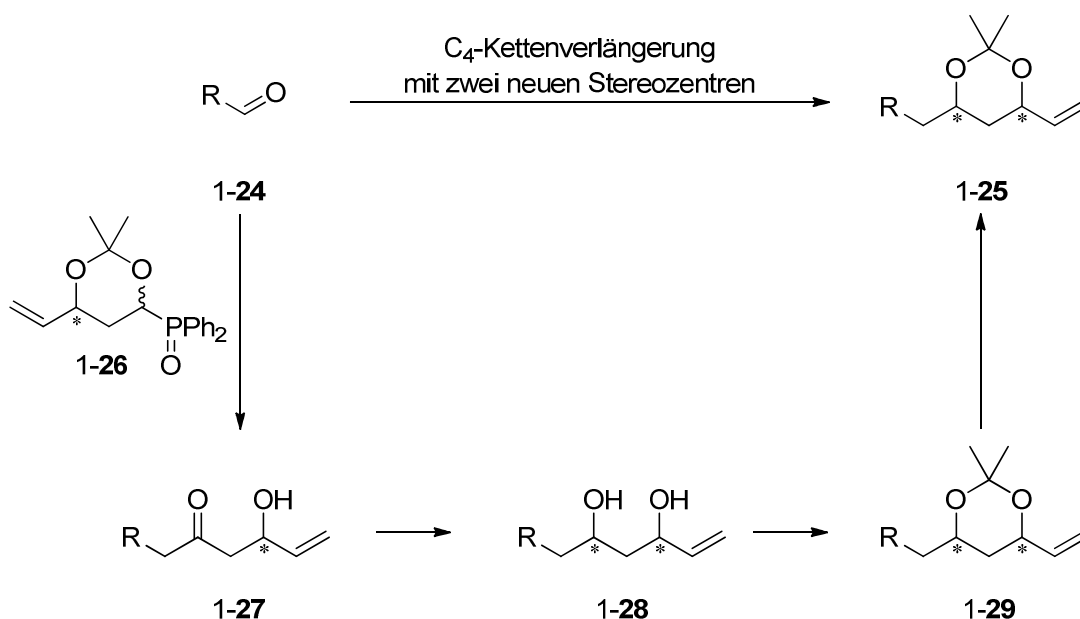


Abb 113: Verkürzte Iterationsstrategie nach Kirsch et al. aus dem Jahre 2016.

1.2 Tetrafibricin

Die Isolierung und Charakterisierung des nicht-peptidischen Fibrinogenrezeptorinhibitors Tetrafibricin 1-30 konnte 1993 erstmals von Kamiyama *et al.* durchgeführt werden.^[107] Als Quelle diente dabei der Fermentationsansatz des NR0577-Stamms von *Streptomyces neyagawaensis*. Die Aufklärung der Absolut- und Relativkonfiguration der Stereozentren blieb allerdings bis 2003 unbekannt. In diesem Jahr gelang es der Arbeitsgruppe um Kishi über Abgleich mit NMR-Datenbanken und der Benutzung von chiralen und achiralen Lösungsmitteln, die Stereochemie dieses Polyketid-Naturstoffes zu bestimmen (Abb. 114).^[108]

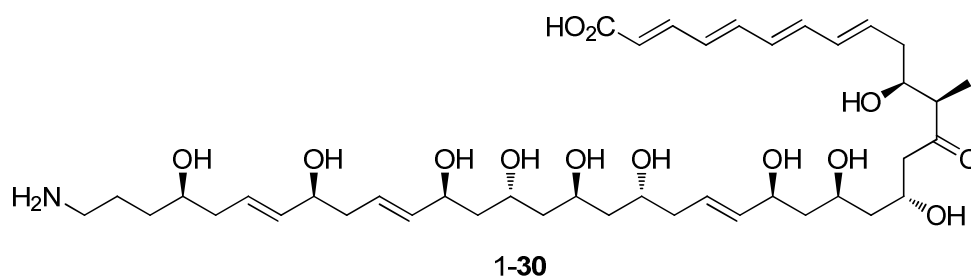


Abb. 114: Vollständig aufgeklärte Struktur von Tetrafibricin nach Kishi et al.

Das lineare Grundgerüst von Tetrafibricin besteht aus 40 Kohlenstoffatomen mit 11 Chiralitätszentren, von denen 10 sekundäre Hydroxygruppen sind. Neben den isolierten Alkohol-Einheiten sind eine *anti*-konfigurierte 1,3-Tetraol und eine *syn*- und *anti*-konfigurierte 1,3-Triol-Einheit enthalten. Es ist eine Aminosäure, wobei die beiden Funktionalitäten, die Carbonsäure- und die Amino-Gruppe, jeweils am Ende der linearen Kette zu finden sind. Zusätzlich zu einer Tetraen-Einheit weist Tetrafibricin noch drei isolierte Doppelbindungen auf. Alle Alken-Gruppen sind dabei ausschließlich *E*-konfiguriert.

Wie bereits erwähnt ist Tetrafibricin in der Lage, an den Integrinrezeptor GPIIb/IIIa mit einem IC₅₀-Wert von 46 nM zu binden, wodurch es zu einer Konformationsänderung dieses Rezeptors kommt.^{[107a][109]} Dies geschieht hochselektiv und es entsteht keine Kreuzreaktivität mit anderen Integrinrezeptoren. Durch diese Inhibierung wird das für die Gerinnung der Thrombozyten essentielle Fibrin im Plasmaprotein Fibrinogen nicht gebildet.^[110] Desweiteren bewirkt Tetrafibricin die Deaggregation bestehender Thromben. Der Prozess der Thrombozytengerinnung ist für die Wundheilung unerlässlich, während er allerdings unter anderen Umständen zu Blutgerinnseln führen kann, welche wiederum die Ursache für Herzinfarkte darstellen können.

Durch seine komplexe Struktur und biologische Wirkung, einmalig unter den Polyketiden, ist Tetrafibricin ein interessantes Syntheseziel in der organischen Chemie. Seit der vollständigen Aufklärung der Stereochemie wurden einige Arbeiten bezüglich der Herstellung veröffentlicht.

Die ersten Arbeiten zur Herstellung von Tetrafibricin wurden 2004 von Cossy *et al.* publiziert^[111] und beruhte dabei einerseits stark auf deren eigener Methodik zur asymmetrischen Allyltitanierung^[112] und andererseits auf Kreuzmetathesen und Eliminierungsreaktionen zum Aufbau der Doppelbindungen (Abb. 115). Die Gruppe konnte die Fragmente C1-13, C15-25 und C27-40 herstellen, diese allerdings nicht verknüpfen. Desweiteren konnten die Stereozentren an C15, C25 und C27 nicht installiert werden.

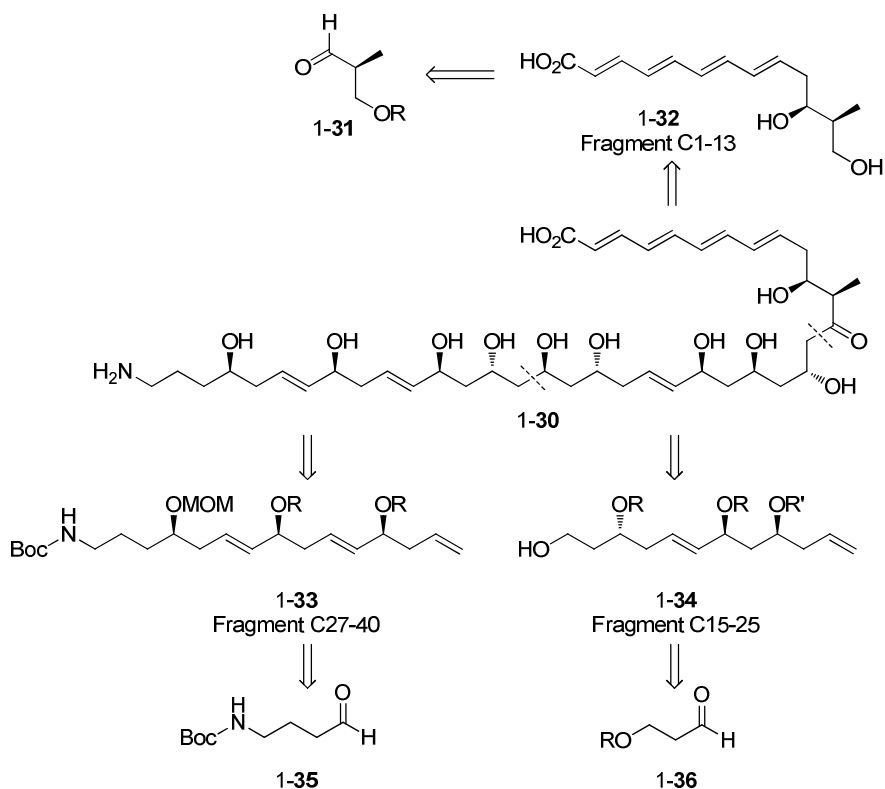


Abb. 115: Synthese der Fragmente C1-13, C15-25 und C27-40 nach Cossy *et al.* ($R = \text{TBDPS}$; $R' = \text{TBS}$)

Curran *et al.* berichteten 2010 über die Synthese der Fragmente C1-20 und C21-40, wobei die Chiralitätszentren hauptsächlich aus *Chiral Pool*-Baueinheiten entstanden (Abb. 116).^[113] Darüber hinaus wurden diastereoselektive Reduktionen und *Evans*-Aldolreaktionen angewendet. Fragment C1-20 wurde retrosynthetisch in drei Teile geteilt, welche über HWE-Olefinierung und Corey-Seebach-Alkylierung verknüpft wurden. Fragment C21-40 wurde retrosynthetisch an den beiden Doppelbindungen gebrochen, welche über *Julia-Kocienski*-Olefinierungen ausgebaut wurden.

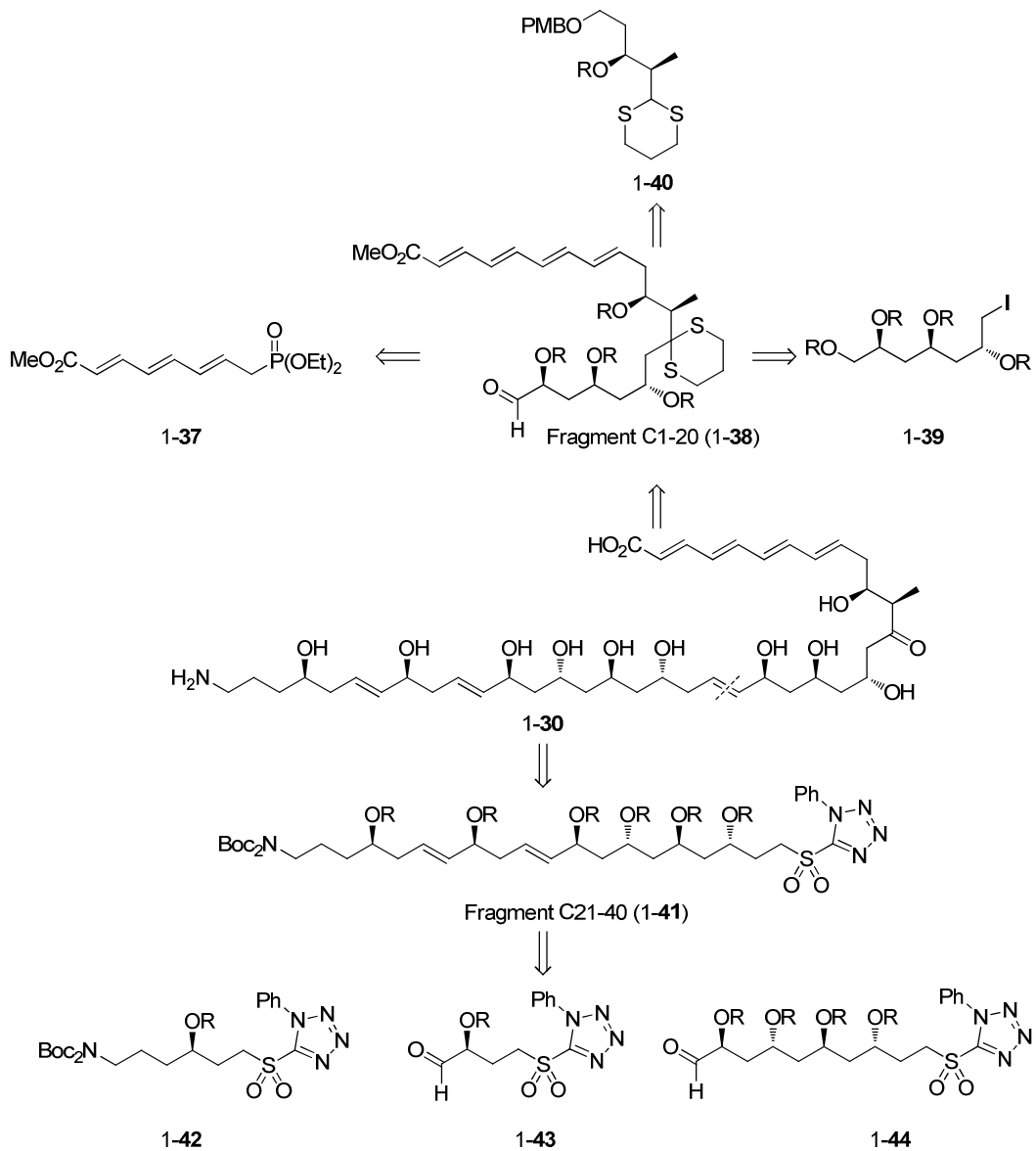


Abb. 116: Synthese der Fragmente C1-20 und C21-40 nach Curran *et al.* ($R = \text{TBS}$)

Friestad *et al.* veröffentlichten 2010 die Synthese des Fragments C27-40 basierend auf einer eigenen Iterationsstrategie (Abb. 117).^[114] Der Aldehyd 1-48 war dabei das Ausgangsmaterial, welches in einer *Julia-Kocienski-Olefinierung* mit 1-47 umgesetzt wurde. Nachfolgende Modifikationen führten zur Zielverbindung.

Eine iterative Synthese des Fragments C21-40 wurde von Krische 2010 erarbeitet (Abb. 119).^[116] Es wurde retrosynthetisch in zwei Teile geteilt, welche über Kreuzmetathese verknüpft wurden. Die Chiralitätszentren wurden über eine selbst entwickelte katalytische Transferhydrierungs-Allylierungs-Tandemreaktion^[117] aufgebaut, wobei die Allylierung bei **1-57** eindimensional und bei **1-58** zweidimensional war. Das Fragment konnte in 12 linearen Stufen aufgebaut werden.

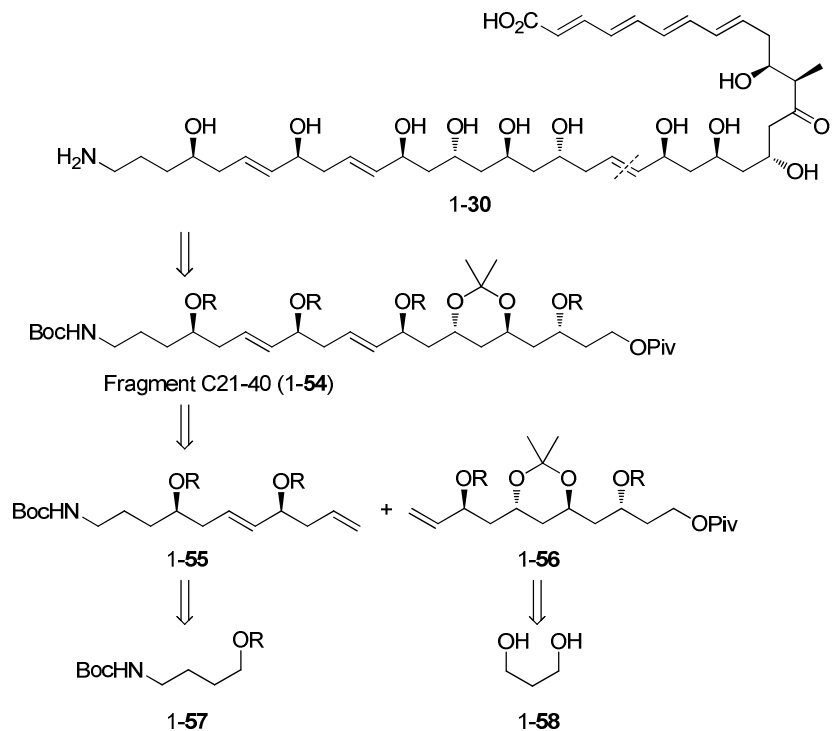


Abb. 119: Synthese der Fragmente C21-40 nach Krische et al. (R = TBS)

Dieselbe Forschungsgruppe stellte 2014 das Fragment C9-20 in 10 Stufen her (Abb. 120).^[118] Dieses wurde aus zwei Teilen hergestellt. **1-63** wurde zuvor über asymmetrische Ruthenium-katalysierte *syn*-Crotlylierung und **1-62** über asymmetrische Iridium-katalysierte C-H-Allylierung hergestellt.

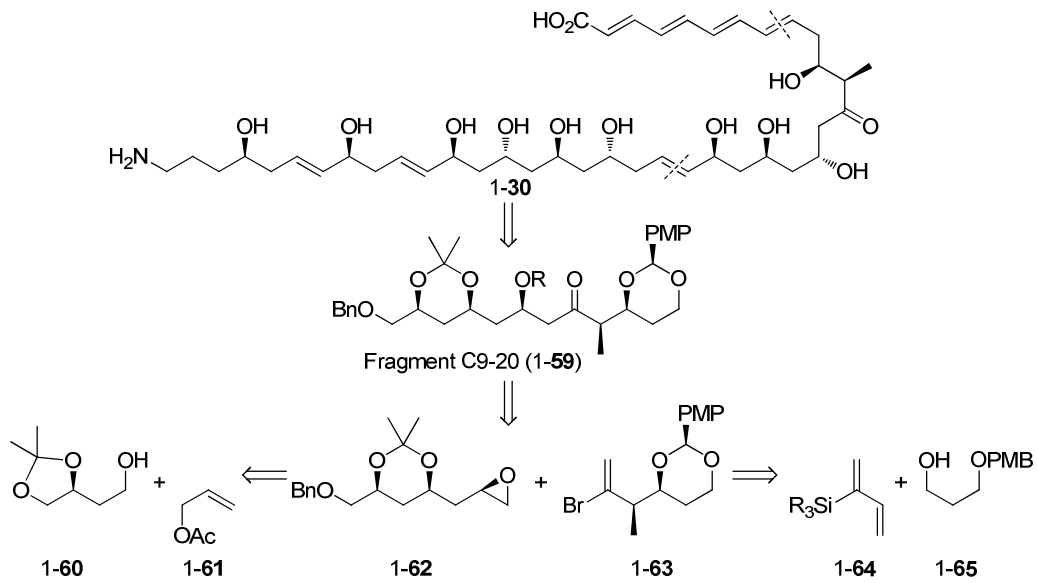


Abb. 120: Synthese der Fragmente C9-20 nach Krische et al. ($R = TBS$)

Roush *et al.* veröffentlichten 2007 die Synthese des Fragments C1-19 von Tetrafrabricin (Abb. 121).^[119] Für den Aufbau von zwei der drei Stereozentren wurde auf eine von derselben Gruppe entwickelten diastereoselektiven Allylborierungs-Reaktion zurückgegriffen.^[120] Die Tetraen-Gruppe wurde über Horner-Wadsworth-Emmonds-Reaktionen installiert.

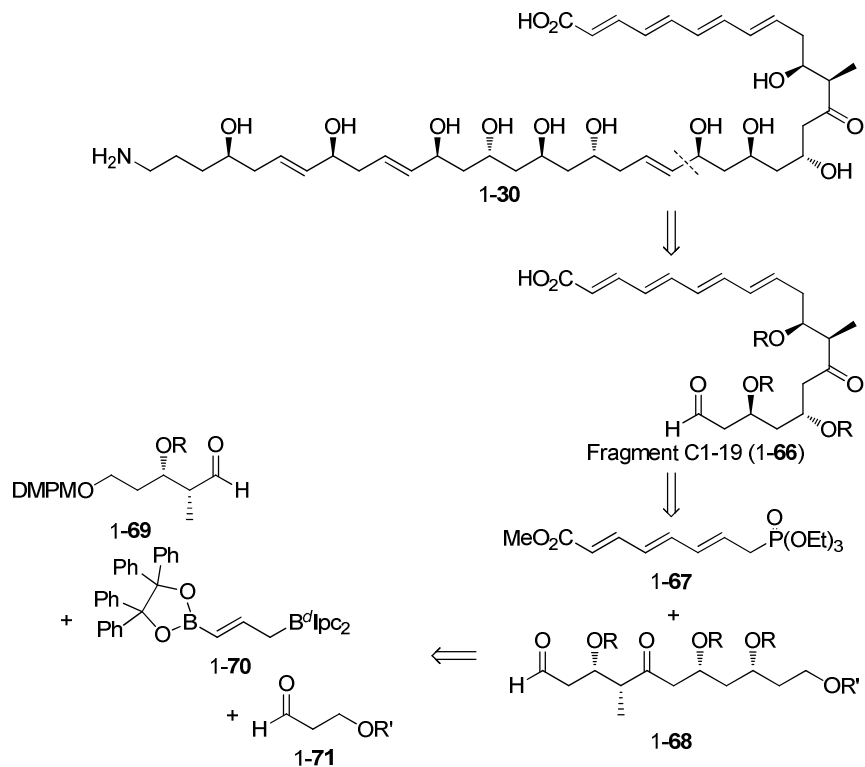


Abb. 121: Synthese des Fragments C1-19 nach Roush et al. ($R = TBS$; $R' = TBDPS$)

Weitere Bestrebungen dieser Forschungsgruppe hinsichtlich der Totalsynthese von Tetrafibricin, in diesem Fall vom Fragment C23-40, wurden 2011 veröffentlicht (Abb. 122).^[121] Dieses wurde aus 1-73 und 1-74 über die von Roush *et al.* entwickelte und ausgearbeitete Doppelallylborierungsmethodik zusammengesetzt. Die beiden Teilfragmente konnten über etablierte Methoden, insbesondere Brown-Allylierung, Sharpless-Epoxidierung und Kreuzmetathese, synthetisiert werden.

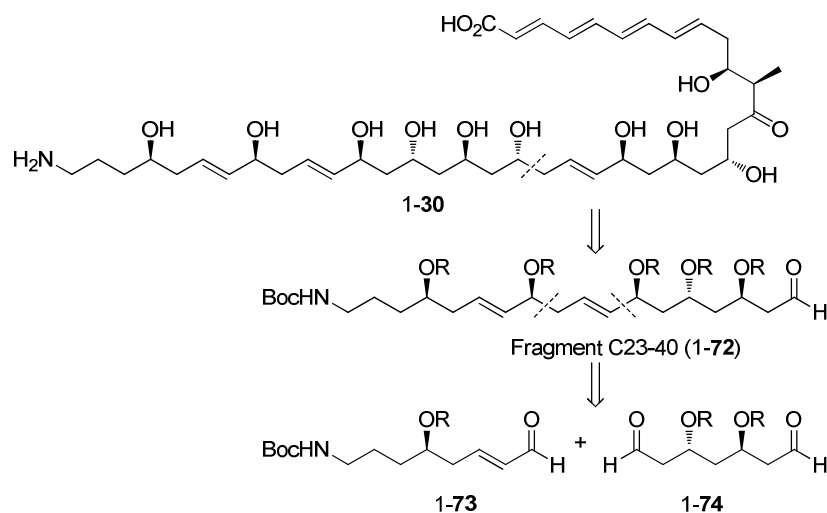


Abb. 122: Synthese des Fragmente C23-40 nach Roush *et al.* ($R = TBS$)

Die Forschungsgruppe um Roush publizierte 2013 die weiteste Synthese von Tetrafibricin (Abb. 123).^[122] Der Naturstoff konnte allerdings nur in unreiner Form erhalten werden. Aus diesem Grund wurde der Fokus auf das Derivat *N*-Acetyldihydrotetrafibricinmethylester, welches ebenfalls in der Bestimmung der Stereochemie durch Kishi *et al.* im Mittelpunkt stand, gelenkt. Fragment 1-75 wurde aus den Arbeiten von Curran *et al.* übernommen. Das restliche Bruchstück des Naturstoffs wurde auf vier Teilfragmente zurückgeführt, die jeweils über die weiter oben besprochene asymmetrische Doppelallylierungsmethode verknüpft werden konnten. Zwei der drei so entstandenen Doppelbindungen blieben im Tetrafibricinderivat erhalten, während die zwischen C14-15 über diastereoselektive Hydrosilylierung mit anschließender Fleming-Tamao-Oxidation in eine Hydroxy-Gruppe überführt werden konnte. Die Synthesewege der Teilfragment 1-73, 1-76 und 1-69 wurden schon in vorhergehenden Studien erarbeitet.

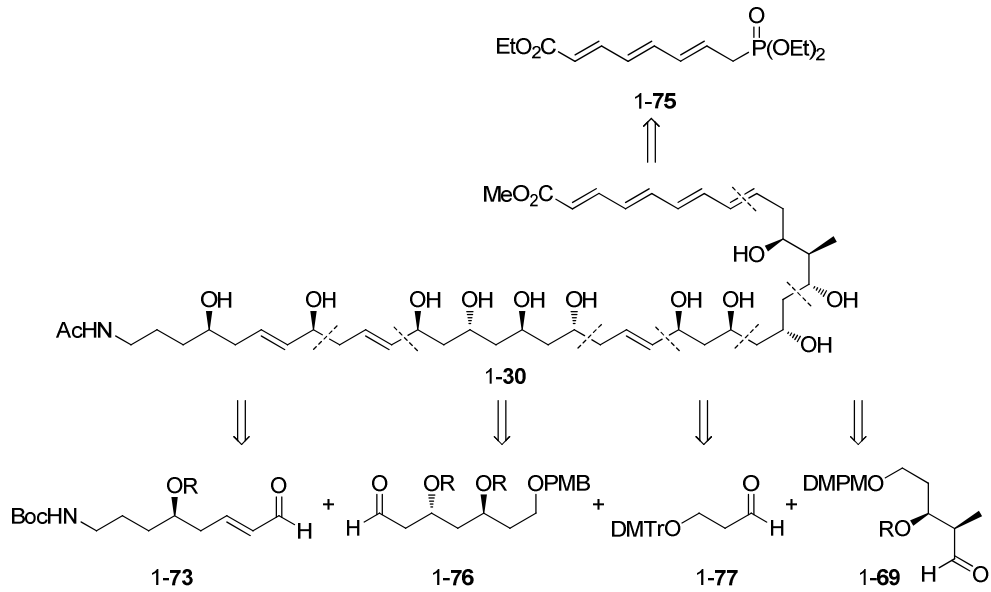


Abb. 123: Synthese vom N-Acetyldihydrotetrafibricinmethyl ester nach Roush et al. (R = TBS)

Trotz der Anzahl an Versuchen zur Herstellung von Tetrafibricin ist es bislang keiner Arbeitsgruppe gelungen, die Totalsynthese erfolgreich zu beenden. Aus diesem Grund stellt dieser Polyketid-Naturstoff auch weiterhin ein äußerst attraktives Synthesziel dar.

1.3 Aufgabenstellung

Da bis zum derzeitigen Zeitpunkt keine erfolgreiche Totalsynthese von Tetrafibricin durchgeführt werden konnte, stellt es weiterhin ein interessantes Forschungsobjekt für die organische Chemie dar (Abb. 124).

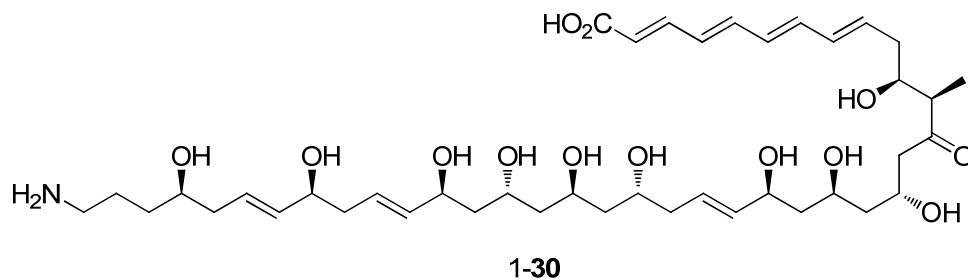


Abb. 124: Tetrafibricin, das Synthesziel der vorliegenden Arbeit.

Auch in der Arbeitsgruppe um Kirsch war es bereits Thema innerhalb mehrerer Dissertation. J. T. Binder^[123] und T. Harschneck^[124] versuchten dabei, die von Kirsch *et al.* entwickelte iterative Strategie zur Synthese von Polyolen anzuwenden. T. Harschneck konnte bei seinen Bemühungen die Totalsynthese nahezu abschließen. Da in der Zwischenzeit eine optimierte Strategie in der Arbeitsgruppe um Kirsch entwickelt wurde, sollte in der vorliegenden Arbeit die Synthese verkürzt und verbessert werden. Somit würde zugleich der Stellenwert der Methodik untermauert werden.

2 Hauptteil

2.1 Retrosynthetischer Ansatz

Für die grundlegende retrosynthetische Analyse wurde derselbe Ansatz verfolgt wie zuvor in den Arbeiten von Jörg-Thomas Binder und Tobias Harschneck. Dabei führen vier Schnitte am Grundgerüst zu fünf Fragmenten. Diese Schnitte werden dabei jeweils durch *E*-konfigurierte Doppelbindungen vollzogen, sodass diese durch drei Julia-Kocienski-^[125] und eine Horner-Wadsworth-Emmonds-Olefinierung^[126] erhalten werden konnten (Abb. 125).

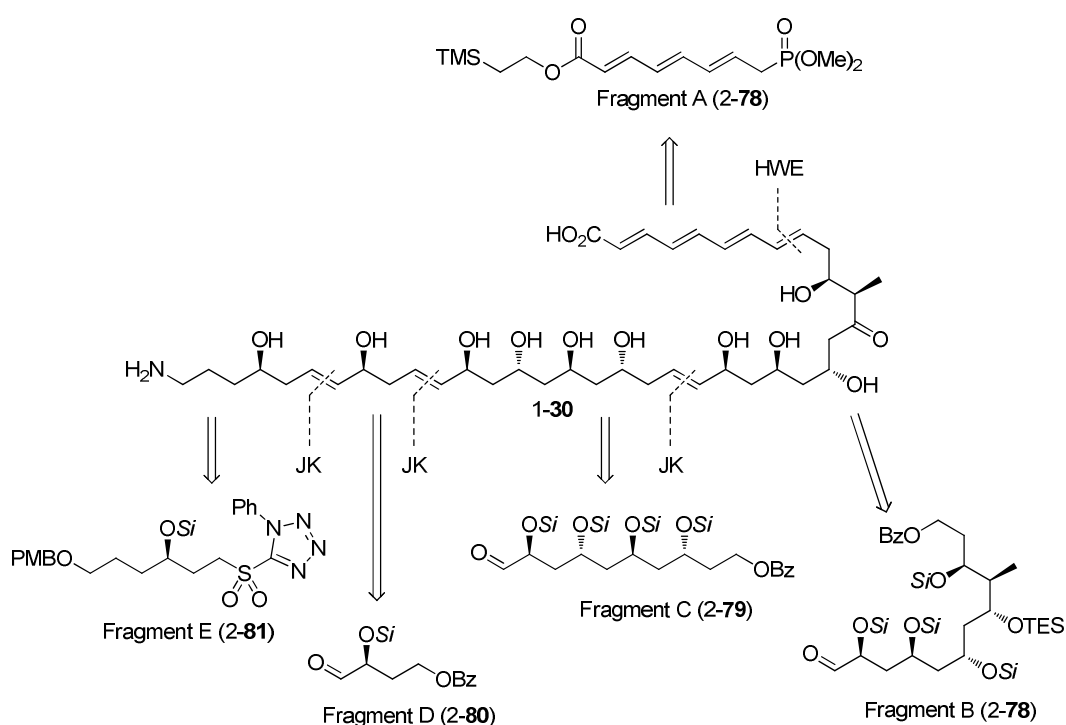


Abb. 125: Grundlegende retrosynthetische Schnitte. (Si = TBS)

Zu erwähnen ist, dass bei der Synthese von Fragment A vollständig auf die Vorarbeiten von Tobias Harschneck zurückgegriffen werden sollte. Bei der Synthese der Fragmente B und C sollte teilweise die von Krisch *et al.* entwickelte und weiter oben beschriebene stereoselektive Methode zum Aufbau von 1,3-Polyolen^[104] angewendet werden, wodurch die Möglichkeit zur drastischen Verkürzung der Synthese in Bezug auf die beiden Vorarbeiten besteht. Für die Fragmente D und E sollte ebenfalls eine Verkürzung zu den vorangegangenen Synthesewegen untersucht werden.

Die Funktionalisierung der Endgruppen nach Aufbau des Grundgerüsts sollte durch die Reduktion einer Azidgruppe zum primären Amin^[127] und die Silylentschützung der

Carbonsäure, bei der ebenfalls global alle Hydroxygruppen freigesetzt würden, geschehen. Die letzte Doppelbindung für das Grundgerüst sollte durch eine selektive HWE-Reaktion aus Fragment A und 2-**83** aufgebaut werden (Abb. 126).

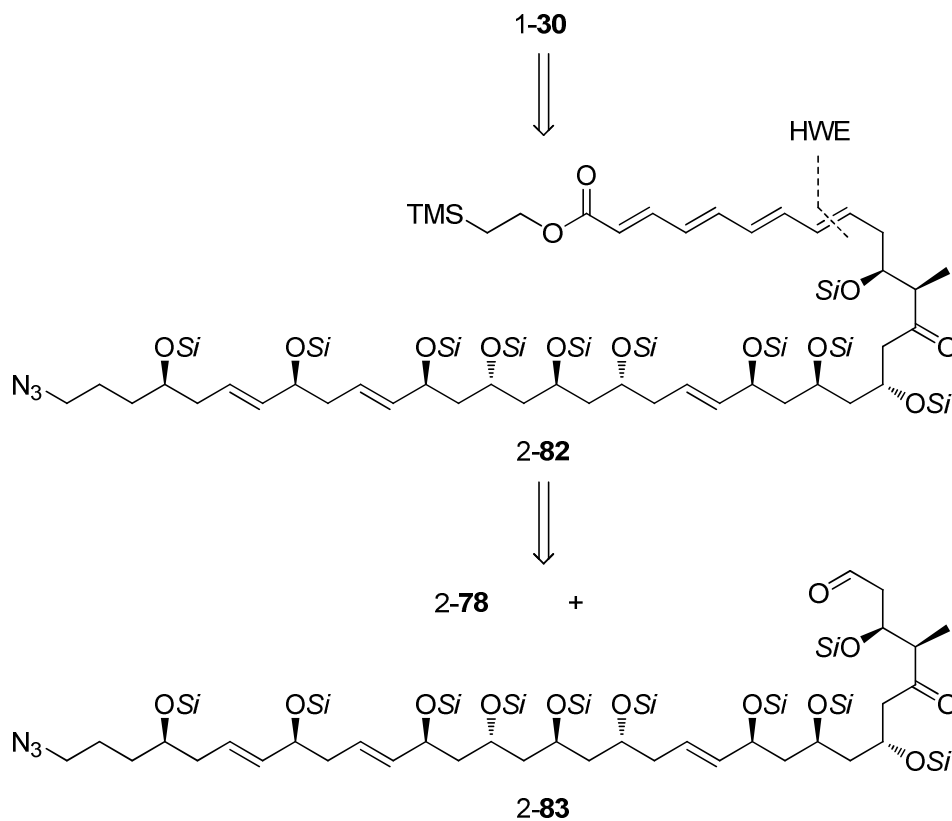


Abb. 126: Retrosynthetische Analyse der letzten Schritte. (Si = TBS)

Das auf diese Weise erhaltene 2-**83** sollte über zweifache Oxidation zum entsprechenden Aldehyd aus dem primären Alkohol und zum Keton ausgehend von der sekundären Hydroxygruppe synthetisiert werden. Die Freisetzung der Alkoholgruppen würde einerseits durch Esterverseifung und andererseits durch selektive TES-Entschützung mit TFA erfolgen. Die Azidgruppe würde nach Abspaltung der PMB-Schutzgruppe aus dem primären Alkohol über Mitsunobu-Reaktion erhalten werden.^[128] Die Doppelbindung wurde über Julia-Kociensky-Olefinierung aus dem Fragment B und 2-**83** aufgebaut (Abb. 127).

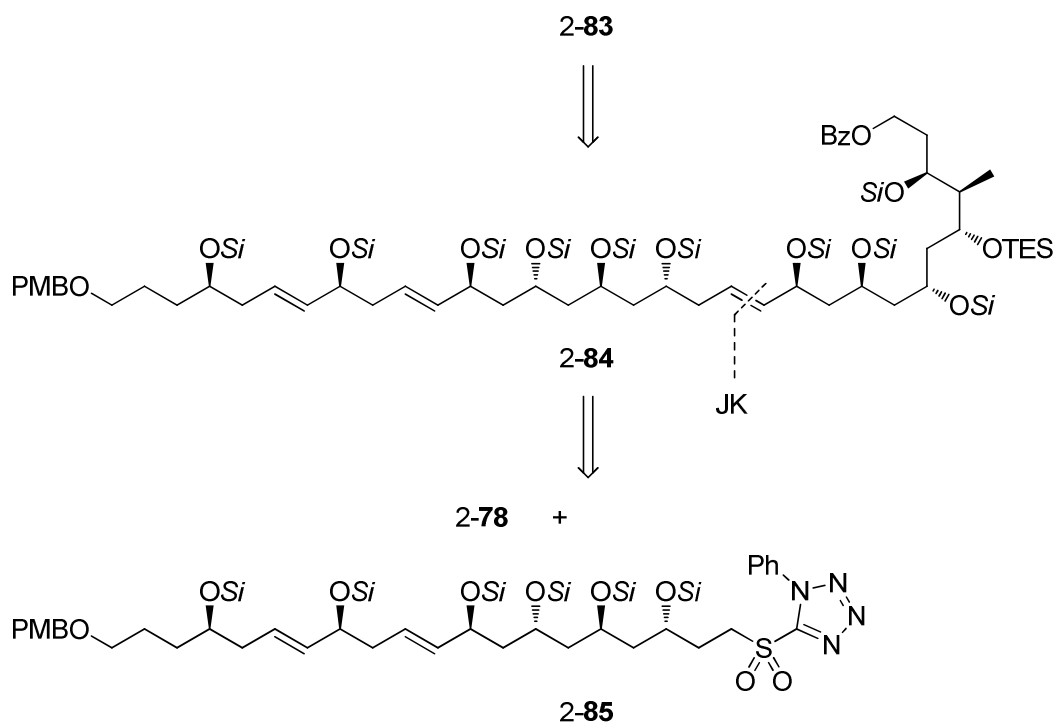


Abb. 127: Retrosynthetische Analyse von 2-83. (Si = TBS)

Das verwendete Sulfoxid 2-85 sollte vor der Oxidation des Schwefels über Mitsunobu-Reaktion aus dem primären Alkohol gewonnen werden. Dieser sollte aus dem Benzoat 2-86 über Reduktion mit DIBAL-H erhalten werden. Zum Aufbau dessen Grundgerüsts wurde erneut eine Julia-Kociensky-Olefinierung eingeplant. Dazu sollte das Fragment C mit 2-87 umgesetzt werden (Abb. 128).

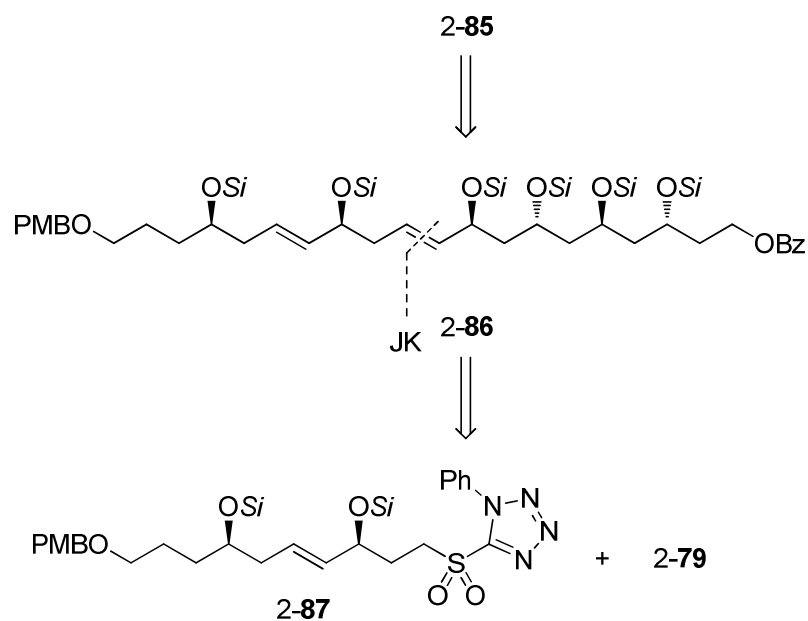


Abb. 128: Retrosynthetische Analyse von 2-85. (Si = TBS)

Das Edukt für die Olefinierung sollte wie zuvor über Benzoat-Entschützung durch Reduktion mit DIBAL-H, Mitsunobu-Reaktion und abschließender Oxidation zum Sufoxid aus **2-88** gewonnen werden. Die erste Doppelbindung des Grundgerüsts sollte ebenfalls über Julia-Kociensky-Olefinierung aus den Fragmenten D und E aufgebaut werden (Abb. 129).

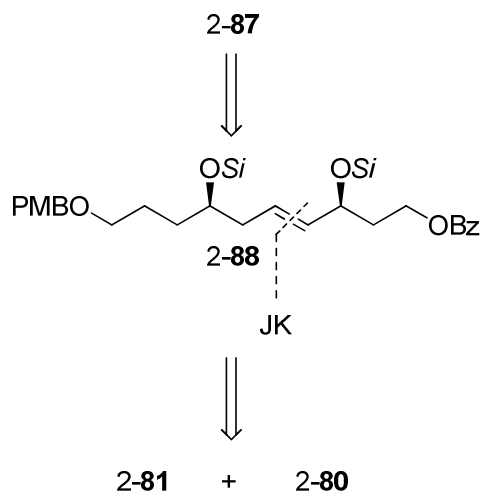


Abb. 129: Retrosynthetische Analyse von **2-87**. (Si = TBS)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Synthesewege der Fragmente C, D und E untersucht. Die restlichen Fragmente sowie die abschließende Verknüpfung sind Grundlage weiterer Forschung in der Arbeitsgruppe um Kirsch.

2.1.1 Synthese des Fragments C

2.1.1.1 Retrosynthetische Analyse

Im letzten Schritt sollte nach dem Austausch der Acetonid-Schutzgruppen durch TBS-Gruppen die Freisetzung des Aldehyds aus dem endständigen Alken durch Ozonolyse geschehen. Für den Aufbau des Tetraols war die Anwendung der weiter oben beschriebenen, von Kirsch *et al.* entwickelten iterativen Synthesestrategie eingeplant. Der dafür benötigte Aldehyd könnte über Benzoylierung und anschließender Ozonolyse aus kommerziell erhältlichem Allylalkohol synthetisiert werden (Abb. 130).

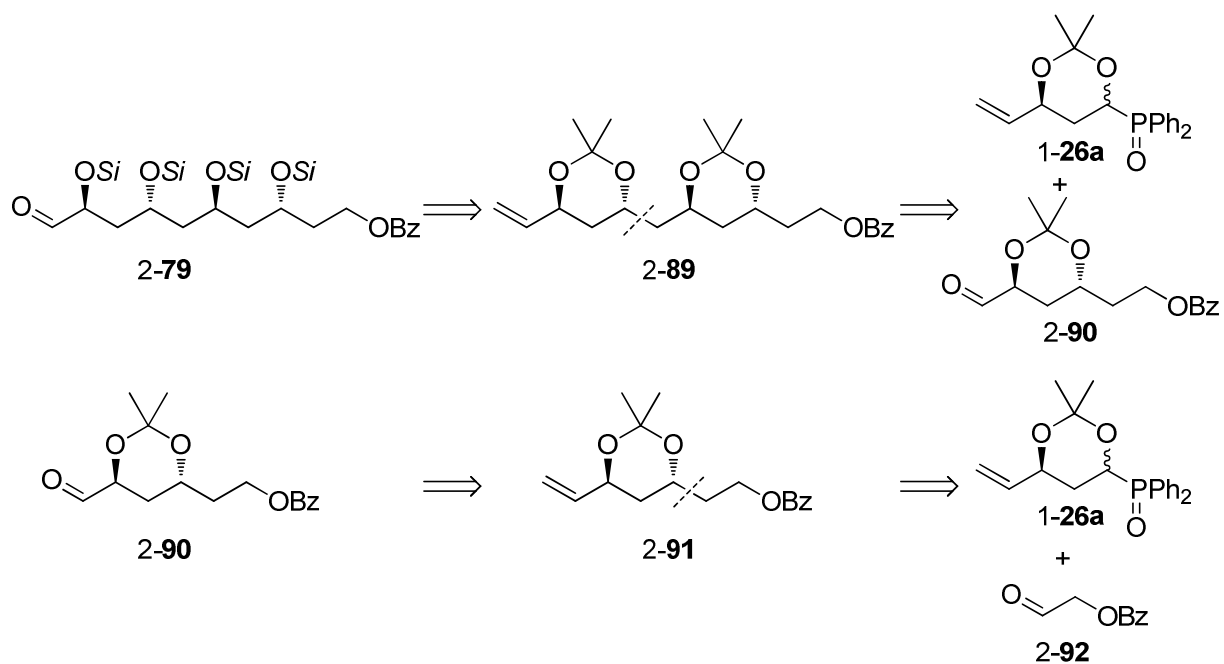


Abb. 130: Retrosynthetische Analyse des Fragments C. (Si = TBS)

2.1.1.2 Synthese

Die Darstellung des benötigten Aldehyds verlief planmäßig. Sowohl die Bildung des Benzoats 2-94 aus Allylalkohol als auch die anschließende Ozonolyse verlief in exzellenten Ausbeuten (Abb. 131).

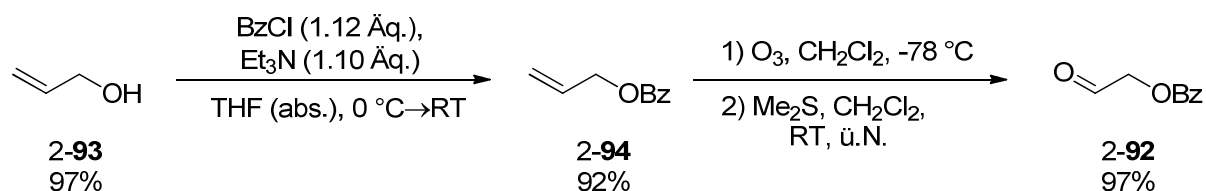


Abb. 131: Synthese des Aldehyds 2-92.

Der für die iterative Synthesestrategie von 1,3-Polyolen benötigte Baustein wurde wie in der Literatur beschrieben hergestellt. Die Ausbeuten waren dabei vergleichbar (Abb. 132).^[104]

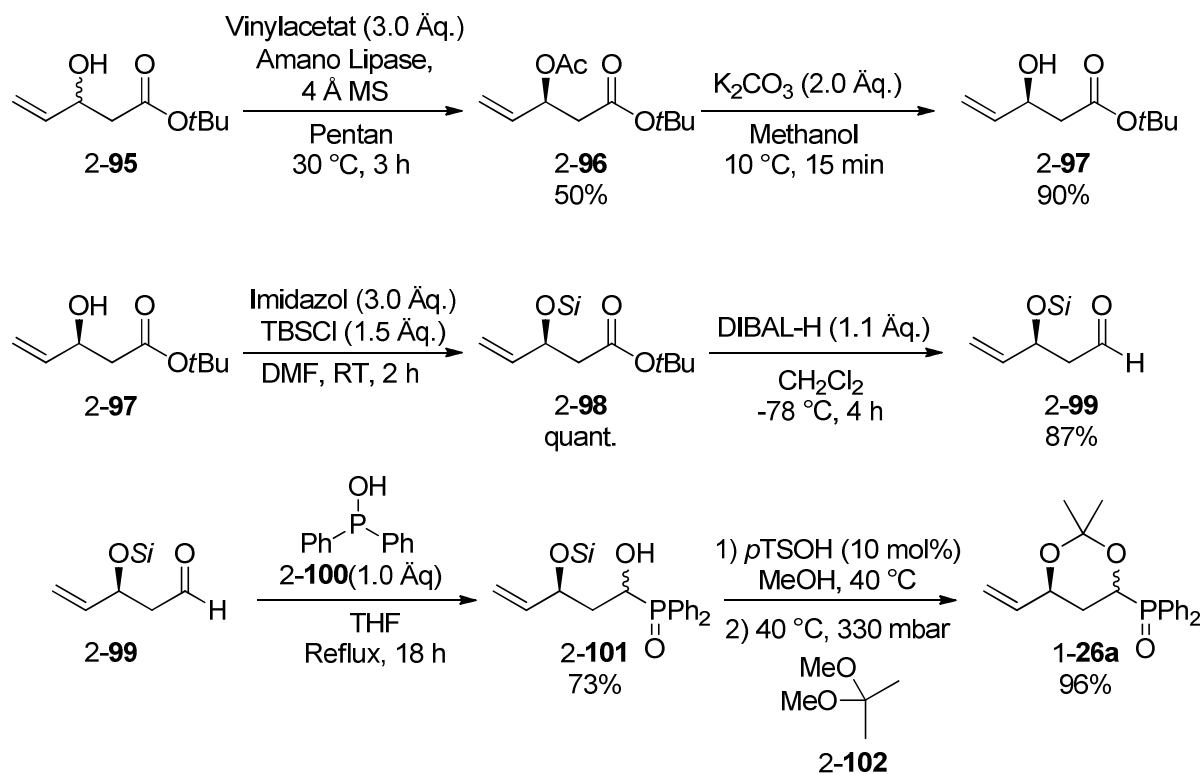


Abb. 132: Synthese des Bausteins 1-26a. (Si = TBS)

Der Aldehyd 2-92 wurde daraufhin in den ersten Schritt des Iterationszyklus eingesetzt. Die Horner-Wittig-Reaktion^[129] mit dem bekannten Baustein 1-26a verlief in moderaten Ausbeuten und das gewünschte β -Hydroxyketon konnte isoliert werden (Abb. 133).

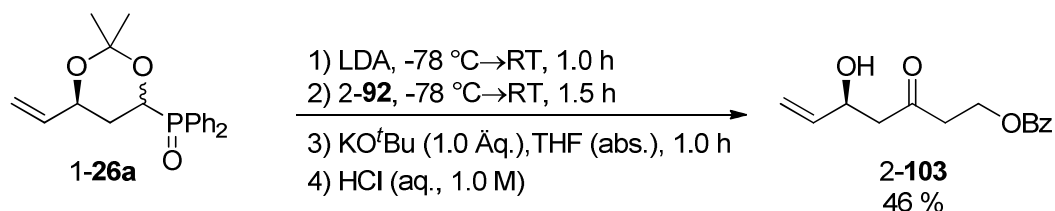


Abb. 133: Erster Schritt des Iterationszyklus mit dem Aldehyd 2-92.

Es folgten die *anti*-selektive Reduktion zum 1,3-Diol^[106] und die Acetonid-Schützung (Abb. 134). Beide Reaktionen konnten dabei mit exzellenten Ausbeuten durchgeführt werden. Bei der Reduktion wurde ausschließlich das *anti*-Diastereomer beobachtet. Nach der Methode von Rychnowsky *et al.* konnte die Stellung der Hydroxy-Gruppen zueinander bestätigt werden.^[130]

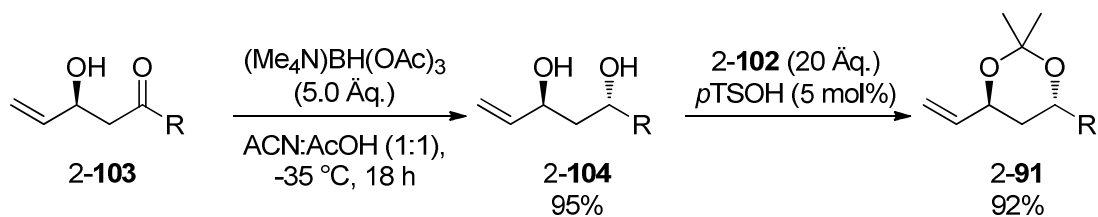


Abb. 134: Anti-Reduktion und Acetonid-Schützung. ($R = \text{C}_2\text{H}_4\text{OBz}$)

Aus zeitlichen Gründen konnte die Synthese des Fragments C nicht vervollständigt werden. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass der Iterationszyklus prinzipiell für die Herstellung geeignet ist. Nach der Ozonolyse von 2-91 fehlt zur Vervollständigung des Fragments C lediglich ein Iterationszyklus. Insgesamt würde der Syntheseweg ausgehend vom Allylalkohol 10 Schritte beinhalten. Wenn die Synthese des ersten Bausteins 1-26a mit einberechnet werden würde, wären es 15 Schritte. Die vorangegangene Route von Tobias Harschneck (29 Stufen) könnte somit um mindestens die Hälfte verkürzt werden.

2.1.2 Synthese des Fragments D

2.1.2.1 Retrosynthetische Analyse

Als letzte Schritte zur Synthese des Fragments D waren eine Schützung des primären Alkohols als Benzoat und die Umsetzung des Alkens zum Aldehyd mittels Ozonolyse geplant. Das durch diese retrosynthetischen Schritte resultierende 2-106 könnte auf einfache Weise durch Reduktion von 2-98, dessen Synthese bereits weiter oben in der Synthese des Bausteins 1-26a besprochen wurde, hergestellt werden (Abb. 135).

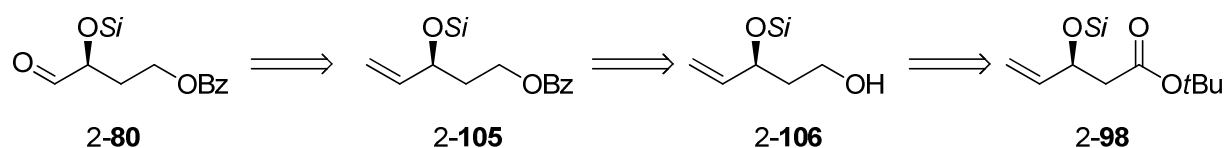


Abb. 135: Retrosynthetische Analyse des Fragments D. ($\text{Si} = \text{TBS}$)

2.1.2.2 Synthese

Die Reduktion des Esters zum primären Alkohol konnte mit DIBAL-H in guter Ausbeute durchgeführt werden (Abb. 136). Der Einsatz von Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel führte zu einer Abspaltung der Silyl-Schutzgruppe. Die anschließende Veresterung geschah erfolgreich unter Steglich-Bedingungen.^[131]

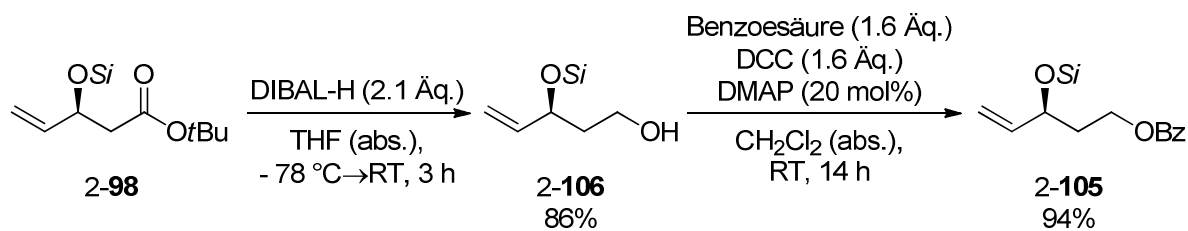


Abb. 136: Reduktion von 2-98 und anschließende Steglich-Veresterung. (Si = TBS)

Zur Vervollst\u00e4ndigung des Fragments D m\u00fcsste das Alken 2-106 in einer Ozonolyse eingesetzt werden. Die Syntheseroute w\u00fcrde 7 Stufen beinhalten und w\u00e4re damit ebenfalls k\u00fcrzer als in den Vorarbeiten (9 Stufen).

2.1.3 Synthese des Fragments E

2.1.3.1 Retrosynthetische Analyse

Zuletzt sollte die f\u00fcr die sp\u00e4tere Julia-Kociensky-Olefinierung ben\u00f6tigte Sulfoxid-Gruppe \u00fcber nucleophile Substitution eines Mesylats und darauffolgende Oxidation installiert werden. Der prim\u00e4re, mit einer PMB-Gruppe gesch\u00fctzte Alkohol sollte vor der Sch\u00fctzung \u00fcber die Reduktion des Esters und Hydrierung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung aus 2-108 erhalten werden. Der α,β -unges\u00e4ttigte Ester resultierte geplant aus dem Aldehyd 2-109 \u00fcber eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion. Dieser Aldehyd konnte \u00fcber Mesylierung und Ozonolyse auf den schon aus der Synthese des Fragments D bekannten Alkohol 2-106 zur\u00fcckgef\u00fchrt werden (Abb. 137).

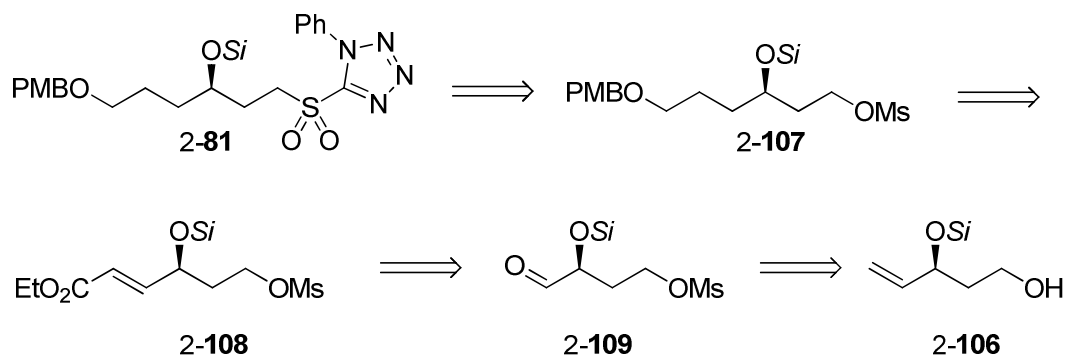


Abb. 137: Retrosynthetische Analyse des Fragments E. (Si = TBS)

2.1.3.2 Synthese

Die Installation der Mesyl-Gruppe konnte ohne Probleme in sehr guter Ausbeute mit Methansulfonylchlorid unter basischen Bedingungen durchgef\u00fchrt werden. Die Ozonolyse

Eintrag	Katalysator [mol%]	Lösungsmittel	Y [%]
1	10	EtOH	-
2	5	EtOH	44
3	5	<i>i</i> PrOH	88
4	5	THF	47
5	5	EE	26
6	5	Toluol	96

Tab. 26: Hydrierung von 2-**108**. Reaktionsbedingungen: Substrat und Katalysator unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) bei Raumtemperatur für 4 h.

2.1.3.3 Änderung der Synthesestrategie

Aufgrund der lediglich moderaten Ausbeuten in der Ozonolyse und HWE-Reaktion von 2-**110** zu 2-**108** wurde die Syntheseroute weiter verfeinert. Für die Doppelbindungsbildung sollte dabei eine Kreuzmetathese ausgehend von Methylacrylat und dem Alkohol 2-**106** genutzt werden.^[132] Die überarbeitete retrosynthetische Analyse ist in Abbildung 140 aufgezeigt. Der letzte Schritt sollte wie zuvor die Oxidation zum Sulfoxid sein. Der PMB-geschützte primäre Alkohol sollte aus dem Methyl ester über Reduktion und Schützung erhalten werden. Davor sollte der Thioether anders als in der vorhergegangenen Strategie nicht über nucleophile Substitution einer zuvor funktionalisierten Hydroxygruppe, sondern über Mitsunobu-Reaktion des freien primären Alkohols 2-**114** synthetisiert werden. Dieser geht über Hydrierung zurück auf das Alken 2-**115**, welches wiederum das Metatheseprodukt darstellt.

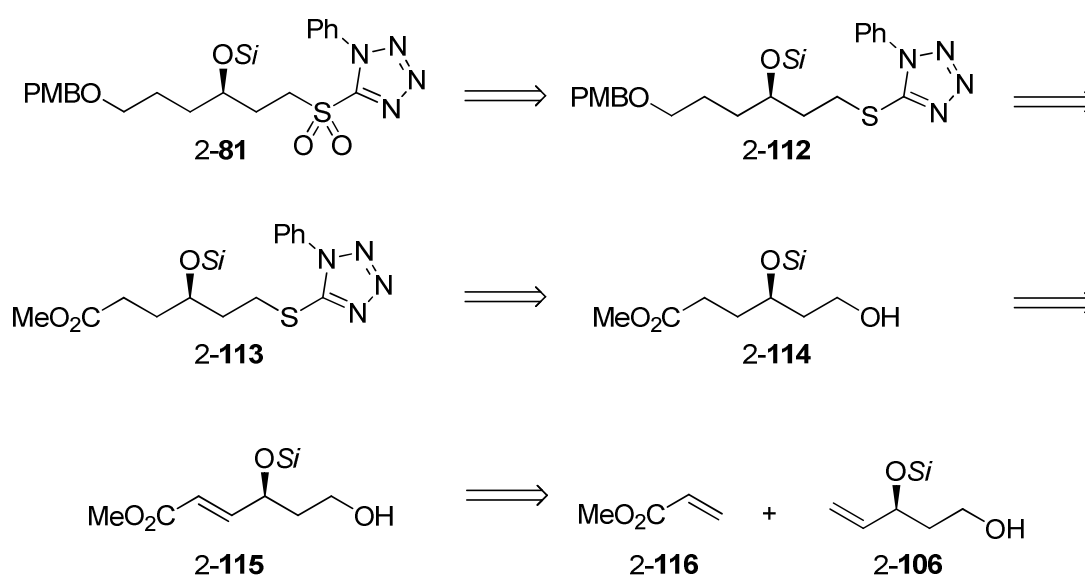


Abb. 140: Überarbeitete retrosynthetische Analyse des Fragments E. (Si = TBS)

Erste Versuche zur Kreuzmetathese zeigten, dass mit 5 mol% Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **2-117** in refluxierendem Dichlormethan das gewünschte Produkt in guter Ausbeute erhalten werden konnte (Abb. 141, Tab. 27, Eintrag 1). Im Folgenden wurde die Reaktion näher untersucht und optimiert. Da es sich jeweils um reaktive Alkene handelt, wurde das günstige Methylacrylat im zehnfachen Überschuss eingesetzt, um Homodimerisierung von **2-106** zu unterbinden.^[133]

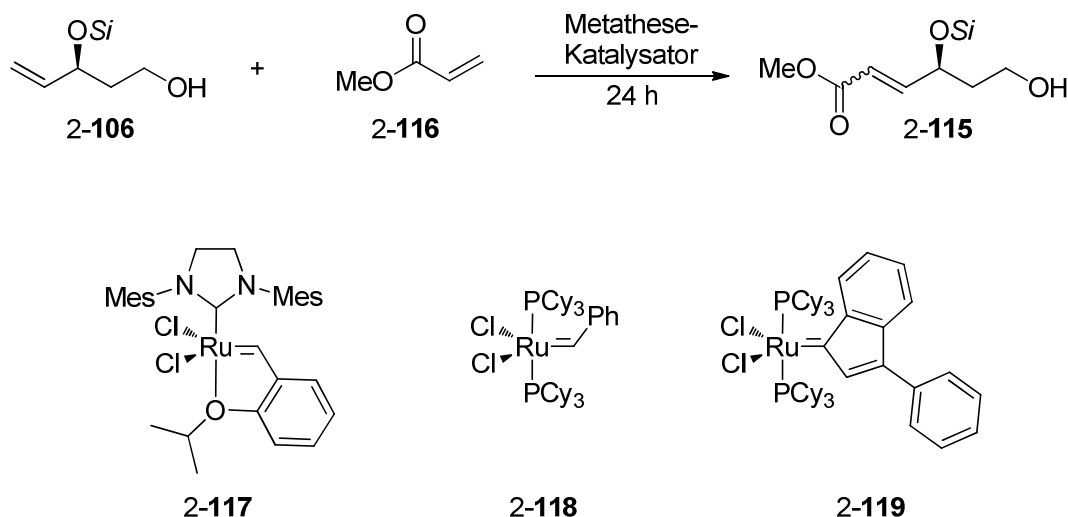


Abb. 141: Allgemeine Reaktionsbedingungen für die Metathese-Reaktion von **2-106** und **2-116**. (Si = TBS)

Es wurden ebenfalls die kostengünstigeren Katalysatoren **2-118** und **2-119** eingesetzt (Tab. 27, Eintrag 2 und 3). Allerdings konnte dabei kein Umsatz beobachtet werden. Da im ersten erfolgreichen Versuch kein vollständiger Umsatz erreicht werden konnte, wurde die Metathese bei einer erhöhten Temperatur von 75°C durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde dabei das besser geeignete Toluol eingesetzt. Das Produkt konnte allerdings nur in moderater Ausbeute isoliert werden. Im Folgenden wurden konzentriertere Bedingungen bei 45 °C untersucht, wobei neben Dichlormethan und Toluol auch eines der Edukte, Methylacrylat, als Lösungsmittel verwendet wurde (Tab. 27, Einträge 5-7). Die Ausbeuten nahmen im Vergleich zu den verdünnten Bedingungen in allen Fällen ab, wobei unter lösungsmittelfreien Bedingungen das schlechteste Resultat zu verzeichnen war. Aus diesem Grund wurde die Metathese mit einer erhöhten Menge an Lösungsmittel (0.05 M) durchgeführt (Tab. 27, Eintrag 8). Tatsächlich konnte auf diesem Weg das gewünschte Produkt in sehr guter Ausbeute erhalten werden. Ferner konnte bei dieser Konzentration die Katalysatorbeladung halbiert werden, wobei weiterhin eine synthetisch brauchbare

Ausbeute erreicht werden konnte. Die Stereoselektivität blieb in allen Fällen vergleichbar. Da die Konfiguration der Doppelbindung allerdings in der darauffolgenden Hydrierung keinen Einfluss hat, war das erhaltene Verhältnis unerheblich.

Eintrag	Kat	Kat-Bel.	LM	c [M]	T [°C]	Y [%]	E:Z
1	117	5.0 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.1	45	72	43:7
2	118	5.0 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.1	45	-	-
3	119	5.0 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.1	45	-	-
4	117	5.0 mol%	Toluol	0.1	75	43	46:4
5	117	5.0 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.3	45	61	44:6
6	117	5.0 mol%	Toluol	0.3	45	30	45:5
7	117	5.0 mol%	-	0.3	45	23	46:4
8	117	5.0 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.05	45	87	44:6
9	117	2.5 mol%	CH ₂ Cl ₂	0.05	45	76	44:6

Tab. 27: Optimierungstabelle zur Kreuzmetathese von 2-106 und 2-116.

Die anschließende Hydrierung wurde unter denselben Bedingungen wie in der vorhergegangenen Synthesestrategie durchgeführt (Abb. 142). Nach 4 h bei Raumtemperatur konnte das gewünschte Produkt in sehr guter Ausbeute erhalten werden.

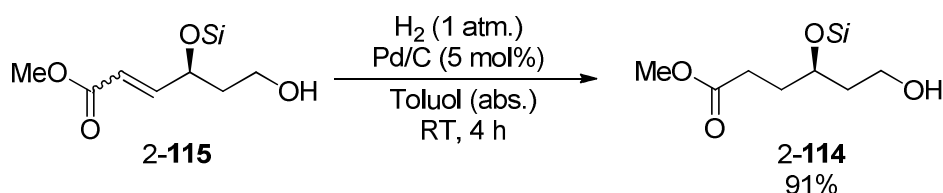


Abb. 142: Hydrierung von 2-115. (Si = TBS)

Die nachfolgende Mitsunobu-Reaktion gelang in ausgezeichneter Ausbeute (Abb. 143). Dazu wurde der Alkohol in THF 4 h bei 0 °C mit 1-Phenyl-1H-tetrazol-5-thiol, Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurediisopropylester umgesetzt

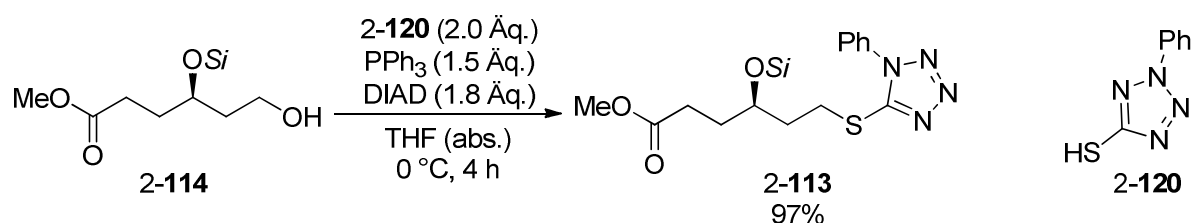


Abb. 143: Mitsunobu-Reaktion von 2-114. (Si = TBS)

Es folgten die Reduktion des Esters und die PMB-Schützung des auf diese Weise entstandenen primären Alkohols. Erste Versuche mit DIBAL-H als Reduktionsmittel zeigten nur eine unbefriedigende Ausbeute von 32% (Abb. 144, Tab. 28, Eintrag 1). Einerseits wurde noch Startmaterial und der als Zwischenprodukt entstandenen Aldehyd zurückerhalten. Andererseits konnte schon bei einem geringen Überschuss an Reduktionsmittel sowie einer sehr tiefen Temperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ein nicht identifizierbares Nebenprodukt beobachtet werden, welches in signifikanter Menge entstanden ist. Aus diesem Grund wurde der Fokus auf Lithiumborhydrid als Reduktionsmittel gelenkt.^[134] Dieses ist in bestimmten Lösungsmitteln in der Lage, Ester zum entsprechenden Alkohol umzusetzen. Und tatsächlich konnte mit 2.0 Äquivalenten Reduktionsmittel das Produkt in moderater Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2). Da noch Edukt zurückerhalten wurde, konnte das Ergebnis mit einem Überschuss an Reduktionsmittel und einer leichten Erhöhung der Temperatur weiter verbessert werden. Mit 3.0 Äquivalenten Lithiumborhydrid bei Raumtemperatur wurde das Produkt in 80% erhalten.

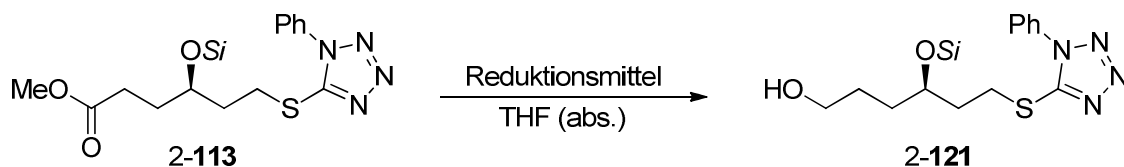


Abb. 144: Reduktion von 2-**113**. (Si = TBS)

Eintrag	Red.-Mittel	Äq.	T [°C]	t [h]	Y [%]
1	DIBAL-H	2.2	-78	3	32
2	LiBH ₄	2.0	0→10	19	45
3	LiBH ₄	3.0	0→RT	16	80

Tab. 28: Optimierungstabelle zur Reduktion von 2-**113**.

Für die Einführung der PMB-Schutzgruppe wurde 2-**121** zunächst in einer Willamsonschen Ethersynthese *para*-Methoxybenzylchlorid mit Natriumhydrid als starke Base eingesetzt. Das gewünschte Produkt konnte allerdings nicht beobachtet werden. Erfolgreich hingegen war der Einsatz des aus dem *para*-Methoxybenzylalkohol frisch hergestellten Trichloracetimidats (Abb. 145). Nach 26 h bei Raumtemperatur und mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat in substöchiometrischer Menge konnte das geschützte Produkt in 80% gewonnen werden.

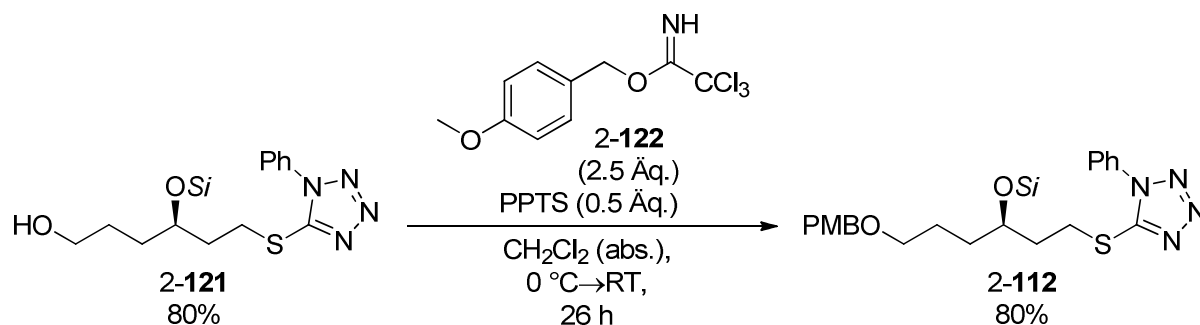


Abb. 145: PMB-Sch\u00fctzung von 2-121. (Si = TBS)

Die letzte Stufe der Fragmentsynthese, die Oxidation zum Sulfoxid, konnte aus zeitlichen Gr\u00fcnden nicht durchgef\u00fchrt werden. Da diese allerdings schon in der Vorarbeit von Tobias Harschneck durchgef\u00fchrt wurde, kann postuliert werden, dass die in der vorliegenden Arbeit entwickelte Syntheseroute erfolgreich zu Fragment E f\u00fchrt. Sie erstreckt sich \u00fcber 11 lineare Stufen, wobei jede Reaktion das jeweilige Produkt in mindestens 80% Ausbeute liefert. Der beschriebene Syntheseweg ist somit mindestens mit den Vorarbeiten vergleichbar.

2.2 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden die Studien zur Synthese der Fragmente C, D und E des zur Klasse der Polyketiden geh\u00f6renden Naturstoffs Tetrafibrin vorgestellt. Ziel war es, die Syntheserouten aus Vorarbeiten zu verk\u00fcrzen. Die asymmetrische Einf\u00fchrung aller Hydroxygruppen beruhte dabei direkt auf die etablierte Methode der enzymatischen Racematspaltung \u00fcber Veresterung oder indirekt \u00fcber diastereoselektive Reduktion eines Ketons. Die Praktikabilit\u00e4t der finalen Strategie zur Zusammenf\u00fcgung der einzelnen Fragmente wurde schon von Tobias Harschneck bewiesen. Eine sinnvolle Syntheseroute f\u00fcr das Fragment A wurde ebenfalls in seiner Dissertation vorgestellt.

Die Herstellung von Fragment C belief sich in Vorarbeiten auf 29 Stufen und beruhte dabei haupts\u00e4chlich auf der ersten von Kirsch *et al.* ver\u00f6ffentlichen Strategie zur Synthese von Polyolen. In der Zwischenzeit wurde dieser Iterationszyklus allerdings durch die Einf\u00fchrung des Bausteins 1-26a verfeinert. Dahingehend sollte die Syntheseroute f\u00fcr das Fragment C ebenfalls verk\u00fcrzt werden. Der Schl\u00fcsselschritt war dabei eine Horner-Wittig-Reaktion zwischen dem Aldehyd 2-92 und dem Baustein. Es wurde gezeigt, dass das gew\u00fcnschte Produkt in moderater Ausbeute erhalten werden kann. Die nachfolgende diastereoselektive Reduktion sowie die Sch\u00fctzung des Diols konnten in sehr guten Ausbeuten durchgef\u00fchrt

werden. Es wurde somit veranschaulicht, dass der synthetisch wertvollere und kürzere Iterationszyklus mit dem Baustein 1-**26a** für die Herstellung des Fragments C genutzt werden kann. Dabei wurde innerhalb von 3 Schritten die Tetraol-Einheit zur Hälfte aufgebaut. Nach Ozonolyse des Alkens fehlt zur Vervollständigung des Fragments lediglich ein weiterer Iterationszyklus, wobei die Syntheseroute im Vergleich zu Vorarbeiten halbiert werden könnte.

Die Synthese des kürzesten Fragments D geschah faktisch über Reduktion des Esters 2-**98** und nachfolgender Steglich-Veresterung. Die abschließende Ozonolyse wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt, sollte allerdings ohne Probleme durchzuführen sein.

Der neu etablierte Syntheseweg von Fragment E beläuft sich auf 11 Stufen. Der Schlüsselschritt, die Metathese von Alkohol 2-**106** mit Methylacrylat, wurde näher untersucht und optimiert. Die entstandene Doppelbindung wurde anschließend unter synthetisch simplen Bedingungen hydriert und die für die spätere Julia-Kociensky-Olefinierung Sulfid-Gruppe über Mitsunobu-Reaktion eingeführt. Die Reduktion des Methylesters konnte mit Lithiumborhydrid in THF und die PMB-Schützung mit dem entsprechenden Trichloracetimidat jeweils in guter Ausbeute durchgeführt werden. Die abschließende Oxidation zum Sulfoxid am identischen System ist aus vorhergehenden Arbeiten bereits bekannt. Somit kann die Syntheseroute als bestätigt betrachtet werden.

Neben den abschließenden Untersuchungen an den hier bearbeiteten Naturstofffragmenten muss für die erfolgreiche Synthese von Tetrafibrin die bereits aufgestellte Route von Fragment A validiert und ein neuer, verbesserter Weg zur Herstellung von Fragment B entwickelt werden. Die finale Verknüpfung der Fragmente wurde bereits in der Arbeitsgruppe um Kirsch erfolgreich durchgeführt und sollte daher reproduzierbar sein.

III Experimenteller Teil

1 Allgemeines zur präparativen Arbeit

Für die Handhabung luft- und feuchtigkeitsempfindlicher Reagenzien wurden Schlenk-techniken mit Argon als Schutzgas eingesetzt. Reaktionen unter Wärmeeinwirkung wurden mit Hilfe von beheizbaren Ölbädern mit Magnetrührer durchgeführt. Falls nicht anders angegeben, wurde dabei mit einem Dimrothkühler gekühlt. Reaktionen wurden mit einem Wasser/Eis-Gemisch auf 0 °C heruntergekühlt, tiefere Temperaturen wurden mit einem Kryostat oder Aceton/Trockeneis-Gemischen erreicht. Reaktionsverläufe wurden mit Dünnschichtchromatographie (DC) auf Merck Silica-Glasplatten (Fluoreszenzindikator F₂₅₄) überprüft. Die Visualisierung der Substanzen erfolgte durch Einstrahlen von UV-Licht und durch Anfärben mit Ninhydrin, Kaliumpermanganat oder Cer(IV)-sulfat/Ammoniummolybdat und anschließendem Erhitzen mit einer Heißluftpistole. Für säulenchromatographische Aufreinigungen wurde Kieselgel der Firma Merck verwendet (Kieselgel 60, 0.063 – 0.2 nm). Das zu trennende Gemisch wurde, wenn nicht anders angegeben, vor dem Auftragen im Laufmittel, Toluol oder Dichlormethan gelöst. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde die Probe weiter im Hochvakuum getrocknet. Ethylacetat (EE) und Petrolether (PE) für Säulenchromatographien wurden destilliert. Lösungsmittel für den Einsatz in feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden kommerziell erworben oder über eine Anlage nach Grubbs *et al.* getrocknet^[135] (Firma *M. Braun* GmbH; Modell MB-SPS-800):

- Dichlormethan: VWR HiPerSolv CHROMANORM, p.a., 99.8%, <0.05% H₂O.
- Diethylether: Merck Emsure®, p.a., 99.7%, <0.03% H₂O; Säule 1 × MB-KOL-A, 1 × MB-KOL-M Typ 2.
- Acetonitril: VWR HiPerSolv CHROMANORM, p.a., 99.9%, <0.02 H₂O

Folgende wasserfreie Lösungsmittel wurden kommerziell erworben:

- Dimethylsulfoxid: Sigma-Aldrich, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- Methanol: Acros Organics, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O.
- *N,N*-Dimethylformamid: Sigma-Aldrich, puriss., 99.5% über Molekularsieb, < 0.01% H₂O.
- Toluol: Acros Organics, Extra Dry, 99.8% über Molekularsieb, < 0.005% H₂O

THF wurde über Kalium unter Argon-Atmosphäre getrocknet. Reagenzien wurden von den Firmen Sigma-Aldrich, Acros, Fluka und Alfa Aesar bezogen oder standen aus

Institutsbeständen zur Verfügung und wurden in der Regel ohne vorherige Reinigung eingesetzt.

2 Analytik

^1H -NMR-Spektren wurden an einem AV 400 (400 MHz) oder AV 600 (600 MHz) der Firma Bruker bei 300 K gemessen. Chemische Verschiebungen werden in ppm-Einheiten relativ zu Tetramethylsilan ($\delta = 0$ ppm) angegeben und sind bezogen auf das entsprechende Restprotonensignal des verwendeten Lösungsmittels.^[136] Die Signale werden mit den Multiplizitäten s (Singulett), d (Dublett), m (Multipllett), dd (Dublett von Dubletts) und t (Triplet) mit Angabe der Kopplungskonstante J in Hz und der Integration angegeben. ^{13}C -NMR-Spektren wurden an einem AV 400 (101 MHz) oder AV 600 (151 MHz) der Firma Bruker gemessen. $J(\text{C-F})$ -Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben. IR-Spektren wurden mit einem ALPHA Spektrometer von Bruker direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) aufgenommen und mit der Software OPUS 7 ausgewertet. Für die Massenspektren (MS bzw. HRMS) wurden Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder Elektrospray-Ionisation (ESI) oder verwendet. Für EI-Messungen kam entweder ein MAT 8200 Gerät der Firma Finnigan, ein Massenselektiver Detektor MSD 5975C der Firma Agilent Technologies oder ein Gerät der Firma Agilent Technologies der 1260 Infinity Serie mit Agilent Technologie 6120 Quadropole LC/MS zum Einsatz. Für ESI-Messungen wurde entweder ein LTQ Orbitrap XL gerät von Thermo Scientific, ein LCQ classiv Gerät der Firma Finnigan oder ein Bruker micrOTOF mit Flüssigkeitschromatograph Agilent 1100 Series benutzt. Darüber hinaus wurde eine GC-MS-Kopplung der Firma Agilent Technologies [GC-System: Agilent Technologies 7890 A mit einer HP-5MS Säule (30 m \times 250 μ m \times 0.25 μ m), Trägergas Helium; Massendetektion: Agilent Technologies 5975C mit Triple-Axis Detector; Autosampler: Agilent Technologies 5975 C] eingesetzt. Die gefundenen Massenzahlen werden mit den relativen Intensitäten prozentual zum Basispeak angegeben. Es werden die Molekularpeaks (M^+), sowie die Basispeaks und ggf. weitere wichtige Fragmentierungen angegeben. Chirale HPLC-Messungen wurden an einer Hewlett-Packard 1100-Station durchgeführt. Als Säule dienten: Chiralcel OD, Chiralcel OJ und Chiralpak IA jeweils mit dem Laufmittelgemisch Ethanol/Heptan oder Isopropanol/Heptan.

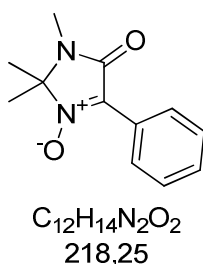
3 Spezielle Arbeitsvorschriften

3.1 Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV I) für die Direktarylierung der Nitrone^[58]

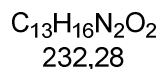
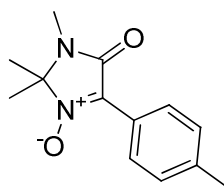
In einem ausgeheizten Rundkolben wurden das Edukt, Kaliumcarbonat (2.0 Äq.) und Triorthotolylphosphin (Triphenylphosphin, wenn Brombenzol als Arylbromid eingesetzt wurde) (0.15 Äq.) in Toluol (0.1 molare Lösung, abs.) gelöst und das entsprechende Arylbromid (1.0 Äq.) hinzugefügt. Zuletzt wurde Palladiumacetat (0.05 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben. Es wurde bis zum möglichst vollständigen Umsatz refluxiert, d.h. in den meisten Fällen über Nacht.(DC-Kontrolle) Das Gemisch wurde über Celite abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Aufreinigung des Produktgemisches erfolgte über Säulenchromatographie. Das Laufmittelgemisch ist für den Einzelfall angegeben.

1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-phenyl-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12a)



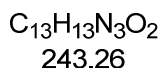
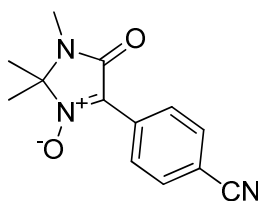
747 mg (3.42 mmol, 97%) eines gelblichen Feststoffes konnten isoliert werden.(PE:EE = 8:2→1:1)

R_f(EE): 0.49 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.79 – 8.75 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.65 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 161.9, 130.9, 129.7, 128.3, 127.6, 126.2, 86.9, 25.5, 24.3 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3064, 2988, 2936, 1697, 1553, 1488, 1424, 1401, 1382, 1356, 1304, 1288, 1218, 1200, 1153, 1117, 1075, 1022, 999, 952, 929, 898, 824, 777, 740, 690, 666, 649, 605, 552, 520, 454, 420. **LRMS (EI):** m/z (%) 218 (8) [M⁺], 202 (1) [(M-O)⁺], 187 (1) [(M-O)⁺-CH₃], 119 (12), 104 (9), 89 (10), 71 (20), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 219.1131 [219.1128 berechnet für C₁₂H₁₅N₂O₂⁺ (M+H⁺)].

1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-(*p*-tolyl)-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-oxid (2-12b)

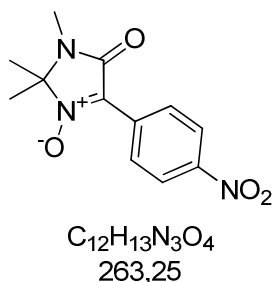
192 mg (0.83 mmol, 59%) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden. (PE:EE = 7:3)

R_f (EE): 0.46 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.75 – 8.69 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.68 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.1, 141.5, 129.8, 129.1, 127.6, 123.6, 86.7, 25.5, 24.3, 21.9 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3080, 3052, 2995, 2937, 1703, 1612, 1553, 1506, 1433, 1397, 1357, 1320, 1305, 1287, 1266, 1212, 1188, 1155, 1116, 1021, 959, 901, 844, 819, 733, 702, 662, 639, 617, 570, 554, 522, 491, 460, 419. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 232 (100) [M⁺], 201 (15) [(M-O)⁺-CH₃], 133 (48), 103 (22), 73 (23), 56 (73). **HRMS (ESI):** *m/z* 255.1104 [255.1104 berechnet für C₁₃H₁₆N₂O₂Na⁺ (M+Na⁺)].

4-(4-Cyanophenyl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-oxid (2-12c)

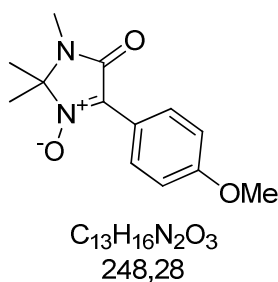
343 mg (1.41 mmol, 94%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden. (CH:EE = 7:3 → 1:1)

R_f (EE): 0.39 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.98 – 8.91 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.69 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 161.3, 132.0, 130.2, 128.3, 127.6, 118.5, 113.8, 87.9, 25.6, 24.3 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3086 (w), 3065 (w), 3048 (w), 2996 (w), 2940 (w), 2229 (m), 1694 (vs), 1606 (w), 1547 (s), 1502 (m), 1438 (m), 1416 (m), 1398 (s), 1385 (s), 1364 (vs), 1306 (s), 1220 (m), 1201 (m), 1188 (m), 1152 (w), 1117 (w), 1020 (w), 997 (w), 952 (w), 900 (s), 855 (w), 732 (w), 668 (m), 643 (w), 614 (w), 556 (s), 527 (w), 451 (w), 417 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 243 (18) [M⁺], 228 (2) [(M-CH₃)⁺], 213 (4), 144 (5), 114 (6), 71 (25), 56 (100). **HRMS ESI:** *m/z* 266.0898 [266.0900 berechnet für C₁₃H₁₃N₃O₂Na⁺ (M+Na⁺)].

1,2,2-Trimethyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12d)

377 mg (1.43 mmol, 95%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.(PE:EE = 7:3)

R_f (EE): 0.39 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 9.07 – 9.01 (m, 2H), 8.31 – 8.25 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.71 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 161.3, 148.3, 132.0, 128.2, 123.4, 88.1, 25.7, 24.4 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3107 (w), 3090 (w), 3054 (w), 2986 (w), 2939 (w), 1695 (s), 1595 (m), 1547 (m), 1514 (s), 1484 (s), 1461 (m), 1433 (m), 1412 (w), 1393 (m), 1381 (m), 1360 (s), 1342 (vs), 1327 (s), 1314 (s), 1296 (s), 1222 (m), 1201 (m), 1183 (m), 1154 (w), 1122 (m), 1104 (m), 1024 (m), 1013 (m), 953 (w), 902 (w), 864 (m), 832 (s), 818 (m), 767 (m), 737 (m), 688 (s), 667 (w), 556 (m), 517 (w), 456 (w), 415 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 263 (19) [M⁺], 248 (2) [(M- CH₃)⁺], 233 (5), 164 (5), 134 (5), 88 (8), 71 (24), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 286.0798 [286.0798 berechnet für C₁₂H₁₃N₃O₄Na⁺ (M+Na⁺)].

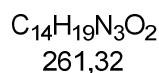
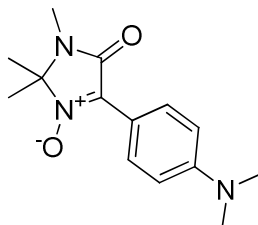
4-(4-Methoxyphenyl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12e)

250 mg (1.01 mmol, 84%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.(PE:EE = 8:2→2:3)

R_f (PE:EE = 1:1): 0.20 [UV]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.87 – 8.82 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.66 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.1, 161.4, 129.9, 129.5, 119.1, 113.7, 25.5, 24.2 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3078 (w), 3002 (w), 2929 (w), 2854 (w), 2562 (w), 1696 (m), 1604 (m), 1557 (m), 1504 (m), 1442 (m), 1399 (m), 1381 (m), 1358 (s), 1317 (s), 1295 (s), 1259 (m), 1212 (s), 1177 (m), 1158 (m), 1117 (m), 1108 (m), 1023 (s), 955 (m), 904 (m), 836 (s), 809 (m), 776 (w), 733 (w), 689 (w), 659 (m), 634 (w), 579 (m), 556 (s), 531 (m), 470 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 248 (52) [M⁺], 233 (2) [(M-CH₃)⁺], 217 (5)

$[(M-CH_3-O)^+]$, 203 (5), 149 (51), 147 (58), 134 (12), 119 (48), 106 (8), 71 (25), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 271.1052 [271.1053 berechnet für $C_{13}H_{16}N_2O_3Na^+$ ($M+Na^+$)].

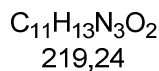
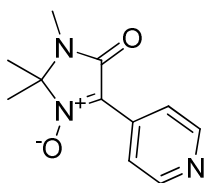
4-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12f)



476 mg (1.82 mmol, 73%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden. (PE:EE = 1:1→0:1)

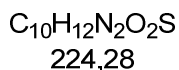
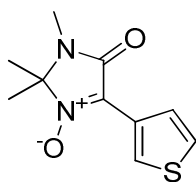
R_f (EE): 0.38 [UV, Ninhydrin, $KMnO_4$]. **¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.86 – 8.81 (m, 2H), 6.75 – 6.71 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 1.66 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ = 162.5, 151.7, 129.8, 129.1, 114.3, 111.1, 85.7, 40.1, 25.4, 24.2 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm^{-1}] = 3090 (w), 2986 (w), 2934 (w), 2812 (w), 1694 (vs), 1601 (vs), 1559 (m), 1517 (s), 1444 (m), 1423 (s), 1398 (m), 1350 (vs), 1324 (s), 1294 (vs), 1214 (vs), 1202 (s), 1154 (s), 1111(s), 1066 (w), 1023 (w), 944 (m), 902 (w), 823 (m), 734 (w), 652 (w), 634 (w), 566 (w), 553 (m), 532 (m), 410 (m). **LRMS (EI):** m/z (%) 261 (9) [M^+], 245 (7) [$(M-O)^+$], 230 (14) [$((M-O)^+-CH_3)$], 207 (11), 162 (28), 145 (15), 132 (34), 115 (11), 90 (11), 73 (17), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 262.1542 [262.1550 berechnet für $C_{14}H_{20}N_3O_2^+$ ($M+H^+$)].

1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-(pyridin-4-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12g)



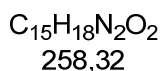
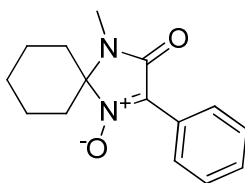
517 mg (2.36 mmol, 96%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden. (PE:EE = 1:1→0:1)

R_f (EE): 0.19 [UV, $KMnO_4$]. **¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ = 8.82 – 8.67 (m, 2H), 8.37 – 8.15 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.50 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** δ = 161.7, 160.4, 150.5, 137.7, 122.1, 84.2, 25.8, 24.5 ppm. **LRMS (EI):** m/z (%) 219 (41) [M^+], 204 (2) [$(M-CH_3)^+$], 189 (3), 120 (8), 105 (4), 71 (21), 63 (8) 56 (100).

1,2,2-Trimethyl-5-oxo-4-(thiophen-3-yl)-2,5-dihydro-1H-imidazol-3-oxid (2-12h)

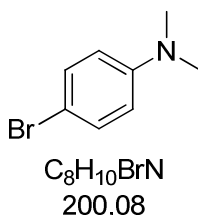
210 mg (0.94 mmol, 47%) eines gelben Feststoffes konnten isoliert werden. (PE:EE = 1:1→1:4)

R_f (EE): 0.47 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 9.03 (dd, *J* = 3.1, 1.1 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.2, 3.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.68 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ = 161.5, 129.3, 128.0, 126.5, 126.2, 125.3, 86.8, 25.5, 24.2 ppm. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 224 (4) [M⁺], 208 (1) [(M-O)⁺], 193 (2) [(M-O)⁺-CH₃], 123 (5), 110 (4), 95 (5), 71 (17), 56 (100).

4-Methyl-3-oxo-2-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-1-en-1-oxid (2-12i)

Ausbeute: 278 mg (1.07 mmol, 90%) eines gelblichen Feststoffs. (PE:EE = 4:1→1:1)

R_f (PE:EE = 1:1): 0.44 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.79 – 8.73 (m, 2H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.18 – 2.09 (m, 2H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.59 – 1.56 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.5, 130.7, 129.6, 128.3, 127.6, 126.3, 87.1, 34.0, 26.6, 23.9, 21.7 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3076 (w), 2931 (m), 2857 (w), 1696 (vs), 1548 (s), 1488 (m), 1422 (s), 1404 (s), 1376 (s), 1356 (s), 1342 (s), 1313 (s), 1288 (m), 1255 (w), 1239 (w), 1219 (m), 1186 (w), 1146 (w), 1082 (w), 1031 (m), 1007 (m), 940 (w), 931 (m), 910 (m), 860 (w), 797 (w), 777 (s), 738 (m), 691 (s), 666 (w), 651 (w), 639 (w), 613 (w), 593 (w), 558 (m), 513 (m), 431 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 258 (22) [M⁺], 241 (61), 226 (2), 213 (12), 199 (37), 187 (25), 110 (51), 96 (10), 81 (21), 68 (100), 55 (65). **HRMS (ESI):** *m/z* 281.1261 [281.1260 berechnet für C₁₅H₁₈N₂O₂Na⁺ (M+Na⁺)].

4-Brom-*N,N*-dimethylanilin^[137]

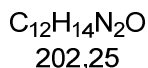
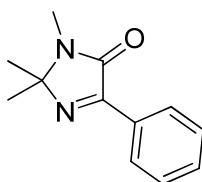
4-Bromanilin (828 mg, 4.67 mmol) wurde in Eisessig (25 ml) vorgelegt und nacheinander Paraformaldehyd (1.476 g, 46.70 mmol, 10.0 Äq.) und Natriumcyanoborhydrid (1.545 g, 23.35 mmol, 5.0 Äq.) hinzugefügt, wobei eine starke Gasentwicklung zu beobachten war. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde es in ein Gefäß mit Eiswasser (ca. 50 ml) und NaOH-Plättchen (ca. 20 g) überführt und die Wärmeentwicklung durch die Zugabe von weiterem Eis unterbunden. Die wässrige Phase hatte zuletzt ein Volumen von ca. 150 ml und einen pH-Wert von ca. 14. Es wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→PE:EE = 4:1) 788 mg (3.94 mmol, 84%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.60 [UV, KMnO₄] **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.33 – 7.28 (m, 2H), 6.62 – 6.56 (m, 2H), 2.92 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 149.5, 131.7, 114.1, 108.5, 40.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[138]

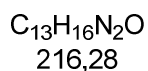
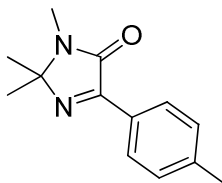
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV II) für die Reduktion der Nitrone mit Natriumborhydrid

In einen ausgeheizten Rundkolben wurde das Edukt in Ethanol (abs., 0.04 molare Lösung) gelöst und Natriumborhydrid (3.0 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei der entsprechenden Temperatur (in den meisten Fällen Raumtemperatur) bis zu einem zufriedenstellenden Umsatz gerührt. Es wurde mit Ethylacetat und gesättigter Natriumchlorid-Lösung (wässrig) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung der Produktmischung erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→EE)

1,2,2-Trimethyl-4-phenyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-13a)

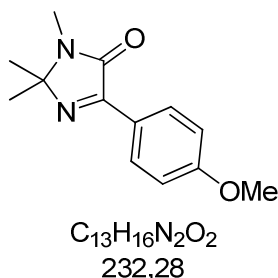
411.0 mg (2.03 mmol, 66%) eines weißen Feststoffes konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.46 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.47 – 8.44 (m, 1H), 7.54 – 7.51 (m, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 1.52 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 162.4, 161.3, 131.5, 130.8, 128.4, 128.4, 83.2, 25.6, 24.5 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3068 (w), 2980 (w), 2931 (w), 1696 (vs), 1604 (s), 1572 (m), 1494 (m), 1449 (m), 1421 (m), 1396 (m), 1380 (m), 1363 (m), 1325 (s), 1305 (s), 1272 (m), 1196 (m), 1182 (m), 1154 (m), 1100 (w), 1073 (w), 1029 (w), 997 (w), 965 (w), 916 (w), 806 (m), 751 (m), 693 (m), 657 (s), 631 (m), 616 (m), 580 (m), 557 (s), 535 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 202 (4) [M⁺], 187 (11) [(M-CH₃)⁺], 145 (5) [(M-CH₃)⁺-C₃H₆], 104 (21), 77 (8), 71 (26), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 203.1178 [203.1179 berechnet für C₁₂H₁₅N₂O⁺ (M+H⁺)].

1,2,2-Trimethyl-4-(*p*-tolyl)-1H-imidazol-5(2H)-on (2-13b)

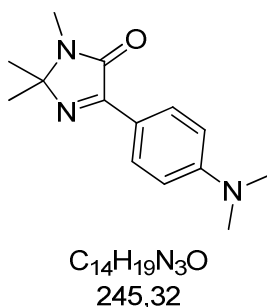
96 mg (0.44 mmol, 54%) eines farblosen Feststoffes konnten isoliert werden.

R_f (CH:EE = 1:1): 0.34 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.36 – 8.30 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.7, 161.2, 142.0, 129.3, 128.4, 128.2, 83.1, 25.7, 24.6, 21.7 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 2980, 2931, 1694, 1612, 1601, 1565, 1513, 1455, 1422, 1396, 1380, 1363, 1343, 1321, 1303, 1274, 1192, 1182, 1155, 1100, 1039, 1023, 1001, 964, 917, 832, 784, 715, 641, 625, 600, 556, 535. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 216 (44) [M⁺], 201 (67) [(M-CH₃)⁺], 159 (14), 118 (30), 71 (36), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 239.1154 [239.1155 berechnet für C₁₃H₁₆N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-(4-Methoxyphenyl)-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-13e)

49 mg (0.21 mmol, 63%) eines weißen Feststoffes konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.31 [UV]. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.45 – 8.40 (m, 2H), 6.98 – 6.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.47 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.8, 162.4, 160.5, 130.3, 123.7, 114.0, 83.0, 55.5, 25.7, 24.7 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3077 (w), 2978 (w), 2931 (w), 2839 (w), 1693 (vs), 1605 (s), 1569 (m), 1510 (s), 1458 (m), 1442 (m), 1417 (s), 1397 (s), 1380 (m), 1363 (m), 1324 (s), 1304 (s), 1250 (vs), 1173 (vs), 1157 (m), 1100 (m), 1029 (s), 998 (m), 965 (m), 918 (m), 842 (m), 791 (s), 776 (w), 641 (w), 621 (m), 603 (w), 557 (m), 544 (s), 485 (m). **LRMS (EI):** m/z (%) 232 (14) [M⁺], 217 (27) [(M-CH₃)⁺], 134 (10), 71 (16), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 233.1285 [233.1285 berechnet für C₁₃H₁₇N₂O₂⁺ (M+H⁺)].

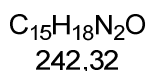
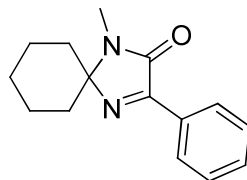
4-(4-(Dimethylamino)phenyl)-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-13f)

100 mg (0.41 mmol, 51%) eines gelblichen Feststoffes konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.55 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 8.40 – 8.35 (m, 2H), 6.74 – 6.68 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 3.00 (s, 3H), 1.46 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 163.4, 160.3, 152.6, 129.9, 118.8, 111.5, 82.7, 77.4, 40.2, 25.6, 24.9 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3511 (w), 3080 (w), 2977 (m), 2928 (s), 2809 (m), 1688 (vs), 1606 (vs), 1588 (vs), 1521 (vs), 1476 (s), 1446 (s), 1421 (vs), 1397 (vs), 1360 (vs), 1328 (vs), 1302 (vs), 1272 (s), 1230 (s), 1191 (vs), 1156 (m), 1127 (vs), 1098 (vs), 1064 (s), 1011 (m), 997 (m), 944 (vs), 918 (s), 827 (vs), 791 (s), 742 (w), 726 (w), 641 (s), 622 (m), 594 (s), 555 (vs), 539 (s), 483 (w). **LRMS (EI):** m/z (%) 245

(4) $[M^+]$, 230 (9) $[(M-CH_3)^+]$, 146 (7), 145 (8), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 246.1595 [246.1601 berechnet für $C_{14}H_{20}N_3O_1^+$ ($M+H^+$)].

1-Methyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (2-13g)



132.9 mg (0.55 mmol, 71%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.53 [UV]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.49 – 8.43 (m, 2H), 7.52 – 7.41 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 1.99 – 1.88 (m, 3H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.6, 161.2, 131.5, 131.3, 128.5, 128.5, 85.2, 35.1, 25.8, 25.5, 23.2 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3067 (w), 2932 (m), 2857 (w), 1693 (vs), 1603 (m), 1573 (w), 1493 (m), 1447 (m), 1420 (m), 1401 (m), 1356 (w), 1323 (m), 1303 (m), 1283 (w), 1253 (w), 1211 (w), 1179 (w), 1160 (w), 1143 (w), 1102 (w), 1073 (m), 1029 (w), 994 (w), 957 (m), 935 (w), 907 (w), 853 (w), 806 (w), 781 (m), 751 (m), 711 (w), 693 (s), 651 (w), 567 (m), 548 (s), 536 (m), 514 (w). **LRMS (EI):** m/z (%) 242 (100) $[M^+]$, 227 (7) $[(M-CH_3)^+]$, 213 (12), 199 (21), 187 (50), 104 (30), 82 (18), 68 (90), 55 (86). **HRMS (ESI):** m/z 265.1311 [265.1311 berechnet für $C_{15}H_{18}N_2ONa^+$ ($M+Na^+$)].

4-(1,2,2-Trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl)benzotrifluorid (2-13c)

Die Reduktion von 4-(4-Cyanophenyl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1H-imidazol 3-oxid mit Natriumborhydrid führte in quantitativer Ausbeute zum entsprechenden Amin. Dieses konnte durch Oxidation mit Pyridiniumdichromat oder *N*-Bromsuccinimid zum gewünschten Imin umgesetzt werden.

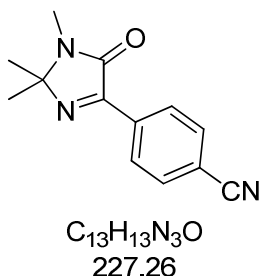
Oxidation mit *N*-Bromsuccinimid

N-Bromsuccinimid (85.4 mg, 0.48 mmol, 1.1 Äq.) wurde zu einer Lösung aus dem Amin (100.0 mg, 0.44 mmol) in Dichlormethan (14 ml, abs.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion mit Na₂S₂O₃-Lösung (wässrig, gesättigt) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produktgemisch wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt.(PE:EE = 1:1→1:4) 50.0 mg (0.22 mmol, 50%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

Oxidation mit Pyridiniumdichromat

Pyridiniumdichromat (116.5 mg, 0,31 mmol, 0.71 Äq.) wurde zu einer Lösung aus dem Amin (100.0 mg, 0.44 mmol) in Aceton (5 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und am darauffolgenden Tag über Celite abfiltriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und das Produktgemisch wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt.(PE:EE = 1:1→1:4) 79.0 mg (0.35 mmol, 80%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.



R_f (EE): 0.45 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.59 – 8.55 (m, 2H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.50 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 161.9, 160.2, 134.8, 132.3, 129.0, 118.5, 115.0, 84.0, 25.8, 24.5 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3043 (w), 2979 (w), 2937 (w), 2869 (w), 2229 (w), 1684 (s), 1648 (w), 1600 (m), 1571 (w), 1556 (w), 1505 (w), 1477 (w), 1460 (w), 1438 (m), 1425 (m), 1412 (w), 1400 (w), 1380 (w), 1362 (m), 1326 (w), 1308 (w), 1285 (w), 1276 (w), 1194 (w), 1155 (w), 1110 (w), 1098 (w), 1021 (w), 998 (w), 967 (w), 908 (s), 860 (m), 843 (w), 830 (w), 784 (w), 732 (s), 647 (w), 626 (w), 588 (w), 560 (s), 531 (w). **LRMS (EI):** m/z (%) 227 (10) [M⁺], 212 (33) [(M-CH₃)⁺], 170 (11), 129 (24), 71 (20), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 228.1131 [228.1131 berechnet für C₁₃H₁₄N₃O⁺ (M+H⁺)].

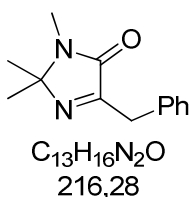
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV III) für die Synthese der aliphatischen Substrate^[57]

In einem ausgeheizten Rundkolben wurde das Edukt (1.50 mmol) in Diethylether (8 ml, abs.) vorgelegt. Bei Raumtemperatur wurde die entsprechende frisch hergestellte Grignard-Verbindung (2 M in abs. Diethylether, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Die entstandene Suspension wurde bei Raumtemperatur bis zu einem zufriedenstellenden Umsatz gerührt.(DC-Kontrolle) Anschließend wurde Ammoniumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) hinzugefügt, das

Gemisch in einen Scheidetrichter überführt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Da das Hydroxylamin nicht vollständig von dem ebenfalls entstandenen Imin abgetrennt werden konnte, wurde das Rohprodukt nach einer kurzen Säulenchromatographie direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

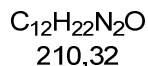
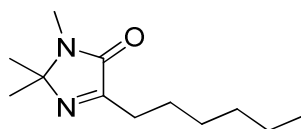
Dazu wurde das Produktgemisch in Dichlormethan (abs.) gelöst, sodass eine ungefähr 0.16 M Lösung entstand. Es wurde Carbonyldiimidazol (1.50 Äq., ein vollständiger Umsatz in der ersten Stufe wurde angenommen) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis der Umsatz zufriedenstellend war.(DC-Kontrolle) Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produktgemisch säulenchromatographisch aufgetrennt.(PE→EE)

4-Benzyl-1,2,2-trimethyl-1*H*-imidazol-5(2*H*)-on (2-16a)



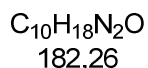
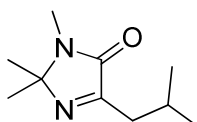
162 mg (0.75 mmol, 50% über 2 Stufen) einer gelben Flüssigkeit konnten isoliert werden, welche nach einiger Zeit auskristallisierte.

R_f (EE): 0.41 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 2H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.38 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 167.0, 162.5, 135.3, 129.3, 128.6, 126.8, 84.3, 34.8, 25.5, 24.2 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3062 (w), 3030 (w), 2980 (w), 2931 (w), 1699 (vs), 1633 (m), 1601 (w), 1495 (m), 1454 (m), 1423 (m), 1401 (m), 1381 (w), 1363 (m), 1306 (w), 1273 (m), 1194 (m), 1150 (w), 1036 (w), 948 (m), 750 (w), 698 (w), 679 (s), 657 (w), 639 (w), 604 (w), 585 (w), 556 (s), 463 (w), 420 (w). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 216 (27) [M⁺], 215 (21), 201 (21) [(M-CH₃)⁺], 144 (10), 117 (12), 91 (28), 71 (14), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 217.1327 [217.1335 berechnet für C₁₃H₁₇N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-Hexyl-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-16b)

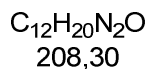
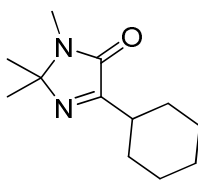
151 mg (0.72 mmol, 48%) einer leicht gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.39 [UV, CAM, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.93 (s, 3H), 2.58 – 2.50 (m, 2H), 1.68 (tt, *J* = 7.7, 6.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.36 – 1.25 (m, 6H), 0.90 – 0.81 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 168.8, 162.9, 84.2, 31.5, 29.0, 28.6, 25.7, 25.5, 24.4, 22.6, 14.1 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 2955 (w), 2929 (m), 2858 (w), 1701 (s), 1634 (m), 1458 (w), 1424 (w), 1402 (m), 1379 (w), 1364 (w), 1279 (w), 1197 (w), 1151 (w), 1038 (w), 911 (w), 726 (w), 679 (w), 659 (w), 607 (w), 556 (m). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 210 (3) [M⁺], 195 (40) [(M-CH₃)⁺], 140 (19), 125 (90), 82 (9), 71 (17), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 211.1794 [211.1805 berechnet für C₁₂H₂₃N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-Isobutyl-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-16c)

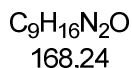
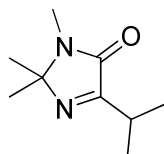
132 mg (0.72 mmol, 48% über 2 Stufen) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.37 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.93 (s, 3H), 2.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.17 (dq, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.37 (s, 6H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 168.1, 163.1, 84.2, 37.2, 26.1, 25.6, 24.5, 22.6 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 2957 (m), 2932 (w), 2871 (w), 1750 (w), 1701 (vs), 1633 (m), 1464 (w), 1424 (m), 1402 (m), 1365 (m), 1306 (w), 1271 (w), 1195 (w), 1167 (w), 1151 (w), 1037 (m), 919 (w), 682 (w), 662 (w), 606 (w), 556 (s). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 182 (8) [M⁺], 167 (31) [(M-CH₃)⁺], 140 (21), 125 (67), 82 (16), 71 (19), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 183.1492 [183.1492 berechnet für C₁₀H₁₉N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-Cyclohexyl-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-16d)

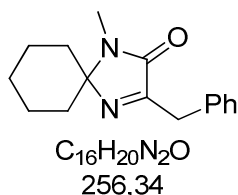
179 mg (0.86 mmol, 57% über 2 Stufen) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.42 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.92 (s, 3H), 2.73 – 2.64 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.40 (m, 5H), 1.36 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.7, 162.6, 84.0, 37.2, 29.7, 26.0, 25.9, 25.4, 24.5 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 2979 (w), 2928 (m), 2853 (m), 1698 (vs), 1629 (m), 1449 (m), 1423 (m), 1401 (m), 1379 (m), 1364 (m), 1319 (w), 1295 (w), 1273 (m), 1196 (m), 1178 (w), 1152 (m), 1054 (w), 1001 (w), 979 (w), 912 (w), 891 (w), 842 (w), 716 (w), 678 (w), 621 (w), 571 (w), 557 (s), 507 (w). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 208 (14) [M⁺], 193 (95) [(M-CH₃)⁺], 165 (10), 153 (10), 125 (14), 71 (24), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 209.1648 [209.1648 berechnet für C₁₂H₂₁N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-Isopropyl-1,2,2-trimethyl-1H-imidazol-5(2H)-on (2-16e)

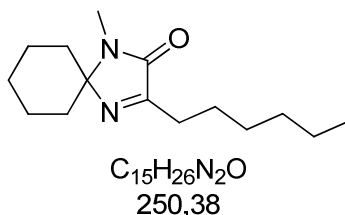
382 mg (2.27 mmol, 50%) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.29 [UV, CAM, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.01 – 2.93 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 172.6, 162.5, 83.9, 28.1, 25.4, 24.5, 19.4 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3481 (w), 2973 (m), 2933 (w), 2875 (w), 1774 (w), 1697 (vs), 1631 (m), 1459 (w), 1424 (m), 1399 (m), 1382 (m), 1365 (m), 1283 (w), 1269 (w), 1222 (m), 1197 (w), 1162 (w), 1147 (w), 1097 (w), 1018 (m), 910 (w), 826 (w), 796 (w), 701 (w), 638 (w), 611 (w), 584 (w), 557 (s), 504 (w). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 168 (8) [M⁺], 153 (14) [(M-CH₃)⁺], 140 (11), 96 (18), 71 (33), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 169.1336 [169.1335 berechnet für C₉H₁₇N₂O⁺ (M+H⁺)].

3-Benzyl-1-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (2-16f)

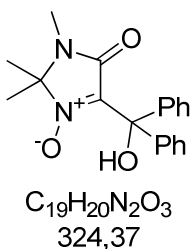
165 mg (0.64 mmol, 43%) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.52 [UV]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 3H), 1.81 – 1.73 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 1H), 1.22 – 1.14 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166.9, 162.6, 135.7, 129.4, 128.6, 126.8, 86.3, 35.0, 34.9, 34.7, 25.7, 25.3, 23.1 ppm. **LRMS (EI):** m/z (%) 256 (100) [M⁺], 255 (48) 241 (5) [(M-CH₃)⁺], 227 (10), 213 (28), 201 (20), 179 (45), 165 (10), 144 (10), 111 (30), 91 (35), 68 (87), 55 (69). **HRMS (ESI):** m/z 257.1648 [257.1648 berechnet für C₁₆H₂₁N₂O⁺ (M+H⁺)].

3-Hexyl-1-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]dec-3-en-2-on (2-16g)

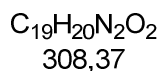
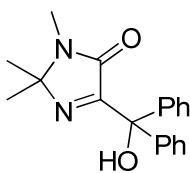
101 mg (0.40 mmol, 27% über 2 Stufen) einer gelben Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.16 [UV]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2.92 (s, 3H), 2.61 – 2.53 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.42 – 1.24 (m, 8H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 0.92 – 0.84 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 168.7, 163.0, 86.0, 34.8, 31.6, 29.0, 28.8, 26.1, 25.7, 25.3, 23.1, 22.6, 14.1 ppm. **LRMS (EI):** m/z (%) 250 (10) [M⁺], 235 (3) [(M-CH₃)⁺], 221 (5), 207 (50), 194 (12), 180 (87), 179 (65), 151 (18), 137 (100), 124 (18), 111 (27), 96 (12), 81 (22), 68 (77), 55 (59). **HRMS (ESI):** m/z 251.2112 [251.2118 berechnet für C₁₅H₂₇N₂O⁺ (M+H⁺)].

4-(Hydroxydiphenylmethyl)-1,2,2-trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-oxid (2-17)

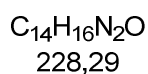
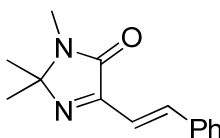
Diisopropylamin (0.16 g, 11.0 mmol, 1.6 mL, 1.0 Äq.) wurden unter Inertgasatmosphäre in THF (abs., 13 ml) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Es wurde *n*Butyllithium (11 mmol, 4.4 mL, 2.5 M-Lösung in Hexan) langsam zu getropft. Die Lösung wurde 1 h bei -78 °C gerührt, bevor eine Lösung aus 1,2,2-Trimethyl-5-oxo-2,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-oxid (0.71 g, 5 mmol) in THF (abs., 10 ml) innerhalb von 0.5 h langsam hinzuge tropft und 40 min bei -78 °C gerührt wurde. Anschließend wurde eine Lösung aus Benzophenon (9.1 g, 50.0 mmol, 4.5 Äq.) in THF (abs., 10 ml) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur gebracht und über Nacht gerührt. Es wurden Salzsäure (wässrig, 2 M, 20 mL) und dest. Wasser zugegeben und mit Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) und Natriumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (CH:EE = 1:1→0:1). 780 mg (2.46 mmol, 36%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.80 [UV]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.38 (ddd, *J* = 7.4, 5.4, 2.4 Hz, 10H), 3.03 (s, 3H), 1.65 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 161.1, 141.6, 137.7, 128.3, 128.1, 127.1, 87.8, 78.4, 25.4, 23.9 ppm.

4-(Hydroxydiphenylmethyl)-1,2,2-trimethyl-1*H*-imidazol-5(2*H*)-on (2-18)

Die gewünschte Verbindung wurde nach **AAV II** synthetisiert. 25.6 mg (0.08 mmol, 27%) einer gelben Flüssigkeit konnten isoliert werden, welche nach einiger Zeit auskristallisierte.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.49 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.83 – 7.78 (m, 4H), 7.62 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.63 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 196.9, 161.8, 137.8, 132.6, 130.2, 128.4, 89.9, 25.5, 24.0 ppm.

(*E*)-1,2,2-Trimethyl-4-styryl-1*H*-imidazol-5(2*H*)-on (2-22)^[59]

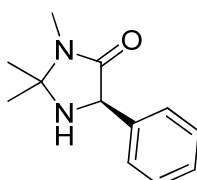
In einen ausgeheizten Rundkolben wurde das Edukt (142 mg, 1.0 mmol) in Ethanol (abs.) vorgelegt vorgelegt. Styrol (521 mg, 5.0 mmol, 5.0 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch über Nacht refluxiert. Am darauffolgenden Tag wurde Natronlauge (wässrig, 3.0 ml, 1.0 M) hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Dichlormethan (10.0 ml) hinzugefügt und auf 0°C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde durch tropfenweise Zugabe von Salzsäure (4.0 ml, 1.0 M) angesäuert und bei dieser Temperatur 30 Minuten gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (30.0 ml, wässrig) gestoppt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Produktgemisches erfolgte über Säulenchromatographie.(PE:EE = 1:0→4:6) 74.3 mg (0.33 mmol, 33%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=1:1): 0.30 [UV, KMnO₄] **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.35 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.55 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.06 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.45 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162.6, 161.0, 141.6, 136.0, 129.7, 128.9, 127.8, 119.1, 83.7, 25.6, 24.7 ppm. **IR:** 3058 (w), 3025 (w), 2979 (w), 2930 (w), 1695 (vs), 1631 (s), 1582 (s), 1569 (m), 1492 (w), 1449 (w), 1424 (w), 1402 (m), 1379 (m), 1362 (m), 1328 (w), 1270 (w), 1193 (s), 1152 (m), 1073 (m), 1048 (m), 980 (w), 920 (m), 871 (m), 744 (s), 711 (w), 690 (s), 664 (w), 615 (m), 594 (m), 576 (w), 558 (s), 521 (w), 444 (w). **LRMS (EI):** *m/z* (%) 228 (11) [M⁺], 227 (35) [(M-H)⁺], 213 (4) [(M-CH₃)⁺], 199 (10), 172 (10), 129 (12), 115 (14), 102 (10), 71 (10), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 251.1149 [251.1155 berechnet für C₁₄H₁₆N₂ONa⁺ (M+Na⁺)].

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV IV) zur asymmetrischen Reduktion von Imidazolinonen

Das Imin (0.1 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen. Für die verdünnten Reaktionsbedingungen wurde das Edukt in der entsprechenden Menge Chloroform gelöst. Nacheinander wurde der Katalysator (0.4 ml, 5.0 mM in Chloroform, 0.02 Äq.), das Additiv (0.4 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.2 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Für die entsprechenden Optimierungsversuche wurden andere Stammlösungen hergestellt, sodass die Konzentration der Reaktionslösung nicht verändert wurde. Zur Aufarbeitung wurde Dichlormethan, Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) und Natronlauge (10%ig, wässrig) und Natriumchlorid (als Feststoff) zur Absättigung der wässrigen Phase hinzugefügt und die organische Phase abgetrennt und über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde einmal mit Dichlormethan und dreimal mit Diethylether wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Produktgemisches erfolgte über Säulenchromatographie. (PE:EE = 6:4 → EE → EE:MeOH = 9:1)

(*R*)-2,2,3-Trimethyl-5-phenylimidazolidin-4-on (2-14a)

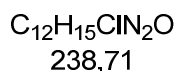
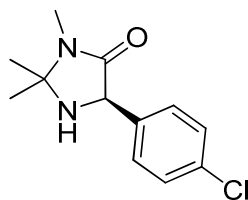


C₁₂H₁₆N₂O
204,27

19.8 mg (0.10 mmol, 97%, 94%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden, welche nach einiger Zeit auskristallisierte.

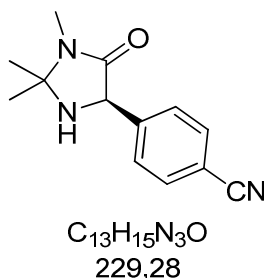
R_f (EE): 0.26 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -17.9 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.47 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 172.6, 138.6, 128.8, 128.1, 127.7, 75.7, 62.3, 27.9, 25.8, 25.6 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3324, 3062, 3030, 2975, 2930, 1681, 1603, 1493, 1475, 1449, 1422, 1395, 1366, 1326, 1304, 1280, 1205, 1182, 1148, 1095, 1064, 1029, 1005, 980, 937, 917, 858, 806, 776, 753, 729, 696, 658, 632, 611, 561, 526. **LRMS (EI):** m/z (%) 189 (51) [M⁺-CH₃], 146 (19), 104 (14), 91 (14), 77 (12), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 227.1153 [227.1155 berechnet für C₁₂H₁₆N₂NaO⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 94%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 10.01 min; *S*-Enantiomer t_r = 12.20 min).

(*R*)-5-(4-Chlorophenyl)-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-14b)



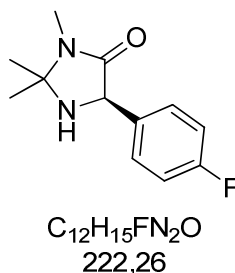
22.8 mg (0.10 mmol, 96%, 94%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.28 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -36.8 (c = 0.72, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 2.84 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.9, 137.2, 133.8, 128.9, 128.8, 75.8, 61.3, 28.0, 26.0, 25.5 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3324, 2973, 2926, 1680, 1596, 1488, 1422, 1396, 1367, 1334, 1290, 1271, 1251, 1206, 1182, 1148, 1086, 1014, 981, 933, 911, 848, 821, 799, 772, 696, 651, 634, 568, 546, 497, 455. **LRMS (EI):** m/z (%) 223 (50) [(M-CH₃)⁺], 181 (20), 138 (11), 125 (11), 89 (10), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 267.0768 [267.0765 berechnet für C₁₂H₁₅ClN₂O⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 94%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 11.02 min; *S*-Enantiomer t_r = 15.41 min).

(R)-4-(1,2,2-Trimethyl-5-oxoimidazolidin-4-yl)benzonitril (2-14c)

22.5 mg (0.10 mmol, 98%, 90%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.31 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -45.5 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.66 – 7.62 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 2.83 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 170.7, 144.4, 132.2, 128.0, 119.0, 111.6, 76.0, 61.0, 28.3, 26.4, 25.5 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3336, 2976, 2929, 2227, 1684, 1608, 1501, 1475, 1424, 1398, 1367, 1338, 1278, 1208, 1183, 1148, 1097, 1020, 980, 935, 855, 831, 748, 708, 665, 645, 592, 552, 501. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 214 (55) [(M - CH₃)⁺], 172 (20), 129 (9), 116 (10), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 230.1292 [230.1288 berechnet für C₁₃H₁₆ClN₃O⁺ (M+H⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 0.8 ml/min; Heptan:EtOH = 80:20; 220 nm) 90%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 11.84 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 16.43 min).

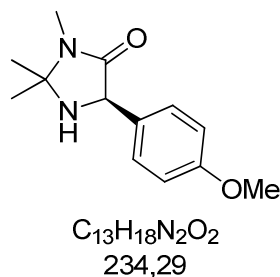
(R)-5-(4-Fluorophenyl)-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-14d)

21.5 mg (0.10 mmol, 97%, 96%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.27 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -23.9 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 2.85 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 172.19, 162.52 (d, *J* = 246.0 Hz), 134.43 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.26 (d, *J* = 8.1 Hz), 115.47 (d, *J* = 21.6 Hz), 75.66, 61.30, 27.94, 25.78, 25.50 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3324, 2975, 2927, 1682, 1604, 1506, 1475, 1423, 1396, 1367,

1331, 1279, 1217, 1182, 1152, 1096, 1079, 1015, 980, 933, 835, 787, 701, 656, 637, 599, 565, 522. **LRMS (EI):** m/z (%) 207 (60) [(M- CH₃)⁺], 165 (21), 122 (23), 109 (21), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 245.1057 [245.1061 berechnet für C₁₂H₁₅FN₂ONa⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 96%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 10.04 min; *S*-Enantiomer t_r = 13.78 min).

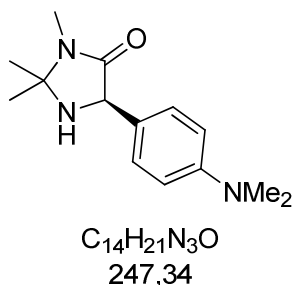
(*R*)-5-(4-Methoxyphenyl)-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-14e)



Die Reaktion wurde bei einer erhöhten Temperatur von 45°C durchgeführt.

20.1 mg (0.09 mmol, 86%, 96%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.25 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -9.0 (c = 0.74, MeOH). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.37 – 7.33 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 173.0, 159.6, 130.6, 129.0, 114.3, 75.6, 61.9, 55.4, 29.8, 27.8, 25.6 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3320, 2971, 2927, 2837, 1683, 1611, 1585, 1510, 1462, 1421, 1395, 1366, 1288, 1243, 1207, 1177, 1148, 1095, 1030, 980, 933, 907, 828, 810, 785, 709, 656, 639, 587, 567, 534. **LRMS (EI):** m/z (%) 234 (6) [M⁺], 219 (40) [(M- CH₃)⁺], 177 (24), 136 (20), 121 (25), 77 (10), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 235.1440 [235.1441 berechnet für C₁₃H₁₉N₂O₂⁺ (M+H⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 96%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 23.72 min; *S*-Enantiomer t_r = 27.24 min).

(R)-5-(4-(Dimethylamino)phenyl)-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-14f)

Die Reaktion wurde bei einer erhöhten Temperatur von 45°C durchgeführt.

14.3 mg (0.06 mmol, 58%, 86%*ee*) einer gelben viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.23 [Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -13.8 (c = 0.50, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.74 – 6.67 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.86 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 173.6, 150.6, 128.7, 126.2, 113.0, 75.4, 62.2, 40.7, 27.71, 25.7, 25.5 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3324, 2972, 2923, 2800, 1684, 1614, 1567, 1520, 1476, 1444, 1420, 1393, 1347, 1284, 1211, 1188, 1164, 1147, 1095, 1062, 1008, 980, 946, 906, 864, 811, 778, 725, 655, 640, 613, 566, 530. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 247 (50) [M⁺], 232 (13) [(M-CH₃)⁺], 190 (50), 175 (13), 148 (100), 134 (74), 116 (18), 95 (12), 72 (22), 56 (88). **HRMS (ESI):** *m/z* 248.1758 [248.1757 berechnet für C₁₄H₂₂N₃O⁺ (M+H⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 80:20; 220 nm) 86%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 9.77 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 13.62 min).

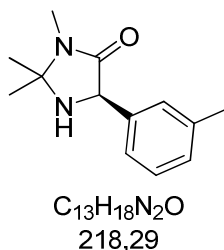
(R)-2,2,3-Trimethyl-5-(*p*-tolyl)imidazolidin-4-on (2-14g)

20.4 mg (0.09 mmol, 93%, 96%*ee*) einer gelben viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.33 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -11.9 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.32 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.42 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 172.8, 137.7, 135.6, 129.4, 127.6, 75.6, 62.1, 27.8, 25.6, 25.5, 21.2 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3324, 2973, 2924, 1684, 1512,

1421, 1394, 1366, 1275, 1205, 1182, 1147, 1096, 1022, 1005, 980, 933, 850, 808, 774, 752, 705, 654, 642, 565, 518. **LRMS (EI):** m/z (%) 203 (100) [(M- CH₃)⁺], 161 (31), 160 (25), 146 (12), 120 (18), 105 (17), 91 (10), 56 (45). **HRMS (ESI):** m/z 241.1313 [241.1311 berechnet für C₁₃H₁₈N₂ONa⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 96%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 11.12 min; *S*-Enantiomer t_r = 13.48 min).

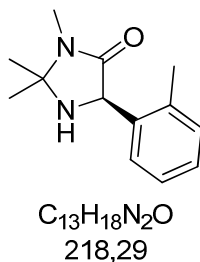
(*R*)-2,2,3-Trimethyl-5-(*m*-tolyl)imidazolidin-4-on (2-14h)



22.4 mg (0.10 mmol, quant., 94%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.33 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -18.0 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.25 – 7.22 (m, 3H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 172.8, 138.4, 138.4, 128.8, 128.7, 128.4, 124.8, 75.7, 62.4, 27.7, 25.6, 25.6, 21.5 ppm. **IR (film):** ν_{\max} [cm⁻¹] = 3324, 2974, 2924, 2856, 1685, 1608, 1422, 1395, 1366, 1328, 1278, 1253, 1206, 1148, 1096, 1002, 980, 938, 810, 749, 696, 663, 636, 618, 574, 539, 507, 437. **LRMS (EI):** m/z (%) 203 (97) [(M- CH₃)⁺], 161 (26), 160 (25), 146 (14), 120 (18), 105 (17), 91 (18), 56 (100). **HRMS:** m/z 241.1307 [241.1311 berechnet für C₁₃H₁₈N₂ONa⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 94%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 10.01 min; *S*-Enantiomer t_r = 12.43 min).

(*R*)-2,2,3-Trimethyl-5-(*o*-tolyl)imidazolidin-4-on (2-14i)

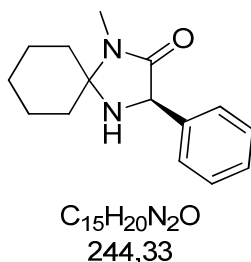


Die Reaktion wurde bei einer verlängerten Reaktionszeit von 48 h durchgeführt.

9.6 mg (0.04 mmol, 44%, 64%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE): 0.30 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = +35.7 (c = 0.08, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.25 – 7.17 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 173.3, 137.6, 136.7, 130.8, 128.2, 127.6, 126.6, 75.7, 60.0, 27.6, 25.6, 25.3, 19.4 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3324, 2971, 2924, 2853, 1685, 1605, 1463, 1422, 1395, 1367, 1278, 1254, 1208, 1181, 1149, 1095, 1072, 1050, 1006, 980, 936, 859, 806, 746, 725, 659, 632, 614, 576, 560, 501, 447. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 203 (34) [(M-CH₃)⁺], 160 (61), 146 (22), 118 (17), 104 (21), 91 (19), 56 (100). **HRMS:** *m/z* 241.1314 [241.1311 berechnet für C₁₃H₁₈N₂ONa⁺ (M+Na⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 64%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 8.31 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 8.85 min).

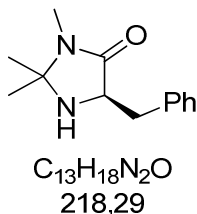
(*R*)-1-Methyl-3-phenyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (2-14j)



17.1 mg (0.07 mmol, 70%, 87%*ee*) konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.88 – 1.48 (m, 10H) ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 0.8 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 87%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 11.30 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 14.58 min).

(*R*)-5-Benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57a)

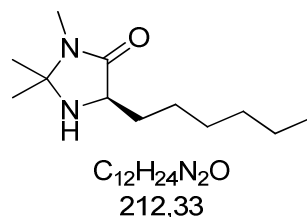


22.2 mg (0.10 mmol, quant., 84%*ee*) einer gelben viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.32 [Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = +69.3 (c = 0.50, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.19 (m, 3H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.14 (dd, *J* = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptane:EtOH = 95:5; 220 nm) 84%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 13.65 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 13.05 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[69]

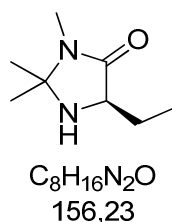
(*R*)-5-Hexyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57b)



21.3 mg (0.1 mmol, 100%, 96%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.32 [Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = +10.1 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.47 (dd, *J* = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.96 (ddt, *J* = 10.4, 8.1, 4.2 Hz, 1H), 1.52 – 1.39 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.39 – 1.24 (m, 7H), 1.31 (s, 3H), 0.93 – 0.85 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 174.7, 75.6, 58.6, 32.6, 31.8, 29.3, 27.6, 26.2, 25.3, 25.1, 22.7, 14.2 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3325, 2955, 2925, 2856, 1682, 1423, 1396, 1366, 1266, 1205, 1150, 1079, 1043, 1000, 971, 885, 819, 767, 725, 662, 618, 587, 552, 505. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 213 (100) [(*M*+*H*⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 213.1965 [213.1961 calculated for C₁₂H₂₅N₂O⁺ (*M*+*H*⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptane:EtOH = 95:5; 220 nm) 93%*ee* (*R*-enantiomer *t_r* = 9.50 min; *S*-enantiomer *t_r* = 10.65 min).

(*R*)-5-Ethyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57c)

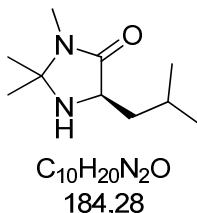


Die Reaktion wurde bei einer Konzentration von 0.1 M mit 2 mol% Katalysator durchgeführt.

13.0 mg (0.08 mmol, 83%, 54%*ee*) konnten isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.44 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 0.8 ml (min); Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 54%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 17.02 min; *S*-Enantiomer t_r = 18.20 min).

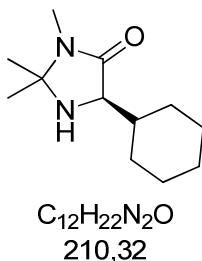
(*R*)-5-Isobutyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57d)



19.7 mg (0.10 mmol, quant., 93%*ee*) einer gelblichen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden, welche nach einiger Zeit auskristallisierte.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.30 [Ninhydrin]. **$[\alpha]^{20}_D$** = +9.3 (c = 1.00, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):** δ = 3.48 (dd, J = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 4H), 0.96 (dd, J = 8.1, 6.2 Hz, 6H), 0.91 – 0.77 (m, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3):** δ = 175.2, 75.7, 56.8, 42.0, 27.6, 25.5, 25.4, 24.9, 23.5, 21.7 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm^{-1}] = 3325, 2955, 2928, 2869, 1681, 1468, 1423, 1396, 1366, 1307, 1267, 1205, 1151, 1079, 1008, 979, 930, 889, 801, 750, 666, 620, 587, 552, 505. **LRMS (EI):** m/z (%) 169 (75) [($\text{M} - \text{CH}_3$)⁺], 127 (8), 84 (12), 72 (9), 56 (100). **HRMS (ESI):** m/z 185.1649 [185.1648 calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 93%*ee* (*R*-Enantiomer t_r = 9.36 min; *S*-Enantiomer t_r = 10.84 min).

(*R*)-5-Cyclohexyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57e)

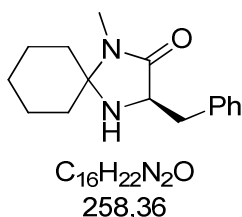


20.2 mg (0.10 mmol, 96%, 96%*ee*) einer gelblichen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.32 [Ninhydrin]. **$[\alpha]^{20}_D$** = +12.0 (c = 1.00, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):** δ = 3.42 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 5H), 1.69 – 1.63 (m, 1H), 1.55

– 1.48 (m, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.26 – 1.08 (m, 4H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7, 75.3, 63.0, 39.1, 30.2, 27.6, 27.3, 26.6, 26.4, 26.2, 25.5, 25.2$ ppm. IR (film): $\nu_{\text{max}} [\text{cm}^{-1}] = 3337, 2971, 2922, 2851, 1679, 1448, 1423, 1396, 1364, 1320, 1263, 1204, 1181, 1152, 1099, 1074, 1008, 982, 892, 813, 792, 754, 676, 643, 587, 558, 534, 496$. LRMS (ESI): m/z (%) 211 (100) [(M+H⁺)]. HRMS (ESI): m/z 211.1806 [211.1805 calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}^+$ (M+H⁺)]. HPLC: (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml (min; Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 96%*ee* (*R*-Enantiomer $t_r = 9.88$ min; *S*-Enantiomer $t_r = 13.22$ min).

(*R*)-3-Benzyl-1-methyl-1,4-diazaspiro[4.4]nonan-2-on (2-57f)

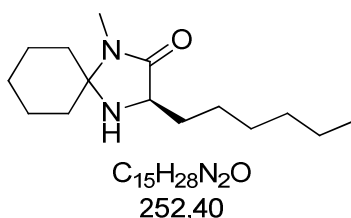


Die Reaktion wurde bei einer Konzentration von 0.1 M mit 10 mol% Katalysator durchgeführt.

25.6 mg (0,08 mmol, 79%, 47%*ee*) einer farblosen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.50 [Ninhydrin]. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.31 - 7.16$ (m, 5H), 3.74 (dd, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 14.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.67 – 1.42 (m, 10H) ppm. HPLC: (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml (min; Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 47%*ee* (*R*-Enantiomer $t_r = 8.54$ min; *S*-Enantiomer $t_r = 13.55$ min).

(*R*)-3-Hexyl-1-methyl-1,4-diazaspiro[4.5]decan-2-on (2-57g)

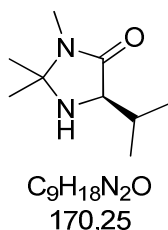


Die Reaktion wurde bei einer Konzentration von 0.1 M mit 10 mol% Katalysator durchgeführt.

21.1 mg (0.08 mmol, 84%, 64%*ee*) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.55 [Ninhydrin] **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 3.43 (dd, *J* = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.92 – 1.86 (m, 1H), 1.82 (td, *J* = 13.1, 4.1 Hz, 1H), 1.76 – 1.67 (m, 4H), 1.67 – 1.53 (m, 9H), 1.51 – 1.40 (m, 6H), 1.38 – 1.26 (m, 8H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 4H) ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml (min); Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 64%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 8.26 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 9.79 min).

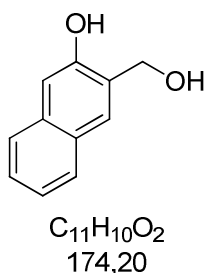
(*R*)-5-Isopropyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-on (2-57h)



12.4 mg (0.07 mmol, 73%, 96%*ee*) einer gelblichen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 95:5): 0.29 [Ninhydrin]. **[α]_D²⁰** = +27.2 (*c* = 0.23, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.46 – 3.42 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2.17 (pd, *J* = 6.9, 4.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 173.7, 75.2, 63.4, 29.1, 27.6, 25.5, 25.1, 19.5, 16.9 ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm⁻¹] = 3337, 2965, 2932, 2872, 1676, 1468, 1425, 1398, 1383, 1366, 1281, 1261, 1203, 1179, 1154, 1045, 766, 653, 612, 559, 513. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 155 (57) [M⁺-CH₃], 127 (20), 113 (13), 98 (10), 72 (12), 56 (100). **HRMS (ESI):** *m/z* 171.1487 [171.1492 calculated for C₉H₁₉N₂O⁺ (M+H⁺)]. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml (min); Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 96%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 8.54 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 13.55 min).

3-(Hydroxymethyl)naphthalen-2-ol (2-47)

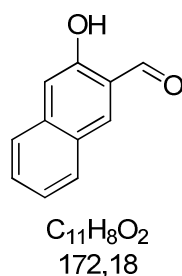


Zu einer Suspension aus Lithiumaluminumhydrid (0.91 g, 24.0 mmol, 2.0 Äq.) in THF (abs., 40 ml) wurde bei 0 °C 3-Hydroxy-2-naphthalincarbonsäure (2.26 g, 12.0 mmol) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, bis zufriedenstellender Umsatz

erkennbar war.(DC-Kontrolle) Es wurde Ethylacetat hinzugefügt, um das überschüssige Reagenz zu quenchen. Anschließend wurde Kaliumnatriumtartrat-Lösung (wässrig, gesättigt) und Glycerin (5.0 ml) hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in den Scheidetrichter überführt und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit heißem Chloroform gewaschen und der Feststoff abfiltriert. Dieser Vorgang wurde mehrmals wiederholt. 1.56 g (8.93 mmol, 74%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.25 [UV, CAM]. **¹H-NMR (600 MHz, MeOH-d₄):** δ = 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.81 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, MeOH-d₄):** δ = 154.7, 135.7, 131.5, 129.8, 128.6, 127.7, 126.8, 126.7, 123.9, 109.6, 61.4 ppm.

3-Hydroxy-2-naphthaldehyd (2-48)

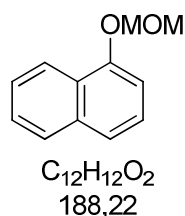


3-(Hydroxymethyl)naphthalen-2-ol (200.0 mg, 1.15 mmol) wurde in THF (abs., 21 ml) vorgelegt und Mangan(IV)oxid (554.5 mg, 5.74 mmol, 5.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie isoliert.(PE:EE = 8:2) 34.9 mg (0.20 mmol, 18%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.42 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.32 (s, 1H), 10.09 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.87 (ddt, J = 8.3, 1.3, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dq, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 196.6, 155.8, 138.2, 137.8, 130.3, 129.3, 127.4, 126.7, 124.4, 122.3, 111.9 ppm.

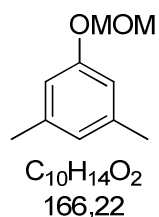
Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV V) zur MOM-Schützung von Phenolen^[63a]

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Paraffinöl, 1.11 g, 27.7 mmol, 1.5 Äq.) in DMF (abs., 30 ml) wurden nacheinander das entsprechende Phenol (18.5 mmol) in DMF (abs., 30 ml) und (Chlormethyl)methylether (1.82 ml, 24.0 mmol, 1.3 Äq.) bei 0 °C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Salzsäure (1 M, wässrig) hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde viermal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie. (PE→PE:EE = 4:1)

1-(Methoxymethoxy)naphthalen (2-50a)

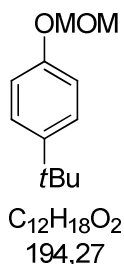
2.120 g (11.26 mmol, 61%) einer braunen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.64 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.34 – 8.28 (m, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.58 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 152.9, 134.6, 127.5, 126.3, 125.9, 125.8, 125.3, 121.9, 121.4, 107.8, 94.8, 56.2 ppm.

1-(Methoxymethoxy)-3,5-dimethylbenzol (2-50b)

2.542 g (15.29 mmol, 83%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.68 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6.70 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.32 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 157.4, 139.4, 123.8, 114.1, 94.5, 56.0, 21.5 ppm.

1-(*tert*-Butyl)-4-(methoxymethoxy)benzol (2-50c)

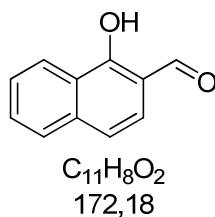
3.723 g (19.17 mmol, quant.) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.72 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.02 – 6.96 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 155.1, 144.8, 126.4, 115.9, 94.7, 56.0, 34.3, 31.6 ppm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VI) zur *ortho*-Formylierung von MOM-geschützten Phenolen mit anschließender MOM-Entschützung^[63b]

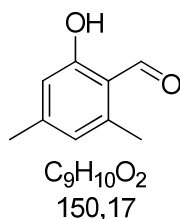
Das Edukt wurde in Diethylether (abs., sodass eine 0.16 M Lösung resultierte) gelöst und bei 0°C *n*BuLi (2.5 M, in Hexan, 2.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 3 h bei RT gerührt. DMF (abs., 2.0 Äq.) wurde bei 0 °C hinzugefügt und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur weitergerührt. Es wurde Ammoniumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, gefiltert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Das Produkt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt und ohne weitere Analytik in die nächste Stufe eingesetzt.

Dazu wurde das Produkt in einem Gemisch aus Isopropanol und THF gelöst (1:1, sodass eine 0.3 M Lösung entstand) und anschließend konzentrierte Salzsäure (2.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→PE:EE = 85:15)

1-Hydroxy-2-naphthaldehyd (2-52a)

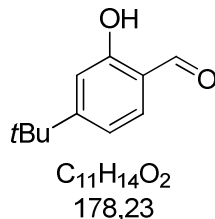
159 mg (0.93 mmol, 61% über 2 Stufen) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.53 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 12.66 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.47 – 8.41 (m, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 196.4, 162.0, 137.6, 130.7, 127.7, 126.6, 126.2, 124.6, 124.4, 119.5, 114.4 ppm.

2-Hydroxy-4,6-dimethylbenzaldehyd (2-52b)

93 mg (0.62 mmol, 15% über 2 Stufen) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.63 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 11.93 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 194.6, 163.6, 149.4, 141.9, 123.3, 116.7, 116.3, 22.3, 18.1 ppm.

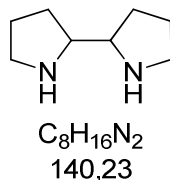
4-(tert-Butyl)-2-hydroxybenzaldehyd (2-52c)

141 mg (0.79 mmol, 28% über 2 Stufen) einer gelben Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.68 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 10.86 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm.

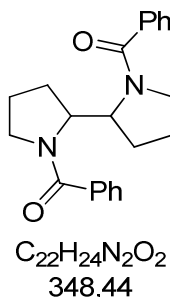
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 196.9, 159.6, 142.9, 134.8, 129.9, 120.2, 117.4, 34.2, 31.4$ ppm.

2,2'-Bipyrrolidin (2-26)^[60]



Das Produkt wurde nach der Vorschrift von Denmark *et al.* hergestellt.^[60] Die beiden Enantiomere wurden jeweils als Tartrat-Salz gelagert, welches als weißer, kristalliner Feststoff isoliert werden konnte. Die Verifizierung des Produkts anhand NMR-Spektroskopie erfolgte nach Umsetzung zum zweifach benzylierten Derivat.

[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) (2-28)

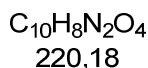
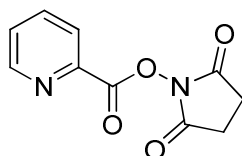


Benzylierte Derivate von beiden Enantiomeren des Bispyrrolidins zur Analyse und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden nach der Vorschrift von Denmark *et al.* hergestellt.^[60] Zu einer Lösung aus enantiomerenreinen Bispyrrolidin (28 mg, 0.20 mmol) in DCM (1.0 ml) wurden bei 0°C Triethylamin (0.8 M in DCM, 0.5 ml, 2.0 Äq.) und Benzoylchlorid (0.8 M in DCM, 0.5 ml, 2.0 Äq.) gegeben und die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurde Ethylacetat (10 ml) und destilliertes Wasser (2 ml) hinzugefügt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt, ca. 3 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:iPrOH = 6:1) 57 mg (0.16 mmol, 82%) für das (*R, R*)- und 49 mg (0.14 mmol, 49%) für das (*S, S*) Enantiomer eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:*i*PrOH = 6:1): 0.38 [UV] **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.34 – 7.21 (m, 7H), 4.65 – 4.58 (m, 2H), 3.80 (ddd, *J* = 10.6, 8.7, 5.1 Hz, 2H), 3.20 (ddd, *J* = 10.5, 8.0, 6.8 Hz, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.1, 137.4, 129.7, 128.3, 127.3, 59.0, 49.3, 28.4, 24.3 ppm.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[60]

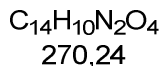
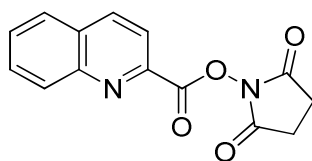
2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-picolinat (2-32)^[61]



Zu einer Suspension aus Picolinsäurechlorid-Hydrochlorid (12.995 g, 73.0 mmol) und *N*-Hydroxysuccinimid (8.401 g, 73.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (abs., 150 ml) wurde innerhalb von 15 Minuten Triethylamin (28.333 ml, 20.683 g, 204.4 mmol, 2.8 Äq.) gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am darauffolgenden Tag wurde die Suspension abfiltriert und mit Ethylacetat nachgespült. Das Filtrat wurde bis auf ca. 300 ml eingeeengt. Aktivkohle wurde hinzugefügt, abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert. 3.319 g (15.07 mmol, 21%) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

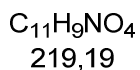
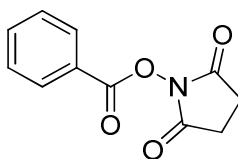
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (ddd, *J* = 7.7, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 2.74 (s, 4H) ppm.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[61]

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-chinolin-2-carboxylat (2-38)^[61]

Zu einer Suspension aus Chinaldinsäurechlorid-Hydrochlorid (1.323 g, 5.8 mmol) und *N*-Hydroxysuccinimid (667.5 mg, 5.8 mmol, 1.0 Äq.) in THF (abs., 13 ml) wurde innerhalb von 15 Minuten Triethylamin (2.251 ml, 1.643 g, 16.2 mmol, 2.8 Äq.) gegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am darauffolgenden Tag wurde die Suspension abfiltriert und mit Ethylacetat nachgespült. Das Filtrat wurde bis auf ca. 30 ml eingeeengt. Aktivkohle wurde hinzugefügt, abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Der auf diese Weise erhaltene bräunliche Feststoff zeigte eine ausreichende analytische Reinheit und wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 – 8.35 (m, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.83 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.95 (s, 4H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 168.9, 160.9, 147.9, 137.7, 131.1, 131.0, 130.0, 129.8, 127.8, 121.7, 25.9 ppm.

2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl-benzoat (2-41)^[62]

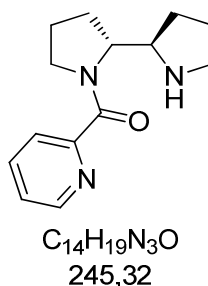
Das Produkt wurde analog zu einer Vorschrift von Hawker *et al.* hergestellt.^[62] Zu einer Lösung aus Benzoylchlorid (1.648 ml, 14.2 mmol) und *N*-Hydroxysuccinimid (1.798 g, 15.62 mmol, 1.1 Äq.) in Dichlormethan (26 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus Triethylamin (2.185 ml, 15.76 mmol, 1.11 Äq.) und DMAP (173.478 mg, 1.42 mmol, 0.1 Äq.) in Dichlormethan (5 ml, zweimal nachspülen mit je 1.5 ml) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei RT gerührt. Die Lösung wurde zweimal mit dest. Wasser gewaschen.

Aufreinigung erfolgte über Säulenchromatographie. (DCM:Et₂O = 10:0→9:1) 2.850 g (12.61 mmol, 89%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

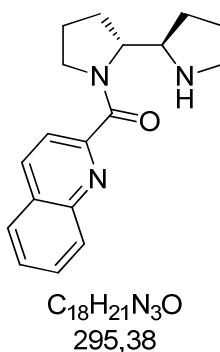
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.17 – 8.12 (m, 2H), 7.68 (ddt, *J* = 8.7, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 2.91 (s, 4H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): 169.3, 162.0, 135.0, 130.7, 129.0, 125.3, 25.8 ppm.

Die NMR-Spektren stimmen mit der Literatur überein.^[62]

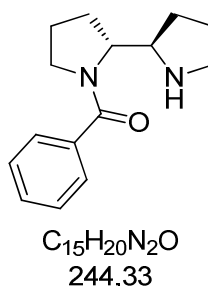
(2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1-yl(pyridin-2-yl)methanon (2-33)



Das enantiomerenreine Bispyrrolidin (700 mg, 4.99 mmol), welches frisch aus dem entsprechenden Tartrat-Salz freigesetzt worden ist, wurde vorgelegt und in einem Gemisch aus Wasser (5 ml) und Salzsäure (1 M, 5 ml) aufgenommen. Der Picolinsäureaktivester (1.0 Äq.) wurde hinzugefügt, etwas Aceton zum Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, um das als Nebenprodukt anfallende zweifach funktionalisierte Bispyrrolidin abzutrennen, und die organischen Phasen verworfen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 10%iger Natronlauge (16 ml) basifiziert, Natriumchlorid als Feststoff zugegeben und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

(2*R*,2'*R*)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl(chinolin-2-yl)methanon (2-44)

Das enantiomerenreine Bispyrrolidin (240.0 mg, 1.71 mmol), welches frisch aus dem entsprechenden Tartrat-Salz freigesetzt worden ist, wurde vorgelegt und in einem Gemisch aus Wasser (1.7 ml) und Salzsäure (1 M, 1.7 ml) aufgenommen. Der Chinaldinsäureaktivester (462.5 mg, 1.71 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugefügt, etwas Aceton zum Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, um das als Nebenprodukt anfallende zweifach funktionalisierte Bispyrrolidin abzutrennen, und die organischen Phasen verworfen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 10%iger Natronlauge (wässrig, 16 ml) basifiziert, Natriumchlorid als Feststoff zugegeben und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

(2*R*,2'*R*)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl(phenyl)methanon (2-45)

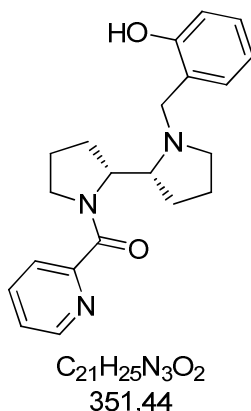
Das enantiomerenreine Bispyrrolidin (275.0 mg, 1.96 mmol), welches frisch aus dem entsprechenden Tartrat-Salz freigesetzt worden ist, wurde vorgelegt und in einem Gemisch aus Wasser (2.0 ml) und Salzsäure (1 M, 2.0 ml) aufgenommen. Der Benzoesäureaktivester (429.9 mg, 1.96 mmol, 1.0 Äq.) wurde hinzugefügt, etwas Aceton zum Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase

wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, um das als Nebenprodukt anfallende zweifach funktionalisierte Bispyrrolidin abzutrennen, und die organischen Phasen verworfen. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 10%iger Natronlauge (13 ml) basifiziert, Natriumchlorid als Feststoff zugegeben und fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VII) für die reduktive Aminierung des einfach funktionalisierten Bispyrrolidin-Derivats

Das Bispyrrolidin-Derivat wurde eingewogen, zum Überführen in Dichlormethan (10.16 M, abs.) gelöst und in einen ausgeheizten Kolben überführt. Der entsprechende Aldehyd (2.0 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (2.0 Äq.) hinzugefügt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:EE = 9:1 → 7:3 + 5% Et₃N)

((2*R*,2'*R*)-1'-(2-hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34a)



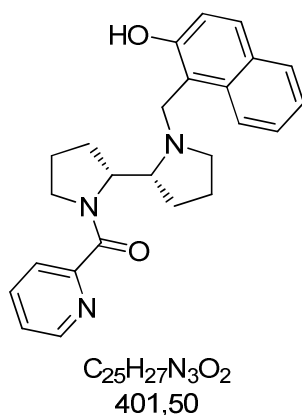
426.4 mg (1.21 mmol, 70% über 2 Stufen) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

Zwei Rotamere im Verhältnis 8:2 wurden im NMR-Spektrum beobachtet werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.24 [UV, CAM, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = +173.7 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 11.10 (br s, 1H), 8.61 – 8.58 (m, 0.8H), 8.58 – 8.55 (m, 0.2H), 7.88 – 7.76 (m, 2.0H), 7.42 – 7.37 (m, 0.2H), 7.36 – 7.31 (m, 0.8H), 7.18 – 7.12 (m, 1.0H), 7.04 – 7.00 (d, J = 7.3 Hz, 0.8H), 6.89 – 6.85 (d, J = 7.3 Hz, 0.2H), 6.82 – 6.72 (m, 2.0H), 5.29 – 5.24

(m, 0.2H), 4.73 – 4.66 (m, 0.8H), 4.55 – 4.49 (d, $J = 14.0$ Hz, 0.8H), 4.15 – 4.07 (m, 0.4H), 3.78 – 3.73 (m, 1.6H), 3.70 – 3.63 (m, 0.8H), 3.54 – 3.46 (m, 1.0H), 3.12 – 3.04 (m, 0.8H), 2.98 – 2.90 (m, 0.4H), 2.48 – 2.42 (m, 0.2H), 2.32 – 2.19 (m, 1.8H), 2.08 – 1.86 (m, 3.2H), 1.85 – 1.62 (m, 4.0H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3 , Hauptrotamer):** $\delta = 167.4, 157.7, 154.6, 148.2, 136.9, 128.6, 128.3, 124.9, 124.1, 122.7, 119.2, 115.9, 63.7, 58.8, 58.2, 54.6, 51.1, 25.6, 25.4, 25.2, 23.3$ ppm. **IR (film):** ν_{max} [cm^{-1}] = 3072, 3042, 2964, 2922, 2881, 2852, 2741, 2724, 2650, 1623, 1588, 1474, 1448, 1410, 1257, 1096, 756, 720. **LRMS (ESI):** m/z (%) 352 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** m/z 352.2022 [352.2020 berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2^+$ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34e)

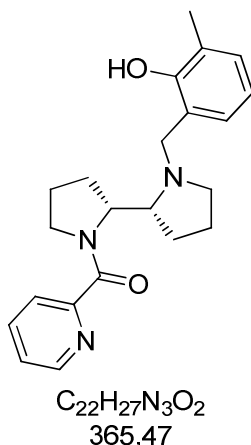


458.8 mg (1.14 mmol, 59% über 2 Stufen) einer rotbraunen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

Zwei Rotamere im Verhältnis 7:3 wurden im NMR-Spektrum beobachtet werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et_3N): 0.12 [UV, CAM, Ninhydrin]. **$[\alpha]_D^{20} = +161.4$** ($c = 1.00$, MeOH). **$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.64 - 8.51$ (m, 1H), 7.95 – 7.59 (m, 5H), 7.50 – 7.27 (m, 3H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 5.40 – 5.31 (m, 0.3H), 4.84 – 4.75 (m, 0.7H), 4.65 (d, $J = 14.8$ Hz, 0.7H), 4.32 (d, $J = 14.8$ Hz, 0.7H), 3.93 – 3.71 (m, 2.6H), 3.25 – 3.17 (m, 0.7H), 3.10 – 3.02 (m, 0.3H), 2.38 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.91 (m, 4H), 1.92 – 1.69 (m, 4H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 167.5, 156.3, 154.5, 148.2, 136.9, 132.5, 129.1, 128.9, 128.6, 126.5, 125.0, 124.2, 122.5, 121.4, 119.1, 112.1, 64.0, 58.8, 55.1, 53.7, 51.2, 25.6, 25.3, 25.3, 23.4$ ppm. **IR (film):** 3058, 2962, 2926, 2879, 1724, 1622, 1586, 1566, 1517, 1468, 1443, 1409, 1267, 1236, 1160, 1102, 1072, 1045, 1029, 997, 909, 859, 813, 728, 677, 645, 620. **LRMS (ESI):** m/z (%) 402 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** m/z 402.2176 [402.2176 berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2^+$ (M+H⁺)].

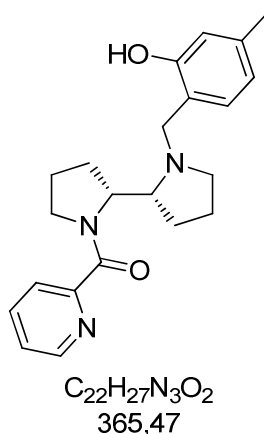
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-3-methylbenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34b)



9.3 mg (0.03 mmol, 12%) einer gelblichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.19 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 366 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 366.2175 [366.2176 berechnet für C₂₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

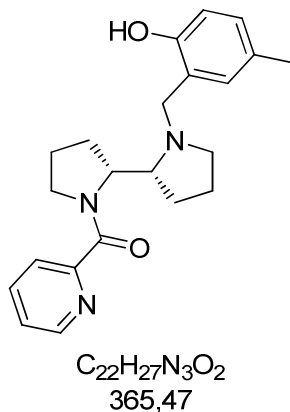
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-4-methylbenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34c)



15.8 mg (0.04 mmol, 21%) weiß-gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.19 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 366 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 366.2177 [366.2176 berechnet für C₂₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

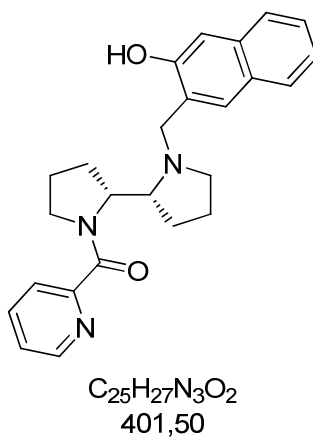
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-5-methylbenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34d)



17.4 mg (0.05 mmol, 23%) eines weiß-gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.21 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 366 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS:** *m/z* 366.2177 [366.2176 berechnet für C₂₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

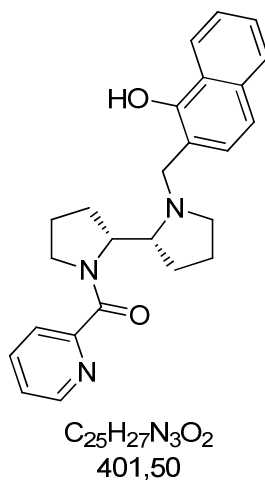
((2*R*,2'*R*)-1'-((3-Hydroxynaphthalen-2-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34f)



15.1 mg (0.04 mmol, 18%) eines weiß-gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.16 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 402 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 402.2183 [402.2176 berechnet für C₂₅H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

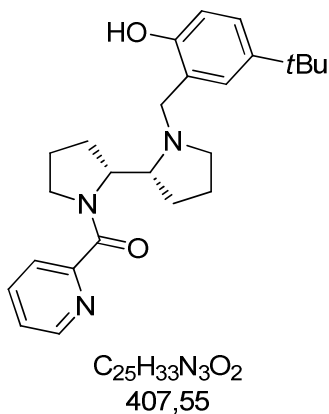
((2*R*,2'*R*)-1'-((1-Hydroxynaphthalen-2-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34g)



10.1 mg (0.03 mmol, 12%) einer rot-braunen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.15 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 402 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 402.2176 [402.2176 berechnet für C₂₅H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

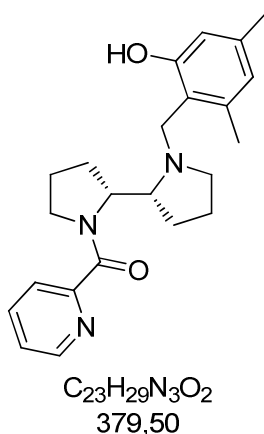
((2*R*,2'*R*)-1'-((5-(*tert*-Butyl)-2-hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34i)



25.0 mg (0.06 mmol, 30%) einer gelblichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.20 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 408 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 408.2636 [408.2646 berechnet für C₂₅H₃₄N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

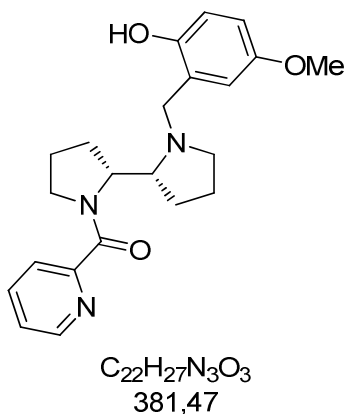
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-4,6-dimethylbenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon
(2-34j)



9.8 mg (0.03 mmol, 13%) eines weiß-gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.30 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 380 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 380.2328 [380.2333 berechnet für C₂₃H₃₀N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

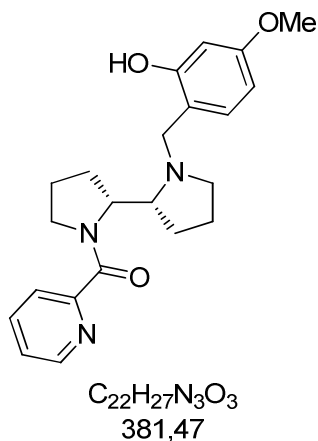
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-5-methoxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon
(2-34k)



22.7 mg (0.06 mmol, 29%) einer gelblichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.20 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 382 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 382.2113 [382.2125 berechnet für C₂₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

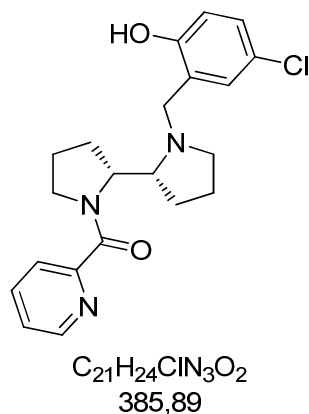
((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxy-4-methoxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon
(2-34l)



21.9 mg (0.06 mmol, 28%) einer gelblichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

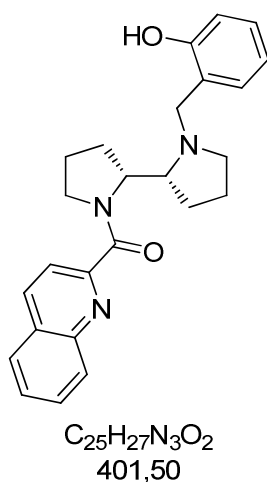
R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.20 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 382 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 382.2113 [382.2125 berechnet für C₂₂H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-(5-Chlor-2-hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-34m)



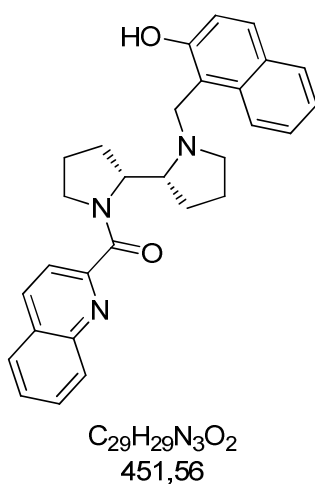
22.4 mg (0.06 mmol, 28%) eines weiß-bräunlichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.20 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 386 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 386.1625 [386.1630 berechnet für C₂₁H₂₅ClN₃O₂⁺ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(quinolin-2-yl)methanon (2-53a)

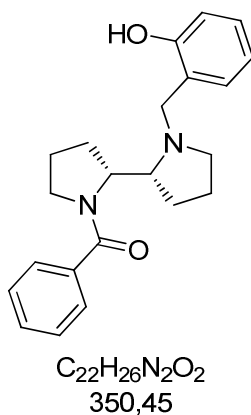
60.7 mg (0.15 mmol, 74%) einer leicht gelblichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.30 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 402 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 402.2144 [402.2176 berechnet für C₂₅H₂₈N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(chinolin-2-yl)methanon (2-53b)

31.3 mg (0.07 mmol, 34%) einer rot-bräunlichen stark viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

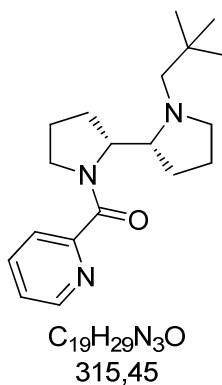
R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.20 [UV, CAM, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 452 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):** *m/z* 452.2319 [452.2333 berechnet für C₂₉H₃₀N₃O₂⁺ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(phenyl)methanon (2-54)

119.3 mg (0.34 mmol, 69%) eines weiß-gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.38 [UV, Ninhydrin]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 351 (100) [(M+H⁺)].

HRMS (ESI): *m/z* 351.2061 [351.2067 berechnet für C₂₂H₂₇N₂O₂⁺ (M+H⁺)].

((2*R*,2'*R*)-1'-Neopentyl-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (2-58f)

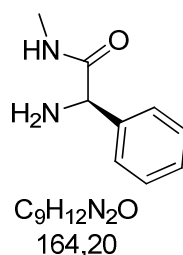
40.2 mg (0.13 mmol, 63%) einer gelben viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3 + 5% Et₃N): 0.36 [UV]. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 316 (100) [(M+H⁺)]. **HRMS (ESI):**

m/z 316.2367 [316.2383 berechnet für C₂₂H₂₇N₂O₂⁺ (M+H⁺)].

Synthese der Aminosäure-Derivative

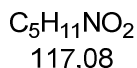
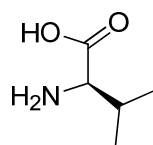
Freisetzung von D-Phenylglycin-Methylamid (2-59a)



2-**14a** (53.1 mg, 0.26 mmol, 94%*ee*) wurde in Toluol (0.76 ml) vorgelegt. Essigsäure (1.0 ml) und Salzsäure (1.0 M, 4.0 ml) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 1 h bei 100 °C in der Mikrowelle gerührt. Es wurde auf 0 °C gekühlt und unter Rühren Dichlormethan und NaOH (1.5 g, in kleinen Dosen) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:EE = 1:1→0:1→EE:MeOH = 9:1) Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses geschah über Derivatisierung nach einer literaturbekannten Vorschrift.^[68] 27.4 mg (0.17 mmol, 64%, 93%*ee*) einer gelblichen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (EE:MeOH = 9:1): 0.20 [UV, Ninhydrin]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40 – 7.27 (m, 5H), 7.05 (br s, 1H), 4.52 (s, 1H), 2.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 2.20 (br s, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 173.6, 141.1, 128.9, 128.1, 127.0, 59.9, 26.2 ppm. **HPLC:** (Kromasil RP 18; flow: 0.6 ml/min; ACN:TFA (0.1%, aq.) = 50:50→80:20 (60 min); 254 nm) 93%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 24.11 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 27.84 min).

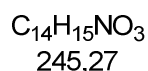
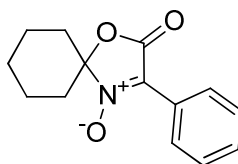
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

Freisetzung von D-Valin (2-60b)

2-57h (350.4 mg, 2.0 mmol, >99%*ee*) wurde in Toluol (4.5 ml) vorgelegt. Essigsäure (7.2 ml) und Salzsäure (konz., 28.6 ml) wurden hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 42 h bei 105 °C gerührt. Es wurde auf Raumtemperatur gekühlt und das Rohprodukt über einen Ionenaustauscherharz (DOWEX® 50W8-100) aufgereinigt, welcher in eine Säule gefüllt war. Dafür wurde das saure Reaktionsgemisch auf den Harz gegeben und mit dest. Wasser, Ethanol und erneut mit dest. Wasser gespült, bis ein fast neutraler pH-Wert gemessen werden konnte. Anschließend wurde der Harz mit Ammoniak-Lösung (wässrig, 10%) gespült, bis auf einer Dünnschichtchromatographie kein positives Ergebnis nach Anfärben mit Ninhydrin-Lösung zu sehen war. Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses geschah über Derivatisierung nach einer literaturbekannten Vorschrift.^[68] 149.5 mg (1.28 mmol, 64%, 99%*ee*) einen weißen Feststoff konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ = 3.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.33 – 2.25 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. HPLC: (Kromasil RP 18; flow: 0.6 ml/min; ACN:TFA (0.1%, aq.) = 50:50→80:20 (60 min); 254 nm) 99%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 22.27 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 35.31 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[140]

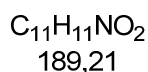
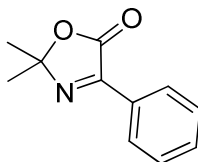
2-Oxo-3-phenyl-1-oxa-4-azaspiro[4.5]dec-3-en 4-oxid (2-70)

Zunächst wurde 2-68 nach einer Vorschrift von Katagiri *et al.* hergestellt.^[72] Es konnte allerdings nicht rein erhalten werden. Aus diesem Grund wurde es zusammen mit der Verunreinigung in der Direktarylierung eingesetzt. Dazu wurde in einem ausgeheizten

Rundkolben 2-68 (75.0 mg, 0.44 mmol), Kaliumcarbonat (122.5 mg, 0.89 mmol, 2.0 Äq.) und Triphenylphosphin (17.4 mg, 0.07 mmol, 0.15 Äq.) in Toluol (abs., 4.4 ml) gelöst und das entsprechende Arylbromid (98%, 71.0 mg, 0.44 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Zuletzt wurde Palladiumacetat (5.0 mg, 0.02 mmol, 0.05 Äq.) zur Reaktionsmischung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 120 °C in der Mikrowelle 1 h gerührt. Es wurde über Celite abfiltriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Produktgemisches erfolgte über Säulenchromatographie.(PE:EE = 8:2→1:1) 65.0 mg (0.27 mmol, 60% bezogen auf die eingewogene, verunreinigte Ausgangsverbindung) eines gelblichen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.44 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.70 – 8.62 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 3H), 2.32 (td, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 2H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 5H), 1.44 – 1.33 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101, MHz, CDCl₃):** δ = 163.8, 131.6, 128.7, 127.0, 124.9, 124.62, 104.7, 34.6, 24.0, 22.3 ppm.

2,2-Dimethyl-4-phenyloxazol-5(2H)-on (2-64)^[70]



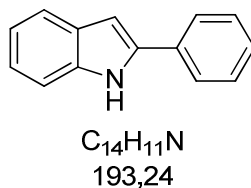
Acetonoxim (657.8 mg, 9.0 mmol) wurde zusammen mit Phenylglyoxalsäure (2.03 g, 13.5 mmol, 1.5 Äq.) in einen Rundkolben gegeben und über Nacht am Wasserabscheider refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und säulenchromatographisch aufgereinigt.(PE:EE = 9:1) Das Produkt wurde als Gemisch mit dem entsprechenden *N*-Oxid erhalten. Dieses konnte vollständig zum Imin umgesetzt werden. Dazu wurde es in Ethanol (abs., ca. 0.5 M) gelöst und Palladium auf Bariumsulfat (10 Gew% bezogen auf das Eduktgemisch) hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde mehrmals evakuiert und mit Wasserstoff geflutet. Das Reaktionsgemisch wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff isoliert.

R_f (PE:EE = 9:1): 0.30 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.40 – 8.35 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 1.69 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101, MHz, CDCl₃):** δ = 164.5, 155.6, 132.5, 128., 128.9, 128.7, 104.1, 26.3 ppm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV VIII) zur Synthese der 2-Phenylindol-Derivate

Es wurden Phenylhydrazin (83.5 mmol, 1.0 Äq.) und das entsprechende Acetophenon-Derivat (83.5 mmol, 1.0 Äq.) mit Essigsäure (10 Tropfen) 50 min in Ethanol (10 ml) refluxiert. Das entstandene Hydrazon wurde abfiltriert, mit Salzsäure (1 M, 10 ml) und kaltem Ethanol (20 ml) gewaschen. Das Hydrazon wurde dann getrocknet und mit Polyphosphorsäure (90 g) 10 min bei 100 °C in einem Becherglas gerührt. Anschließend wurde die Polyphosphorsäure in Wasser (dest., 225 ml) gelöst und der entstandene Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wurde in Ethylacetat gelöst und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (gesättigt, wässrig) neutralisiert. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde der weiße Feststoff aus Ethanol umkristallisiert.

2-Phenyl-1H-indol (2-73a)



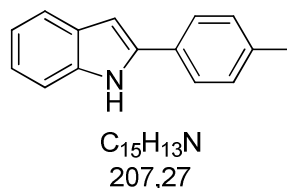
5.52 g (28.6 mmol, 34%) eines farblosen Feststoffs konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.35 (s, 1 H), 7.71-7.66 (m, 3 H), 7.50 – 7.42 (m, 3 H), 7.38 – 7.34 (m, 1 H), 7.25 – 7.23 (m, 1 H), 7.18 – 7.14 (m, 1 H), 6.87 (dd, *J* = 0,8 Hz, 2,2 Hz, 1 H) ppm.

¹³C-NMR (101, MHz, CDCl₃): δ = 137.9, 136.8, 132.3, 129.3, 129.0, 127.7, 125.2, 122.4, 120.7, 120.3, 110.9, 100.0 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141]

2-(*p*-Tolyl)-1H-indol (2-73b)

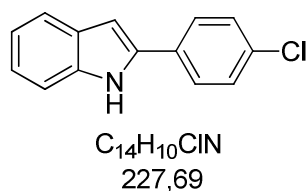


6.10 g (29.4 mmol, 35%) eines farblosen Feststoffs konnten isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.36 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7.61 – 7.57 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.28 – 7.27 (m, 1 H), 7.23 – 7.13 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101, MHz, CDCl_3): δ = 138.1, 137.6, 136.7, 129.7, 129.6, 125.1, 122.1, 120.5, 120.2, 110.8, 99.4, 21.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141]

2-(4-Chlorophenyl)-1H-indol (2-73c)

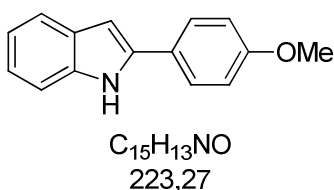


5.42 g (23.9 mmol, 29%) eines braunen Feststoffs konnten isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.28 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 3 H), 7.48 – 7.41 (m, 3 H), 7.26 – 7.15 (m, 2 H), 6.84 – 6.82 (m, 1 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101, MHz, CDCl_3): δ = 136.9, 136.7, 133.4, 130.9, 129.2, 129.2, 122.7, 120.7, 120.5, 110.9, 100.5 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[142]

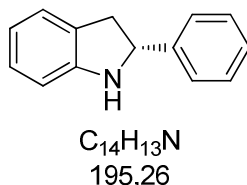
2-(4-Methoxyphenyl)-1H-indol (2-73d)



7.49 g (33.5 mmol, 40%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.35 (s, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 2 H), 7.64 – 7.61 (m, 1 H), 7.41 – 7.39 (m, 1 H), 7.00 – 6.91 (m, 4 H), 6.74 – 6.73 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$** (101, MHz, CDCl_3): δ = 159.6, 145.5, 141.3, 129.2, 126.8, 125.2, 121.9, 119.9, 114.5, 110.7, 98.8, 55.3 ppm.

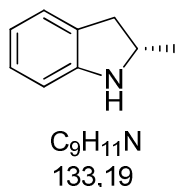
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141]

(S)-2-Phenylindolin (2-74)

Das Indol (0.025 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen und in Chloroform (2.25 ml) gelöst. Nacheinander wurde der Katalysator (0.1 ml, 25.0 mM in Chloroform, 0.1 Äq.), Essigsäure (0.1 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.05 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (0.5 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung analysiert.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.43 (m, 2 H), 7.38 – 7.34 (m, 2 H), 7.32 – 7.29 (m, 1 H), 7.12 – 7.07 (m, 2 H), 6.78 – 6.74 (m, 1 H), 6.70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3.47 (dd, *J* = 9,2 Hz, *J* = 15,7 Hz, 1 H), 3.02 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1 H) ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 90:10; 220 nm) 19%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 7.54 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 8.20 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[141]

(S)-2-Methylindolin (2-76)

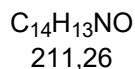
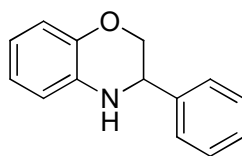
Das Indol (0.15 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen und in Chloroform (13.5 ml) gelöst. Nacheinander wurde der Katalysator (0.6 ml, 25.0 mM in Chloroform, 0.1 Äq.), Essigsäure (0.6 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.3 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.5 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über eine mit

Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:EE = 8:2) 19.5 mg (0.15 mmol, 98%, 87%*ee*) einer gelblichen viskosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.57 [UV, Ninhydrin]. **[α]²⁰_D** = -4.6 (c = 0.65, Benzol). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.04 – 6.98 (m, 1H), 6.69 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.05 – 3.94 (m, 1H), 3.67 (sh, 1H), 3.15 (dd, *J* = 15.4, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 15.4, 7.8 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 151.1, 129.0, 127.4, 124.9, 118.7, 109.3, 55.3, 37.9, 22.4 ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 98:2; 220 nm) 87%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 6.48 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 6.96 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[24]

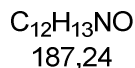
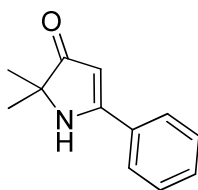
3-Phenyl-3,4-dihydro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-2-on (2-78)



Das Produkt wurde nach **AAV IV** hergestellt und ohne Aufreinigung der Enantiomerenüberschuss bestimmt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 – 7.34 (m, 5H), 6.91 – 6.80 (m, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 2H), 4.54 (dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 10.6, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.6, 8.6 Hz, 2H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[74]

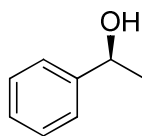
2,2-Dimethyl-5-phenyl-1H-pyrrol-3(2H)-on (2-88)

Acetophenon (5.0 ml, 42.9 mmol) wurde vorgelegt und nacheinander 2-Methylalaninmethylester (153.6 mg, 1.0 mmol) und Natriumacetat (82.0 mg, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei 150°C in der Mikrowelle gerührt. Anschließend wurden Ethylacetat und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) hinzugegeben und das Gemisch in einen Scheidetrichter überführt. Die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Produktgemisches erfolgte über Säulenchromatographie.(PE:EE = 1:0→0:1) 33.6 mg (0.18 mmol, 18%) eines farblosen Feststoffs konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69 – 7.64 (m, 2H), 7.56 – 7.45 (m, 3H), 5.54 (s, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.38 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 206.0, 172.7, 132.0, 130.8, 129.2, 126.8, 96.4, 65.4, 24.5, 20.4 ppm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (IX) zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen

Das Keton (0.2 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen und in Chloroform (0.4 ml) gelöst. Nacheinander wurde der Katalysator (0.4 ml, 50.0 mM in Chloroform, 0.1 Äq.), Essigsäure (0.8 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.4 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 28 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.0 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt.(PE→PE:EE = 8:2)

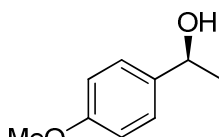
(S)-1-Phenylethanol (2-90a)

$C_8H_{10}O$
122,16

20.3 mg (0.16 mmol, 80%, 81%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.29 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -29.8 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 4.90 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.91 (br s, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 146.0, 128.6, 127.6, 125.5, 70.6, 25.3 ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 99:1; 220 nm) 81%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 15.56 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 16.81 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

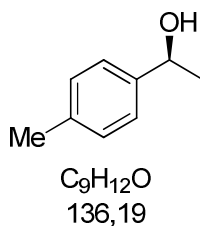
(Rac)-1-(4-Methoxyphenyl)ethanol (2-90b)

$C_9H_{12}O_2$
152,19

13.8 mg (0.09 mmol, 45%, *rac*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.41 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.32 – 7.29 (m, 2H), 6.91 – 6.87 (m, 2H), 4.86 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.75 (s, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 159.2, 138.2, 126.8, 114.0, 70.1, 55.5, 25.2 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) *rac* (Enantiomer 1 *t_R* = 28.75 min, Enantiomer 2 *t_R* = 30.46 min).

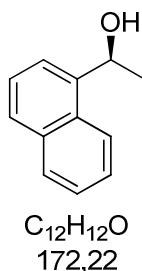
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[143]

(S)-1-(*p*-Tolyl)ethanol (2-90c)

18.1 mg (0.13 mmol, 67%, 42%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.49 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -14.0 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 143.0, 137.2, 129.3, 125.5, 70.4, 25.2, 21.2 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 42%*ee* (*R*-Enantiomer *t_R* = 15.02 min, *S*-Enantiomer *t_R* = 16.07 min).

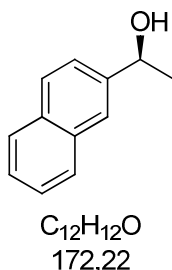
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

(S)-1-(Naphthalen-1-yl)ethanol (2-90d)

12.7 mg (0.07 mmol, 37%, 84%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.34 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -46.9 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.94 – 7.85 (m, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 5.74 – 5.65 (m, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 141.5, 134.0, 130.5, 129.0, 128.1, 126.2, 125.7, 123.3, 122.1, 67.3, 24.5 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 84%*ee* (*S*-Enantiomer *t_R* = 22.26 min, *R*-Enantiomer *t_R* = 25.26 min).

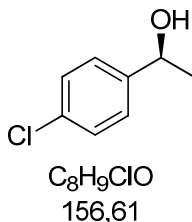
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[144]

(S)-1-(naphthalen-2-yl)ethanol (2-90e)

28.0 mg (0.16 mmol, 81%, 72%*ee*) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.29 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -23.4 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 7.88 – 7.79 (m, 4H), 7.54 – 7.45 (m, 3H), 5.07 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 143.3, 133.5, 133.1, 128.5, 128.1, 127.8, 126.3, 125.9, 124.0, 70.7, 25.3 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 72%*ee* (*R*-Enantiomer *t_R* = 26.76 min, *S*-Enantiomer *t_R* = 28.24 min).

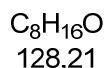
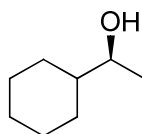
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

(S)-1-(4-Chlorophenyl)ethanol (2-90f)

24.5 mg (0.16 mmol, 78%, 70%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 4:1): 0.23 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -20.8 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.34 – 7.28 (m, 1H), 4.87 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 144.38, 133.23, 128.74, 126.93, 69.89, 25.39 ppm. **HPLC:** (Chiracel OJ; flow: 0.8 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 95:5; 220 nm) 70%*ee* (*S*-Enantiomer *t_R* = 13.23 min; *R*-Enantiomer *t_R* = 14.44 min).

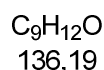
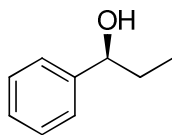
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[146]

(S)-1-Cyclohexylethanol (2-90g)

25.2 mg (0.20 mmol, 98%, 46%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.42 [KMnO₄, CAM]. **[α]²⁰_D** = +2.7 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 3.53 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.32 – 1.16 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06 – 0.86 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 72.4, 45.3, 28.9, 28.5, 26.7, 26.4, 26.3, 20.5 ppm. **HPLC** (Nach Derivatisierung mit Phenylisocyanat^[xxx]; CHIRACEL OD, Heptan:*i*PrOH 90:10, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 46%*ee* (*S*-Enantiomer *t_R* = 6.07 min, *R*-Enantiomer *t_R* = 12.24 min)

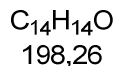
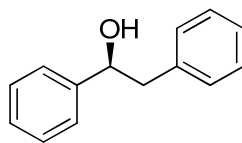
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

(S)-1-Phenylpropan-1-ol (2-90h)

20.8 mg (0.15 mmol, 76%, 75%*ee*) eines farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.47 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = -22.9 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.38 – 7.33 (m, 4H), 4.60 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.82 (s, 1H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 144.7, 128.6, 127.6, 126.1, 76.2, 32.1, 10.3 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 75%*ee* (*R*-Enantiomer *t_R* = 13.71 min, *S*-Enantiomer *t_R* = 14.94 min).

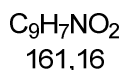
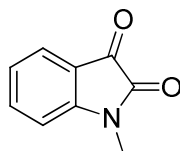
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

(S)-1,2-Diphenylethanol (2-90i)

23.6 mg (0.12 mmol, 60%, 77%*ee*) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 7:3): 0.48 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = +18.5 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.40 – 7.32 (m, 5H), 7.32 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.91 (ddd, *J* = 8.0, 4.9, 2.7 Hz, 1H), 3.11 – 2.96 (m, 2H), 1.98 (s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 144.0, 138.2, 129.6, 128.6, 128.5, 127.7, 126.7, 126.0, 75.5, 46.2 ppm. **HPLC** (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 99:1, flow 1.0 mL/min, 220 nm) 77%*ee* (*R*-Enantiomer *t_R* = 25.67 min, *S*-Enantiomer *t_R* = 27.75 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[145]

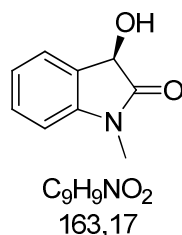
1-Methylindoline-2,3-dion (2-93a)^[83]

Isatin (3.0 g, 20.4 mmol) wurde in DMF (abs., 20.4 ml) vorgelegt und nacheinander Kaliumcarbonat (6.9 g, 51.0 mmol, 2.5 Äq.) und Methyljodid (3.8 ml, 61.2 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde Wasser (dest., 200 ml) hinzugefügt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→PE:EE = 3:7) 3.116 g (19.33 mmol, 95%) eines orangefarbenen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.42 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 183.43, 158.32, 151.56, 138.52, 125.31, 123.91, 117.54, 110.05, 26.29 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[85]

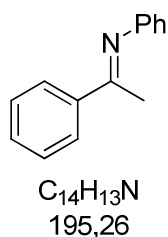
(R)-3-Hydroxy-1-methylindolin-2-on (2-94a)



1-Methylindoline-2,3-dion (4.0 mg, 0.025 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen. Nacheinander wurde der Katalysator (0.1 ml, 25.0 mM in Chloroform, 0.1 Äq.), Essigsäure (0.1 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.05 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h bei -30 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumchlorid-Lösung (0.5 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung analysiert.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.20 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.46 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.10 (tt, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.18 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 177.4, 144.0, 129.9, 127.3, 125.3, 123.4, 108.6, 70.0, 26.4 ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan: *i*PrOH = 90:10; 220 nm) 45%*ee* (*R*-Enantiomer *t_r* = 11.14 min; *S*-Enantiomer *t_r* = 12.35 min).

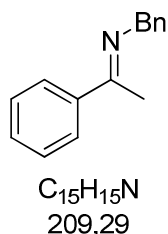
(E)-N-(1-Phenylethylidene)anilin (2-95a)



Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.50 – 7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 165.5, 151.8, 139.6, 130.5, 129.0, 128.4, 127.3, 123.3, 119.5, 17.4 ppm.

(E)-1-Phenyl-N-(1-phenylethylidene)methanamin (2-95b)



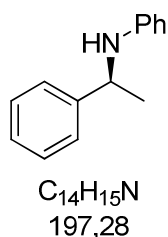
1.25 g (5.97 mmol, 60%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 – 7.87 (m, 2H), 7.46 – 7.23 (m, 8H), 4.76 (s, 2H), 2.35 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166.1, 141.2, 140.7, 129.7, 128.5, 128.3, 127.8, 126.9, 126.7, 55.8, 15.9 ppm.

Allgemeine Arbeitsvorschrift (X) zur asymmetrischen Reduktion von Ketiminen

Das Ketimin (0.1 mmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen und in Chloroform (0.2 ml) gelöst. Nacheinander wurde der Katalysator (0.2 ml, 50.0 mM in Chloroform, 0.1 Äq.), Essigsäure (0.4 ml, 0.5 M in Chloroform, 2.0 Äq.) und zuletzt Trichlorsilan (0.2 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 28 h bei 0 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.0 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt.(EE)

(S)-N-(1-Phenylethyl)anilin (2-96a)

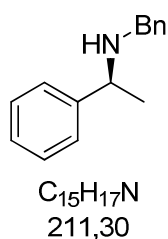


19.7mg (0.10 mmol, 99%, 51%*ee*) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +17.5$ ($c = 1.00$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41 - 7.36$ (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 2H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 2H), 6.66 (tt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.55 – 6.50 (m, 2H), 4.51 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 147.4, 145.4, 129.2, 128.8, 127.0, 126.0, 117.4, 113.4, 53.6, 25.1$ ppm. **HPLC**: (Chiracel OD; flow: 1.0 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 99:1; 220 nm) 51%*ee* (*S*-Enantiomer $t_r = 10.55$ min; *R*-Enantiomer $t_r = 12.26$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[65]

(*S*)-*N*-Benzyl-1-phenylethanamin (2-96b)

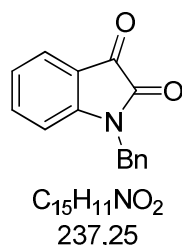


19.6 mg (0.09 mmol, 93%, 90%*ee*) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

$[\alpha]_D^{20} = -34.6$ ($c = 1.00$, EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39 - 7.22$ (m, 10H), 3.82 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.64 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.7, 140.8, 128.6, 128.5, 128.3, 127.1, 127.0, 126.9, 57.7, 51.8, 24.6$ ppm. **HPLC**: (Chiracel OD; flow: 1.0 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 99:1; 220 nm) 90%*ee* (*R*-Enantiomer $t_r = 5.89$ min; *S*-Enantiomer $t_r = 6.41$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[147]

1-Benzylindoline-2,3-dion (2-93b)



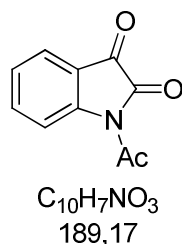
Isatin (2.943 g, 20.0 mmol) wurde in DMF (abs., 20 ml) vorgelegt und nacheinander Kaliumcarbonat (6.910 g, 50.0 mmol, 2.5 Äq.) und Benzylbromid (7.136 ml, 60.0 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einen Scheidetrichter überführt. Es wurde Wasser (dest., 200 ml)

hinzugefügt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→PE:EE = 1:1) 4.640 g (19.56 mmol, 98%) eines orangefarbenen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.56 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.60 (ddd, *J* = 7.5, 1.3, 0.5 Hz, 1H), 7.47 (td, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.27 (m, 5H), 7.08 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 183.3, 158.39, 150.9, 138.4, 134.7, 129.2, 128.3, 127.6, 125.5, 124.0, 117.8, 111.1, 44.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[85]

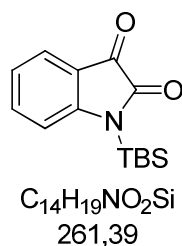
1-Acetylintoline-2,3-dion (2-93d)



Isatin (4.000 g, 27.19 mmol) wurde in Essigsäureanhydrid (100.0 ml) refluxiert. Nach 2 h wurde das Heizbad abgeschaltet und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde heruntergekühlt und auf Eiswasser geschüttet. Der dabei ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit dest. Wasser gewaschen, getrocknet und über Säulenchromatographie aufgereinigt.(PE→PE:EE = 1:1) 2.460 g (13.0 mmol, 48%) eines gelben Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.60 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 7.6, 1.4, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 180.3, 169.8, 158.1, 148.7, 139.1, 126.3, 125.4, 119.4, 118.4, 26.6 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[86]

1-(tert-Butyldimethylsilyl)indoline-2,3-dion (2-93e)

Tert-Butyldimethylsilylchlorid (4.522 g, 30.0 mmol, 2.0 Äq) wurde in Dichlormethan gelöst und nacheinander wurden Isatin (2.252 g, 15.0 mmol), DMAP (183.3 mg, 1.5 mmol, 0.1 Äq) und Triethylamin (6.24 ml, 45.0 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und nach kurzer Säulenchromatographie (PE:EE = 1:1) wurde der erhaltene Feststoff aus Ethanol umkristallisiert. 708.5mg (2.71 mmol, 18%) eines orangefarbenen Feststoffs konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.40 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.11 – 7.02 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.56 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 184.3, 165.0, 155.5, 138.3, 125.8, 123.5, 120.2, 115.1, 26.5, 19.8, -3.2 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

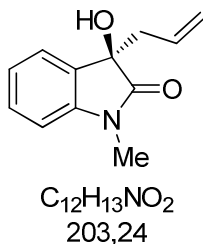
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen

Das Isatin (50 µmol) wurde im Reaktionsgefäß eingewogen und nacheinander wurde der Katalysator (Stammlösung in Chloroform), DIPEA (Stammlösung in Chloroform) und zuletzt Trichlorsilan (0.1 ml, 1.25 M in Chloroform, 2.5 Äq.) hinzugefügt. Die resultierende Konzentration der Reaktionslösung war dabei 0.1 M. Das Reaktionsgemisch wurde je nach Ansatz 24 - 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wurden Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonat-Lösung (1.4 ml, wässrig, gesättigt) hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und über eine mit Magnesiumsulfat gefüllte Pasteur-Pipette gefiltert. Dieser Vorgang wurde dreimal wiederholt. Die organischen Phasen wurden vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde kurz über Kieselgel filtriert und mit Ethylacetat nachgespült.

Mit **2-93a** wurde eine asymmetrische Allylierung mit vergrößertem Ansatz (24.2 mg, 0.15 mmol) durchgeführt. Es wurden dabei 50 mol% Katalysator (0.125 M in Chloroform) und

2.0 Äq. DIPEA (0.5 M in Chloroform) eingesetzt. Zur Aufarbeitung wurde Natriumhydrogencarbonat-Lösung (4.2 ml, wässrig, gesättigt) verwendet. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. (EE) Das Produkt konnte allerdings nicht in Reinform erhalten werden.

3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (2-112a)

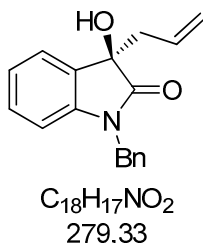


31 mg (Gehalt: 75%, Ausbeute: 76%, 89%*ee*) eines weißen Feststoffs konnten erhalten werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.42 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = +15.4 (c = 1.00, CH₂Cl₂). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.40 – 7.37 (m, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.13 – 7.07 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (dddd, *J* = 16.7, 10.2, 8.3, 6.4 Hz, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ = 177.87, 143.45, 130.64, 129.83, 124.24, 123.18, 120.53, 108.51, 75.96, 43.05, 26.29 ppm. **HPLC**: (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 97:3; 220 nm) (Enantiomer 1 *t_r* = 26.08 min; Enantiomer 2 *t_r* = 28.18 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[84]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxyindolin-2-on (2-112b)



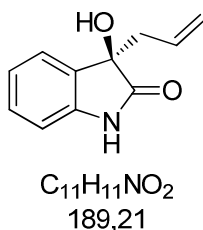
Das Produkt wurde als ein weißer Feststoff erhalten.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.53 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.40 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 5H), 7.20 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.63 (dddd, *J* = 16.9, 10.1, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 15.7 Hz,

1H), 4.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H) ppm. **^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 178.0, 142.6, 135.6, 130.7, 129.8, 129.7, 128.9, 127.8, 127.4, 124.3, 123.2, 120.7, 109.6, 76.1, 44.0, 43.2$ ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) (Enantiomer 1 $t_r = 20.88$ min; Enantiomer 2 $t_r = 28.40$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[82]

3-Allyl-3-hydroxyindolin-2-on (2-112c)

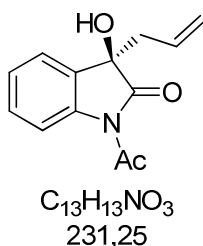


Das Produkt wurde als ein weißer Feststoff erhalten.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.23 [UV, CAM]. **^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7.38$ (dd, $J = 7.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 7.08 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.71 (dddd, $J = 16.9, 10.4, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.19 – 5.11 (m, 2H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.66 – 2.57 (m, 1H) ppm. **^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3):** $\delta = 180.0, 140.4, 130.4, 130.3, 129.9, 124.7, 123.22, 120.7, 110.4, 76.3, 43.0$ ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:*i*PrOH = 90:10; 220 nm) (Enantiomer 1 $t_r = 11.80$ min; Enantiomer 2 $t_r = 17.07$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[84]

1-Acetyl-3-allyl-3-hydroxyindolin-2-one (2-112d)



Das Produkt wurde als ein weißer Feststoff erhalten.

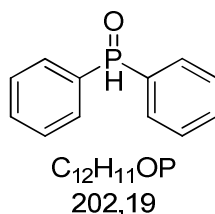
R_f (PE:EE = 1:1): 0.60 [UV, CAM]. **^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8.20$ (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.25 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.54 (dddd, $J = 16.7, 10.3, 8.7, 6.1$ Hz, 1H), 5.15 – 5.10 (m, 2H), 3.04 (br s, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.70 – 2.63 (m, 1H), 2.62 (s, 3H) ppm. **^{13}C -NMR (151 MHz, CDCl_3):** $\delta = 178.7, 170.7, 139.7, 130.3, 129.8, 128.9,$

125.8, 123.9, 121.4, 116.9, 76.1, 43.9, 26.5 ppm. **HPLC:** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 96:4; 220 nm) (Enantiomer 1 t_r = 15.00 min; Enantiomer 2 t_r = 15.81 min. In ethanolischer Lösung war eine langsame Ringöffnung zu beobachten, wobei beide Enantiomere im HPLC getrennt zu beobachten waren: Enantiomer 1* t_r = 20.37 min; Enantiomer 2* t_r = 24.65 min.).

3.2 Studien zur Totalsynthese von Tetrafibricin

Synthese des Bausteins für den Iterationszyklus

Diphenylphosphinoxid (2-100)^[104]

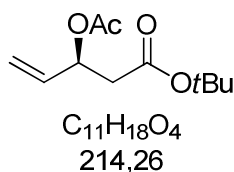


Chlordiphenylphosphin (10.2 g, 45.3 mmol) wurde bei 0 °C in Salzsäure (wässrig, 1 M, 56.6 ml, 1.25 Äq.) suspendiert und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung (wässrig, gesättigt) und mit Natriumchloridlösung (wässrig, gesättigt) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung verwendet. 8.1 g (40.1 mmol, 88%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.61 (s, 1 H), 7.68 – 7.61 (m, 4 H), 7.53 – 7.47 (m, 2 H), 7.43 (m, 4 H) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 132.5, 132.5, 131.9, 130.9, 130.7, 130.6, 128.9, 128.8 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(S)-*tert*-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat (2-96)^[104]



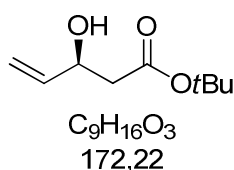
In einem ausgeheizten Kolben wurde (*Rac*)-*tert*-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat (12.6 g, 73.3 mmol) in Pentan (250 ml) gelöst und nacheinander pulverförmiges 4 Å Molekuarsieb (12.1 g), PS Amano Lipase (8.06 g) und Vinylacetat (19.0 g, 20.3 ml, 220.0 mmol, 3.00 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 30°C für 3 h gerührt und anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Druck betrug dabei mind. 40 mbar bei einer Wasserbadtemperatur von 45 °C.

Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.(PE:EE 95:5→80:20) 7.81 g (36.4 mmol, 50%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=8:2): 0.50 [CAM]. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 5.85 - 5.76 (m, 1 H), 5.62 - 5.56 (m, 1 H), 5.31 - 5.25 (m, 1 H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1 H), 2.53 - 2.48 (m, 1 H), 2.03 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 169.8, 169.0, 135.3, 117.4, 81.1, 71.2, 40.8, 28.1, 21.1 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

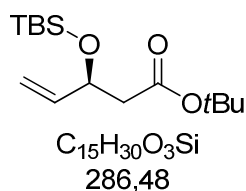
(S)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat (2-97)^[104]



Zu einer Suspension aus Kaliumcarbonat (10.08 g, 72.9 mmol, 2.0 Äq.) in MeOH (26 ml, abs.) wurde bei 10 °C eine Lösung aus (S)-tert-Butyl-3-acetoxypent-4-enoat (7.81 g, 36.5 mmol) in MeOH (26 ml, abs.) gegeben. Die Suspension wurde 15 min bei 10 °C gerührt. Anschließend wurde mit destilliertem Wasser verdünnt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung Des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie.(PE:EE = 9:1→7:3) 5.62 g (32.7 mmol, 90%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=8:2): 0.38 [CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 5.91 - 5.79 (m, 1 H), 5.32 - 5.23 (m, 1 H), 5.14 - 5.08 (m, 1 H), 4.51 - 4.42 (m, 1 H), 3.20 - 3.13 (m, 1 H), 2.52 - 2.45 (m, 1 H), 2.45 - 2.37 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 171.7, 139.1, 115.2, 81.5, 69.1, 42.3, 28.2 ppm. **HPLC** (Chiralpak IA; flow: 1.0 ml/min; Heptan:EtOH = 95:5; 220 nm) 98%*ee* (*S*-Enantiomer *t_r* = 7.15 min; *R*-Enantiomer *t_r* = 8.16 min; Racemat: 7.32 min; 8.23 min)

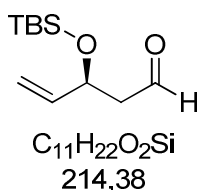
Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat (2-98)^[104]

Zu einer Lösung aus (S)-tert-Butyl-3-hydroxypent-4-enoat (4.21 g, 24.47 mmol) in DMF (abs., 24 ml) wurden nacheinander Imidazol (5.00 g, 73.41 mol, 3.0 Äq.) und tert-Butyldimethylsilylchlorid (5.53 g, 36.70 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Destilliertes Wasser wurde hinzugefügt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→PE:EE = 9:1) 6.99 g (24.41 mmol, quant.) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE= 95:5): 0.51 [CAM]. **¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):** δ = 5.83 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.2 Hz, 1 H), 5.20 (dt, J = 17.1, 1.4 Hz, 1 H), 5.05 (dt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1 H), 2.45 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 1 H), 2.34 (dd, J = 14.8, 5.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 9 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (d, J = 13.6 Hz, 6 H) ppm. **¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃):** δ = 170.4, 140.7, 114.5, 80.5, 71.0, 45.0, 28.3, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

(S)-3-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal (2-99)^[104]

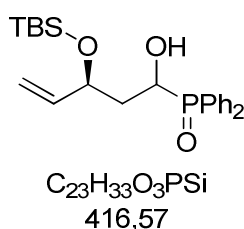
(S)-tert-Butyl-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat (7.60 g, 26.53 mmol) wurde in DCM (abs., 266 ml) vorgelegt und bei -78 °C Diisobutylaluminumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol, 24.32 ml, 29.18 mmol, 1.1 Äq.) innerhalb von ungefähr 60 min über einen Tropftrichter zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei -78 °C für 3.0 h gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Ethylacetat abgebrochen. Zur Aufarbeitung wurde Kaliumnatriumtartrat-Lösung (wässrig, ges.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Glycerin (5.7 ml)

hinzugefügt und das Gemisch über Nacht stark gerührt. Am darauffolgenden Tag wurde die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produktgemisch wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→PE:EE = 7:3) 5.213 g (24.32 mmol, 92%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE= 8:2): 0.66 [CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 9.77 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.87 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 5.8 Hz, 1H), 5.26 (dt, *J* = 17.1, 1.4 Hz, 1H), 5.11 (dt, *J* = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.68 – 4.61 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 15.7, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 15.7, 5.0, 2.2 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 201.65, 140.14, 115.00, 69.57, 51.40, 25.87, 18.23, -4.25, -4.89 ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

((S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)diphenylphosphinoxid (2-101)^[104]



(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enal (5.170 g, 24.12 mmol) wurde in THF (abs., 61 ml) gelöst und Diphenylphosphinoxid (4.876 g, 24.12 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 18 h lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→EE) 7.671 g (18.41 mmol, 76%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

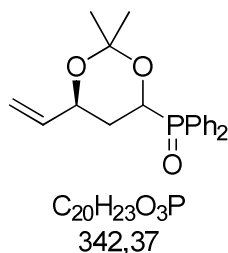
Im NMR-Spektrum konnten zwei Diastereomere (Verhältnis 3:2) beobachtet werden.

R_f (PE:EE= 4:6): 0.29 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.99 – 7.79 (m, 6.5H), 7.58 – 7.40 (m, 10H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.75 (td, *J* = 10.3, 5.2 Hz, 0.6H), 5.27 (dt, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.12 (m, 1.6H), 5.09 – 5.01 (m, 0.7H), 4.82 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.7H), 4.64 – 4.55 (m, 1H), 4.47 (dd, *J* = 12.4, 7.4 Hz, 0.7H), 4.15 – 4.06 (m, 1H), 3.87

(dd, $J = 18.7, 3.0$ Hz, 0.6H), 2.18 – 2.09 (m, 0.6H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.87 (tdd, $J = 10.8, 7.1, 3.6$ Hz, 1H), 1.80 – 1.68 (m, 0.7H), 0.87 (s, $J = 1.6$ Hz, 5.5H), 0.86 (s, 9H), 0.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1.8H), 0.04 (s, 1.8H), 0.02 (d, $J = 0.5$ Hz, 6H). ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

((S)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphinoxid (1-26a)^[104]



((S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxypent-4-en-1-yl)diphenylphosphineoxid (1.899 g, 4.56 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (86.72 mg, 0.46 mmol, 0.1 Äq.) wurden in Methanol (45 ml) gelöst und 1 h bei 40 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 2,2-Dimethoxypropan (23 ml) gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei einem Druck von 330 mbar und 45 °C am Rotationsverdampfer rotiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (DCM → DCM:EE = 1:9) 1.493 g (4.36 mmol, 96%) eines weißen Feststoffs konnten isoliert werden.

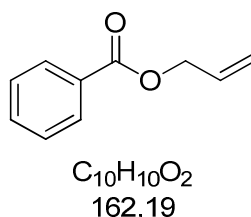
Im NMR-Spektrum konnten zwei Diastereomere (Verhältnis 3:2) beobachtet werden.

R_f (DCM:MeOH= 95:5): 0.40 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7.98 - 7.91$ (m, 3H), 7.87 – 7.79 (m, 3H), 7.59 – 7.41 (m, 10H), 5.81 (ddd, $J = 17.3, 10.5, 5.7$ Hz, 1H), 5.78 – 5.69 (m, 0.7H), 5.22 (dt, $J = 17.0, 1.4$ Hz, 1.2H), 5.18 – 5.07 (m, 2H), 4.83 (ddd, $J = 12.6, 7.8, 2.5$ Hz, 0.6H), 4.74 (ddd, $J = 10.2, 6.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.48 – 4.40 (m, 0.6H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.02 – 1.91 (m, 1.6H), 1.60 – 1.51 (m, 0.6H), 1.50 (s, 1.8H), 1.43 (s, 1.8H), 1.39 (s, 3H), 1.36 (s, 3H) ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[104]

Synthese des Fragments C

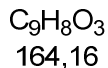
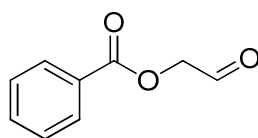
Allylbenzoat (2-94)



Zu einer Lösung aus Benzoylchlorid (86.59 ml, 0.616 mol, 1.12 Äq.) in THF (270 ml) wurden bei 0 °C nacheinander Allylalkohol (37.58 ml, 0.550 mol) und Triethylamin (83.86 ml, 0.605 mol, 1.10 Äq.) gegeben. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure (1 N, wässrig) versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchlorid (wässrig, gesättigt) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde in THF (500 ml) aufgenommen, mit Natronlauge (wässrig, 10%ig, 150 ml) versetzt, um überschüssiges Benzoylchlorid zu quenchen, und 2 h bei Raumtemperatur stark gerührt. Das THF wurde größtenteils am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde destillativ unter Vakuum aufgereinigt. 82.26 g (0.507 mol, 92%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

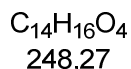
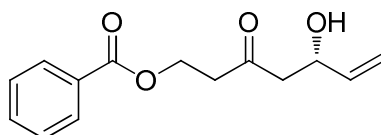
R_f (PE:EE = 9:1): 0.52 [UV, KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.11 – 8.04 (m, 2H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 6.05 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.42 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dq, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.83 (dt, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166.3, 133.1, 132.4, 130.3, 129.7, 128.5, 118.3, 65.6. ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[148]

2-Oxoethylbenzoat (2-92)

Allylbenzoat (1.622 g, 10.00 mmol) wurde in DCM (40 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Es wurde Ozon durch die Reaktionsmischung geblasen, bis eine Blaufärbung erkennbar war. Anschließend wurde so lange Sauerstoff durch die Reaktionslösung geblasen, bis die entstandene Blaufärbung verblasst war. Es wurde Dimethylsulfid (2.94 ml, 40.00 mmol, 4.00 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde über Nacht weitergerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE \rightarrow PE:EE = 1:1) 1.593 g (9.70 mmol, 97%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=6:4): 0.28 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 9.73 – 9.72 (m, 1H), 8.14 – 8.08 (m, 2H), 7.61 (tq, J = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.89 (d, J = 0.6 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 196.0, 166.1, 133.8, 130.1, 129.0, 128.7, 69.2 ppm.

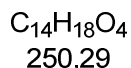
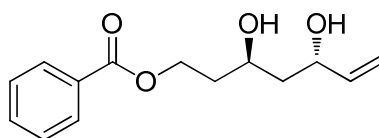
(S)-5-Hydroxy-3-oxohept-6-en-1-ylbenzoat (2-103)

In einem ausgeheizten Kolben unter Stickstoffatmosphäre wurde Diisopropylamin (0.577 ml, 4.12 mmol, 1.35 Äq.) in THF (abs, 30 ml) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. *n*BuLi-Lösung (2.5 molare Lösung in Hexan, 1.647 ml, 4.12 mmol, 1.35 Äq.) wurde hinzugefügt und für 10 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Kühlbad entfernt und für 15 min gerührt. Bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde ((S)-2,2-Dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)diphenylphosphineoxid (1.410 g, 4.12 mmol, 1.35 Äq., gelöst in 10 ml THF) hinzugefügt, wobei eine tiefe, langanhaltende Rotfärbung zu beobachten war, und für ca. 1.0 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. 2-Oxoethylbenzoat (500.7 mg, 3.05 mmol, gelöst in 5 ml THF) wurde hinzugefügt und das Kühlbad entfernt. Das

Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für ungefähr 1.5 h gerührt, wobei sich die Lösung stark trübte. Es wurde KOtBu (342.2 mg, 3.05 mmol, 1.0 Äq.) hinzugefügt und das Gemisch für ungefähr 1.0 h weitergerührt. Die Reaktion wurde mit Ammoniumchlorid-Lösung (wässrig, gesätt.) abgebrochen und dreimal mit Dichlormethan (20-30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (wässrig, 1 N) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM (20-30 ml) extrahiert. Alle vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rückstands erfolgte über Säulenchromatographie. (PE:EE = 4:1→1:1) 350.5 mg (1.41 mmol, 46%) einer gelben Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=1:1): 0.43 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 1H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 5.94 – 5.80 (m, 1H), 5.29 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.13 (dt, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.65 – 4.56 (m, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 207.8, 166.5, 139.0, 133.2, 130.0, 129.7, 128.5, 115.4, 68.7, 59.6, 49.4, 42.6 ppm.

(3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxyhept-6-en-1-ylbenzoat (2-104)

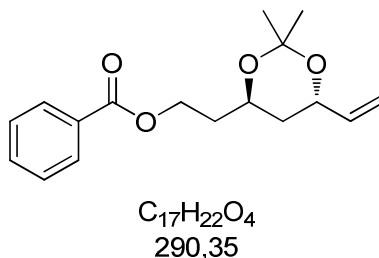


In einem ausgeheizten Kolben wurde unter Stickstoffatmosphäre Tetramethylammonium triacetoxymborohydrid (1.717 g, 6.53 mmol, 5.0 Äq.) in Acetonitril (5.0 ml, abs.) und Eisessig (5.0 ml) vorgelegt und die Lösung auf -35 °C gekühlt. (*S*)-5-Hydroxy-3-oxohept-6-en-1-ylbenzoat (324.0 mg, 1.31 mmol, gelöst in 1.3 ml Acetonitril) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur 18 h weitergerührt. Die Reaktion wurde mit Kaliumnatriumtartrat-Lösung (wässrig, gesättigt) abgebrochen und für 45 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit Dichlormethan verdünnt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen. Die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Alle vereinigten organischen Phasen wurden über

Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rückstands erfolgte über Säulenchromatographie.(PE:EE = 7:3→2:3) 311.4 mg (1.24 mmol, 95%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.27 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.02 (dt, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 2H), 7.60 – 7.52 (m, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 5.91 (dddd, *J* = 17.1, 10.5, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 5.28 (dq, *J* = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 5.12 (ddt, *J* = 10.5, 2.8, 1.5 Hz, 1H), 4.60 (ddt, *J* = 11.1, 7.8, 5.5 Hz, 1H), 4.48 (dddt, *J* = 7.1, 5.3, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 11.2, 5.6 Hz, 1H), 4.10 (dddd, *J* = 10.8, 8.1, 4.4, 2.8 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 1.92 (tdt, *J* = 7.2, 5.8, 1.4 Hz, 2H), 1.79 (dddd, *J* = 14.7, 8.9, 3.6, 2.5 Hz, 1H), 1.70 (dddd, *J* = 14.4, 7.5, 3.0, 2.1 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 167.2, 140.7, 133.2, 130.2, 129.7, 128.5, 114.7, 70.6, 66.0, 62.2, 42.5, 36.8 ppm.

2-((4*R*,6*S*)-2,2-dimethyl-6-vinyl-1,3-dioxan-4-yl)ethylbenzoat (2-91)



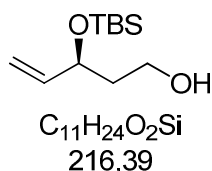
(3*R*,5*S*)-3,5-Dihydroxyhept-6-en-1-ylbenzoat (288.0 mg, 1.15 mmol) wurde in 2,2-Dimethoxypropan (2.9 ml) vorgelegt und *para*-Toluolsulfonsäure (11.0 mg, 0.06 mmol, 0.05 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 45 °C und 330 mbar 2 h rotiert. Es wurde mit Dichlormethan verdünnt und mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Alle vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rückstands erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→PE:EE = 85:15) 305.8 mg (1.05 mmol, 92%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.54 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.09 – 8.03 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 5.91 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 5.8 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 2H), 4.39 (dtt, *J* = 9.0, 6.1, 1.4 Hz, 1H), 4.15 – 4.05 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.39 (s, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.6, 138.7, 133.0, 130.5, 129.7, 128.5, 115.3, 100.7, 68.0, 63.4, 61.6, 37.7, 35.1, 25.4, 24.8$ ppm.

Synthese des Fragments D

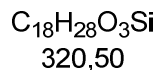
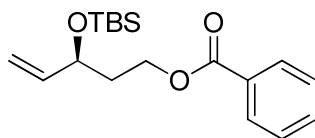
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (2-106)



(S)-*tert*-Butyl-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-enoat (2.340 g, 8.17 mmol) wurde in THF (abs., 27 ml) vorgelegt und bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Diisobutylaluminumhydrid-Lösung (1.2 M in Toluol, 14.29 ml, 17.15 mmol, 2.1 Äq.) innerhalb von 5 min zugegeben. Anschließend wurde das Kältebad entfernt und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Überschüssiges Reagenz wurde mit Ethylacetat unter Kühlung mit einem Eisbad gequenchet. Zur Aufarbeitung wurde Kaliumnatriumtartrat-Lösung (wässrig, gesättigt) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Anschließend wurde Glycerin (1.7 ml) hinzugefügt und das Gemisch über Nacht stark gerührt. Am darauffolgenden Tag wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→PE:EE = 4:1) 1.524 g (7.04 mmol, 86%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.36 [CAM]. $[\alpha]_D^{20} = +5.5$ ($c = 1.00$, MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.85$ (ddd, $J = 17.2, 10.4, 5.8$ Hz, 1H), 5.21 (dt, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.09 (dt, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.41 (tdt, $J = 6.0, 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 1.85 (ddt, $J = 14.3, 8.1, 4.5$ Hz, 1H), 1.71 (dtd, $J = 14.3, 6.2, 4.1$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 140.8, 114.5, 73.3, 60.2, 39.4, 26.0, 18.3, -4.3, -4.9$ ppm.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[149]

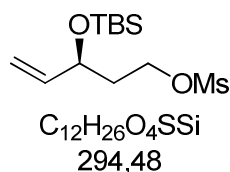
(S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ylbenzoat (2-105)

(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (660.0 mg, 3.05 mmol) wurde in Dichlormethan (abs., 30 mL) vorgelegt und DCC (1.007 g, 4.88 mmol, 1.6 Äq.), Benzoesäure (596.0 mg, 4.88 mmol, 1.6 Äq.) und DMAP (74.5 mg, 0.61 mmol, 0.2 Äq.) wurden hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abfiltriert und das Filtrat mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung (wässrig, gesättigt, 30 ml) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE→PE:EE = 9:1) 920.8 mg (2.87 mmol, 94%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.67 [UV, CAM]. **[α]²⁰_D** = +9.0 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 5.86 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.1 Hz, 1H), 5.21 (dt, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.08 (dt, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.31 (m, 3H), 2.03 - 1.88 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166.6, 141.2, 132.9, 130.6, 129.7, 128.5, 114.4, 70.9, 61.8, 37.1, 26.0, 18.3, -4.2, -4.8 ppm. **IR:** 3072, 2955, 2929, 2886, 2857, 1720, 1271, 1094, 834, 775, 708. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 263 (4), 179 (23), 105 (23), 77 (24), 73 (12), 67 (12). **HRMS (ESI):** *m/z* 343.1698 [343.1700 berechnet für C₁₈H₂₈NaO₃Si (M+Na⁺)].

Synthese des Fragments E

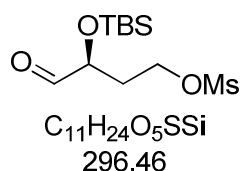
(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ylmethansulfonat (2-110)



(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (1.090 g, 5.04 mmol) wurde in Dichlormethan gelöst. Triethylamin (0.908 ml, 6.55 mmol, 1.3 Äq.) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde Methansulfonylchlorid (0.468 ml, 6.04 mmol, 1.2 Äq.) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht weitergerührt. Es wurde Ammoniumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) hinzugefügt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE:EE = 9:1 → 75:25) 1.386 g (4.71 mmol, 93%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.39 [CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ = 5.79 (ddd, *J* = 16.8, 10.4, 6.2 Hz, 1H), 5.21 (dt, *J* = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.37 – 4.24 (m, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.00 – 1.85 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)**: δ = 140.57, 115.11, 70.17, 66.93, 37.50, 37.44, 25.95, 18.28, -4.18, -4.85 ppm. **IR**: 2955, 2930, 2887, 2857, 1738, 1421, 1174, 917, 833, 775, 527. **HRMS (ESI)**: *m/z* 317.1209 [317.1213 berechnet für C₁₂H₂₆NaO₄SSi (M+Na⁺)].

(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxobutylmethansulfonat (2-109)

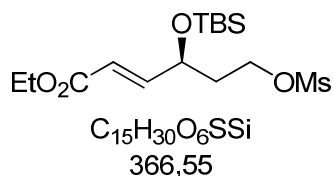


(S)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl-methansulfonat (2.66 g, 9.0 mmol) wurde in Dichlormethan (40 ml) vorgelegt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt. Es wurde Ozon durch die Reaktionsmischung geblasen, bis eine Blaufärbung erkennbar war. Anschließend wurde so lange Sauerstoff durch die Reaktionslösung geleitet, bis die entstandene

Blaufärbung verblasst ist. Dimethylsulfid (2.65 ml, 2.24 g, 36.1 mmol, 4.0 Äq.) wurde zugegeben und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgewärmt. Nach 5 h wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:EE = 9:1→1:1) 1.65 g (5.6 mmol, 61%) konnten isoliert werden.

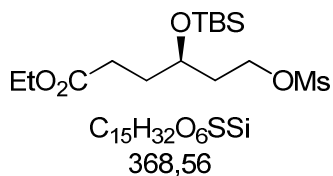
R_f (PE:EE=6:4): 0.41 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 9.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 2H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 202.9, 74.1, 65.1, 37.6, 32.4, 25.8, 18.3, -4.5, -5.0 ppm. **IR:** 2954, 2930, 2886, 2857, 1732, 1717, 1253, 1049, 832, 776. **HRMS (ESI):** *m/z* 319.0998 [319.1006 berechnet für C₁₁H₂₄NaO₅SSi (M+Na⁺)].

(*S,E*)-Ethyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((methylsulfonyl)oxy)hex-2-enoat (2-108)



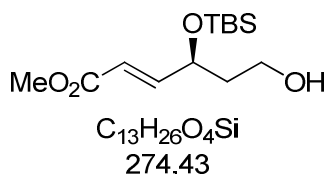
(*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxobutylmethansulfonat (1.65 g, 5.6 mmol) wurde in Toluol (abs., 20 ml) vorgelegt und Ethyl-2-(triphenylphosphoranyliden)acetat (2.91 g, 8.35 mmol, 1.5 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde auf 60 °C geheizt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch aufgereinigt. (PE:EE = 9:1→4:1) 1.39 g (3.8 mmol, 68%, *E:Z* = 13.3:1) konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE=6:4): 0.52 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6.88 (dd, *J* = 15.6, 5.0 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 2H), 4.20 (qd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166.4, 149.3, 121.1, 68.1, 65.9, 60.7, 37.6, 36.8, 25.9, 18.2, 14.4, -4.4, -4.9 ppm. **IR:** 2955, 2931, 2897, 2858, 1717, 1660, 1172, 835, 777, 527. **HRMS (ESI):** *m/z* 389.1422 [389.1425 berechnet für C₁₅H₃₀NaO₆SSi (M+Na⁺)].

(R)-Ethyl-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((methylsulfonyl)oxy)hexanoat (2-111)

(*S,E*)-Ethyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((methylsulfonyl)oxy)hex-2-enoat (50 mg, 0.14 mmol) wurde in Toluol (abs., 1.0 ml) gelöst. Palladium auf Kohle (10 Gew%, 7.3 mg, 6.8 μ mol, 5 mol%) wurde zugegeben und das Reaktionsgefäß evakuiert und mit Wasserstoff geflutet. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde über Celite filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE:EE = 85:15 \rightarrow 4:1) 48.3 mg (0.13 mmol, 96%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

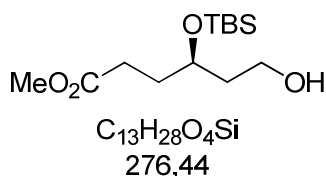
R_f (PE:EE = 8:2): 0.25 [KMnO₄]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95 – 3.87 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 173.5, 67.6, 66.9, 60.6, 37.6, 36.3, 32.1, 29.7, 25.9, 18.1, 14.4, -4.4, -4.6 ppm. **IR:** 2955, 2931, 2898, 2857, 1732, 1173, 835, 775, 527. **HRMS (ESI):** *m/z* 391.1581 [391.1578 berechnet für C₁₅H₃₂NaO₆SSi (M+Na⁺)].

(S)-Methyl-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhex-2-enoat (2-115)

(*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-ol (1.090 g, 5.04 mmol) wurde in DCM (abs., 6.0 ml) vorgelegt und Methylacrylat (271.9 μ l, 3.00 mmol, 10.0 Äq.) hinzugefügt. Hoveyda-Grubbs-Katalysator II (9.4 mg, 0.01 mmol, 0.05 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgefäß wurde kurz evakuiert und mit Argon beschickt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei 45 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE \rightarrow PE:EE = 4:1) 73.0 mg (0,26 mmol, 87%, *E:Z* = 22:3) einer braunen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.23 [UV, CAM](Z-Isomer); 0.13 [UV, CAM](E-Isomer). **[α]²⁰_D** = -2.5 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6.94 (dd, *J* = 15.6, 4.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, *J* = 15.6, 1.7 Hz, 1H), 4.58 (dtd, *J* = 6.3, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 167.09, 150.53, 120.25, 70.63, 59.63, 51.82, 38.99, 26.00, 18.32, -4.43, -4.90 ppm. **IR:** 3435, 2953, 2930, 2886, 2857, 1725, 1659, 1472, 1463, 1436, 1406, 1390, 1361, 1256, 1195, 1165, 1124, 1082, 1019, 981, 959, 939, 871, 835, 803, 776, 720, 665, 570. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 243 (7), 229 (12), 217 (9), 155 (42), 105 (15), 89 (15), 83 (22), 75 (100), 73 (34). **HRMS (ESI):** *m/z* 297.1485 [297.1493 berechnet für C₁₃H₂₆NaO₄Si (M+Na⁺)].

(R)-Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhexanoat (2-114)

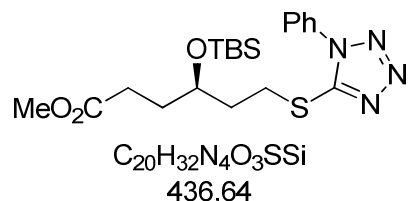


(S)-Methyl-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhex-2-enoat (952.2 mg, 3.47 mmol) wurde in Toluol (abs., 17.4 ml) vorgelegt und Palladium auf Kohle (10 Gew%, 184.6 mg, 0.17 mmol, 5 mol%) hinzugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde evakuiert und mit Wasserstoff geflutet. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde über Celite abfiltriert, mit Ethylacetat nachgespült und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE → PE:EE = 7:3) 868.4 mg (3.14 mmol, 91%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 1:1): 0.46 [CAM]. **[α]²⁰_D** = +3.5 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 4.00 – 3.92 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.13 (br s, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 174.16, 70.16, 60.04, 51.72, 38.31, 31.78, 29.83, 25.95, 18.09, -4.46, -4.54 ppm. **IR:** 3434, 2952, 2930, 2887, 2857, 1739, 1472, 1463, 1437, 1361, 1253, 1197, 1167, 1093, 1077, 1023, 1005, 939, 834, 800, 773, 729, 664. **LRMS (EI):** *m/z* (%) 245 (5), 231 (8), 219 (3), 189 (22), 157 (55), 127 (27), 105 (28), 89 (16), 85

(46), 75 (100), 59 (29). **HRMS (ESI):** m/z 299.1650 [299.1649 berechnet für $C_{13}H_{28}NaO_4Si$ ($M+Na^+$)].

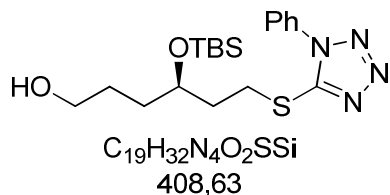
(R)-Methyl-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hexanoat (2-113)



(R)-Methyl 4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-hydroxyhexanoat (859.0 mg, 3.1 mmol) wurde in THF (abs., 31.1 ml) vorgelegt. Bei 0 °C wurden 1-Phenyl-1-*H*-tetrazol-5-thiol (1.108 g, 6.21 mmol, 2.0 Äq.) und Triphenylphosphin (1.223 g, 4.66 mmol, 1.5 Äq.) hinzugefügt. Zuletzt wurde DIAD (1.098 ml, 5.59 mmol, 1.8 Äq.) hinzugetropft und das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie aufgereinigt. (PE → PE:EE = 4:1) 1.332 g (3.02 mmol, 97%) einer gelblichen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.31 [UV, $KMnO_4$]. $[\alpha]_D^{20} = -10.5$ ($c = 1.00$, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 7.60 - 7.52$ (m, 1H), 3.94 – 3.83 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.48 – 3.34 (m, 1H), 2.38 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 1H), 0.06 (s, 1H), 0.05 (s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$):** $\delta = 174.0, 154.4, 133.9, 130.2, 129.9, 124.0, 69.8, 51.7, 36.14, 31.7, 29.6, 29.4, 26.0, 18.1, -4.4, -4.4$ ppm. **IR:** 2952, 2929, 2856, 1775, 1734, 1597, 1499, 462, 1436, 1413, 1386, 1360, 1318, 1249, 1172, 1086, 1040, 1014, 915, 835, 800, 760, 735, 693, 552, 463. **LRMS (ESI):** m/z (%) 437 (92) [$M+1$], 305 (100) [$M-OTBS$]. **HRMS (ESI):** m/z 459.1849 [459.1857 berechnet für $C_{20}H_{32}N_4NaO_3SSi$ ($M+Na^+$)].

(R)-4-((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hexan-1-ol (2-121)

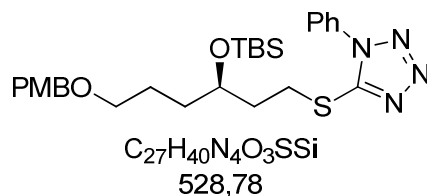


(R)-Methyl-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hexanoat (735.2 mg, 1.68 mmol) wurde in THF (abs., 8.4 ml) vorgelegt und bei 0 °C Lithiumborhydrid

(110.0 mg, 5.05 mmol, 3.0 Äq.) hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Ethylacetat und Natriumchlorid-Lösung (wässrig, gesättigt) abgebrochen, die organische Phase abgetrennt und die wässrige dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie (PE:EE = 4:1→3:2). 564.7 mg (1.35 mmol, 80%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 3:2): 0.27 [UV, CAM, KMnO₄]. **[α]²⁰_D** = -6.1 (c = 1.00, MeOH). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.59 – 7.53 (m, 5H), 3.95 – 3.85 (m, 1H), 3.71 – 3.59 (m, 2H), 3.42 (qdd, J = 13.0, 8.4, 6.6 Hz, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.61 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.07 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 154.50, 133.91, 130.24, 129.94, 124.00, 70.79, 63.10, 36.04, 33.34, 29.63, 28.28, 26.00, 18.20, -4.23, -4.40 ppm. **IR:** 3398, 2950, 2928, 2883, 2855, 1597, 1500, 1471, 1462, 1408, 1386, 1279, 1250, 1050, 1014, 1005, 939, 901, 833, 812, 773, 759, 712, 693, 685, 664, 551. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 409 (100) [M+1]. **HRMS (ESI):** *m/z* 431.1910 [431.1907 berechnet für C₁₉H₃₂N₄NaO₂SSi (M+Na⁺)].

(R)-5-((3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((4-methoxybenzyl)oxy)hexyl)thio)-1-phenyl-1H-tetrazol (2-112)



Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60%, 75.3 mg, 1.88 mmol, 0,10 Äq.) in Diethylether (abs., 20 ml) wurde 4-Methoxybenzylalkohol (98%, 2.653 g, 18.82 mmol, 2.4 ml, gelöst in 17.5 ml Diethylether) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Trichloroacetonitril (98%, 1.93 ml, 18.82 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, bevor Petrolether (25 ml) und Methanol (0.08 ml) hinzugefügt wurden. Die Suspension wurde 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Dazu wurde (*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)thio)hexan-1-ol (147.1 mg, 0.36 mmol, 1.00 Äq) in Dichlormethan (abs., 1.0 ml) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nacheinander wurden frisch hergestelltes 4-Methoxybenzyl 2,2,2-trichloroacetimidat (254.3 mg, 0.90 mmol, 2.50 Äq., gelöst in 2.0 ml Dichlormethan) und PPTS (98%, 46.22mg, 0.18 mmol, 0.50 Äq.) hinzugefügt und das Kühlbad entfernt. Das Reaktionsgemisch wurde 26 h bei Raumtemperatur gerührt. Ammoniumchlorid-Lösung (wässrig, halbgesättigt, 10 ml) wurde hinzugefügt und die wässrige Phase viermal mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Aufreinigung des Rohprodukts erfolgte über Säulenchromatographie.(PE→PE:EE = 85:15) 159.7 mg (0.29 mmol, 80%) einer farblosen Flüssigkeit konnten isoliert werden.

R_f (PE:EE = 8:2): 0.42 [UV, CAM]. **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.60 – 7.51 (m, 5H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.89 – 6.85 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 – 3.35 (m, 4H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 4H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.04 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 159.3, 154.6, 133.9, 130.8, 130.2, 129.9, 129.3, 124.0, 113.9, 72.7, 70.8, 70.2, 55.4, 36.2, 33.6, 29.6, 26.0, 25.5, 18.2, -4.2, -4.4 ppm. **LRMS (ESI):** *m/z* (%) 529 (100) [M+1]. **HRMS (ESI):** *m/z* 551.2506 [551.2483 berechnet für C₂₇H₄₀N₄NaO₃SSi (M+Na⁺)].

IV Abkürzungsverzeichnis

Abb: Abbildung

abs: absolutiert

Ac: Acetyl

ACN: Acetonitril

aq: wässrig

Äq: Äquivalente

Ar: Aryl

BBN: Borabicyclo[3.3.1]nonan

Bn: Benzyl

Boc: *tert*-Butyloxycarbonyl

Bz: Benzoyl

CDI: *N,N*-Carbonyldiimidazol

CH: Cyclohexan

CSA: Camphersulfonsäure

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

DC: Dünnschichtchromatographie

DCC: *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid

dest: destilliert

DIAD: Azodicarbonsäurediisopropylester

DIBAL-H: Diisobutylaluminiumhydrid

DIPEA: Diisopropylethylamin

DMAP: 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin

DMF: *N,N*-Dimethylformamid

DMPM: 3,4-Dimethoxybenzyl

DMTr: 4,4'-Dimethoxytrityl

DMSO: Dimethylsulfoxid

DPPA: Diphenylphosphoryl azid

dr: diastereomeric ratio (engl.), Diastereomerenverhältnis

ee: enantiomeric excess (engl.), Enantiomerenüberschuss

EE: Essigester, Ethylacetat

et al: et alia (lat.); und andere

Et: Ethyl

EWG: Electron withdrawing group (engl.), Elektronenziehende Gruppe

GC: Gaschromatographie

HMPA: Hexamethylphosphorsäuretriamid

HOMO: Highest Occupied Molecular Orbital (engl.), höchstes besetztes Molekülorbital

HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry, hochaufgelöste Massenspektrometrie

HV: Hochvakuum

HWE: Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion

IBX: 2-Iodoxybenzoesäure

*i*Pr: Isopropyl

IR: Infrarotspektroskopie

JK: Julia-Kocienski-Olefinierung

KHMDS: Kaliumhexamethyldisilazid

LB: Lewis-Base

LC: Flüssigchromatographie

LDA: Lithiumdiisopropylamin

LM: Lösungsmittel

LUMO: Lowest Unoccupied Molecular Orbital (engl.), niedrigstes unbesetztes Molekülorbital

M: Molar

Me: Methyl

MOM: Methoxymethyl

MS: Massenspektrometrie

Ms: Mesylat

MTBE: Methyl-*tert*-butylether

NBS: *N*-Bromsuccinimid

NMR: Kernspinresonanz

*n*Pent: *n*-Pentyl

Nu: Nucleophil

o-Tol: *ortho*-Tolyl

P: Produkt

PE: Petrolether

PG: Schutzgruppe

Ph: Phenyl

Piv: Pivalyl

PMB: *para*-Methoxybenzyl

PMP: *para*-Methoxyphenyl

PPA: Polyphosphorsäure

ppm: parts per million

PPTS: Pyridinium-*p*-toluolsulfonat

p-TsOH: *para*-Toluolsulfonsäure

quant: quantitativ

R: Substituent

rac: racemisch

R_f: Retentionsfaktor

RT: Raumtemperatur

S: Substrat

SEM: 2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methylacetal

Tab: Tabelle

TBA: Tribromessigsäure

TBDPS: *tert*-Butyldiphenylsilyl

TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl

*t*Bu: *tert*-Butyl

TCA: Trichloressigsäure

TES: Triethylsilyl

Tf: Triflyl, Trifluormethansulfonyl

TFA: Trifluoressigsäure

THF: Tetrahydrofuran

TMS: Trimethylsilyl, Tetramethylsilan

Ts: Tosyl, *p*-Toluolsulfonyl

UHP: Harnstoff-Wasserstoffperoxid

ü.N.: über Nacht

Y: Ausbeute

V Literaturverzeichnis

- [1] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.
- [2] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6232–6265; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138–6171.
- [3] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189.
- [4] G. N. Lewis, *Valence and The Structure of Atoms and Molecules*, Chemical Catalog Co., New York, **1923**.
- [5] G. L. Beutner, S. E. Denmark, *Angew. Chem.*, **2008**, *120*, 1584–1663; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1560–1638.
- [6] (a) W. B. Jensen, *The Lewis Acid-Base Concepts*, Wiley-Interscience, New York, **1980**; (b) W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22.
- [7] (a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012; (b) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412–420.
- [8] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497.
- [9] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.
- [10] W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387.
- [11] B. List, P. Pojarliev, C. Castello, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573–575.
- [12] J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Topics in curr. Chem.* **2010**, *291*, 281–347.
- [13] E. F. V. Scriven, *Chem. Soc. Rev.* **1983**, *12*, 129–161.
- [14] D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–892.
- [15] (a) J. I. Musher, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 68–83; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54–68; (b) O. J. Curnow, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 910–915.
- [16] M. S. Gordon, M. T. Carroll, L. P. Davis, L. W. Burggraf, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 8125–8128.
- [17] M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1084–1105.
- [18] S. Jones, C. J. A. Warner, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2189–2200.
- [19] Preis für *Trichlorsilan* beim Anbieter Sigma-Aldrich: 56.20 €/250 g. Zugriff am 05.10.2017. Verfügbar unter <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/175552?lang=de®ion=DE>
- [20] S. Rossi, M. Benaglia, E. Massolo, L. Raimondi, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 2708–2723.
- [21] S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 407–408.
- [22] (a) F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Maki, Y. Matsamura, *Tet. Lett.* **1999**, *40*, 7507–7511; (b) F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Kanematsu, T. Maki, Y. Matsamura, *Tet. Lett.* **2001**, *42*, 2525–2527.
- [23] S. Guizzetti, M. Benaglia, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5529–5541.
- [24] Y.-C. Xiao, C. Wang, Y. Yao, J. Sun, Y.-C. Chen *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 10849–10852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10661–10664.
- [25] L. Chen, C. Wang, L. Zhou, J. Sun *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2224–2230.
- [26] P. Kocovsky, A. V. Malkov *Chiral Lewis Bases as Catalysts* in P. I. Dalko *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [27] S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161–6163.
- [28] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *J. Org. Chem.* **2006**, *4*, 1523–1536.
- [29] (a) A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kocovsky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047–1049. (b) A. V. Malkov, M. Bell, M. Orsini, D. Pernazza, A. Massa, P. Herrmann, P. Meghani, P. Kocovsky, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659–9668.

- [30] J. F. Traverse, Y. Zhao, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2005**, *15*, 3151–3154.
- [31] K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 2767–2770.
- [32] Y. Huang, L. Yang, P. Shao, Y. Zhao, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3275–3281.
- [33] M. Sugiura, F. Robvieux, S. Kobayashi, *Synlett* **2003**, *11*, 1749–1751.
- [34] S. Kobayashi, C. Ogawa, H. Konishi, M. Sugiura, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6610–6611.
- [35] S. B. Jagtap, S. B. Tsogoeva, *Chem. Commun.* **2006**, 4747–4749.
- [36] G. L. Beutner, S. E. Denmark, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9256–9266; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9086–9096.
- [37] (a) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, K.-T. Wong, X. Su, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4982–4991. (b) S. E. Denmark, S. M. Pham, R. A. Stavenger, X. Su, K.-T. Wong, Y. Nishigaichi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3904–3922.
- [38] S. E. Denmark, S. K. Ghosh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4759–4762.
- [39] M. Nakajima, T. Yokota, M. Saito, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61–64.
- [40] Y. Wen, Y. Xiong, L. Chang, J. Huang, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7715–7719.
- [41] S. Rossi, M. Benaglia, A. Genoni, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2065–2080.
- [42] S. E. Denmark, B. M. Eklov, P. J. Yao, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11770–11787.
- [43] V. Simonini, M. Benaglia, T. Benincori, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 561–564.
- [44] N. Takenaka, R. S. Sarangthem, B. Captain, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9854–9856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708–9710.
- [45] (a) S. E. Denmark, T. Wynn, G. L. Beutner, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13405–13407. (b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, T. Wynn, M. D. Eastgate, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3774–3789. (c) S. E. Denmark, S. Fujimori, S. M. Pham, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10823–10840; (d) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2303–2306. (e) S. E. Denmark, T. Bui, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10190–10193.
- [46] Y. Shimoda, T. Tando, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2009**, *20*, 1369–1370.
- [47] C. Curti, A. Sartori, L. Battistini, G. Rassu, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Tet. Lett.* **2009**, *50*, 3428–3431.
- [48] C. Curti, L. Battistini, A. Sartori, A. Lodola, M. Mor, G. Rassu, G. Pelosi, F. Zanardi, G. Casiraghi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4738–4741.
- [49] A. Scettri, M. R. Acocella, L. Palombi, C. Scalera, R. Villano, A. Massa, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2229–2236.
- [50] K. Nakanishi, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6415–6419.
- [51] S. Kotani, M. Ito, H. Nozaki, M. Sugiura, M. Ogasawara, M. Nakajima, *Tet. Lett.* **2013**, 6430–6433.
- [52] (a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87; (b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.
- [53] J. T. Mohr, M. R. Krout, B. M. Stoltz, *Nature* **2008**, *455*, 323–333.
- [54] (a) R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5277–5288; (b) R. Fitzi, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 345–346.
- [55] (a) M. Brinkmann, *Dissertation*, Universität Paderborn **1992**. (b) A. Vogt, *Dissertation*, BUGH Wuppertal **1995**. (c) A. Vogt, *Dissertation*, BUGH Wuppertal **1995**.
- [56] M. Thiverny, C. Philouze, P. Y. Chavant, V. Blandin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 864–872.
- [57] M. Thiverny, D. Farran, C. Philouze, V. Blandin, P. Y. Chavant, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1274–1281.
- [58] H. Zhao, R. Wang, P. Chen, B. T. Gregg, M. M. Hsia, W. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1872–1875.
- [59] X. Dai, M. W. Miller, A. W. Stamford, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2718–2721.
- [60] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 121–130.
- [61] J. B. Christensen, *Molecules* **2001**, *6*, 47–51.

- [62] E. Malmström, R. D. Miller, C. J. Hawker, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15225–15236.
- [63] (a) K. Mori, Y. Ichikawa, M. Kobayashi, Y. Shibata, M. Yamanaka, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964–3970; (b) M. Dal Molin, G. Gasparini, P. Scrimin, F. Rastrelli, L. J. Prins, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12476–12478.
- [64] A. V. Malkov, A. Mariani, K. N. MacDougall, P. Kočovský, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2253–2256.
- [65] A. V. Malkov, A. J. P. Stewart-Liddon, L. Bendová, D. Haigh, P. Ramírez-López, P. Kočovský, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1460–1463; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1432–1435.
- [66] O. Onomura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3751–3754.
- [67] H. Zheng, J. Deng, W. Lin, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7934–7937.
- [68] A. F. Kotthaus, H.-J. Altenbach, *Amino acids* **2011**, *40*, 527–532.
- [69] M. C. Holland, J. B. Metternich, C. Daniliuc, W. B. Schweizer, R. Gilmour, *Chem.–Eur. J.* **2015**, *21*, 10031–10038.
- [70] M. A. Flores, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1924–1927.
- [71] B. Eistert, F. Geiss, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 929–947.
- [72] (a) N. Katagiri, A. Kurimoto, A. Yamada, H. Sato, T. Katsuhara, K. Takagi, C. Kaneko, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 281–282; (b) N. Katagiri, H. Sato, A. Kurimoto, M. Okada, A. Yamada, C. Kaneko, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8101–8106.
- [73] (a) Z.-Y. Xue, Y. Jiang, X.-Z. Peng, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2132–2136; (b) Y. Jiang, L.-X. Liu, W.-C. Yuan, X.-M. Zhang, *Synlett* **2012**, *23*, 1797–1800.
- [74] X.-W. Liu, C. Wang, Y. Yan, Y.-Q. Wang, J. Sun, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6276–6280.
- [75] K. Hiroi, K. Achiwa, S.-I. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* **1972**, *20*, 246–257.
- [76] A. B. Smith III., M. C. Guzman, P. A. Sprengeler, T. P. Keenan, R. C. Holcomb, J. L. Wood, P. J. Carroll, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9947–9962.
- [77] A. F. Kotthaus, F. Ballaschk, V. Stakaj, F. Mohr, S. F. Kirsch, *Synthesis* **2017**, *49*, 3107–3111.
- [78] (a) S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, E. Marqués-López, *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2131–2148. (b) A. Kumar, S. S. Chimni, *RSC Advances* **2012**, *2*, 9748–9762.
- [79] N. V. Hanhan, Y. C. Tang, N. T. Tran, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2218–2221.
- [80] T. Wang, X.-Q. Hao, J.-J. Huang, K. Wang, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Organometallics* **2014**, *33*, 194–205.
- [81] X.-C. Qiao, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1254–1261.
- [82] D. L. Silverio, S. Torker, T. Pilyugina, E. M. Vieira, M. L. Snapper, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Nature* **2013**, *494*, 216–221.
- [83] D. Ghosh, N. Gupta, S. H. R. Abdi, S. Nandi, N. H. Khan, R. I. Kureshy, H. C. Bajaj, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2801–2806.
- [84] L. K. Kinthada, S. Ghosh, K. N. Babu, M. Sharique, S. Biswas, A. Bisai, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8152–8173.
- [85] K. Dhara, T. Mandal, J. Das, J. Dash, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 16057–16061; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15831–15835.
- [86] V. U. Jeankumar, R. Alokam, J. P. Sridevi, P. Suryadevara, S. S. Matikonda, S. Peddi, S. Sahithi, M. Alvala, P. Yogeewari, D. Sriram, *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *83*, 498–506.
- [87] (a) D. O'Hagen, *The Polyketide Metabolites*, Ellis Horwood, Chichester, **1991**. (b) J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380–416.
- [88] (a) G. Hofle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1567–1569; (b) D. M. Bollag, P. A. McQueney, J. Zhu, O. Hensens, L. Koupal, J. Liesch, M. Goetz, E. Lazarides, C. M. Woods, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 2325–2333.
- [89] (a) J. A. Tobert, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2003**, *2*, 517–526. (b) A. W. Alberts, *Am. J. Cardiol.* **1988**, *62*, 10J–15J.

- [90] (a) Y. Sun, X. Zhou, J. Liu, K. Bao, G. Zhang, G. Tu, T. Kieser, Z. Deng, *Microbiology* **2002**, *148*, 361–371; (b) Y. Sun, X. Zhou, H. Dong, G. Tu, M. Wang, B. Wang, Z. Deng, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 431–441.
- [91] (a) K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2821–2822; (b) W. Gold, H. A. Sotout, J. F. Pagano, R. Donovan, *Antibiot. Annu.* **1955-1956**, *3*, 579–586.
- [92] (a) T. Yasumoto, R. Bagnis, J. P. Venoux, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **1976**, *42*, 359–365. (b) Y. Kishi, *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 339–344. (c) K. C. Nicolaou, K. P. Cole, M. O. Frederick, R. J. Aversa, R. M. Denton, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9031–9035; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8875–8879.
- [93] (a) B. J. Rawlings, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 275–308; (b) C. Hertweck, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4782–4811; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688–4716; (c) A. Rittner, M. Grininger, *ChemBioChem* **2014**, *17*, 2489–2493.
- [94] (a) S. Chen, X. Huang, X. Zhou, L. Bai, J. He, K. J. Jeong, S. Y. Lee, Z. Deng, *Chem. Biol.* **2003**, *10*, 1065–1076; (b) A. Belén Campelo, J. A. Gil, *Microbiology* **2002**, *148*, 51–59.
- [95] E. A. B. Emmert, A. K. Klomowicz, M. G. Thomas, J. Handelsman, *Appl. Environ. Microbiol.* **2004**, *70*, 104–113.
- [96] S. C. Wenzel, R. M. Williamson, C. Grünager, J. Xu, K. Gerth, R. A. Martinez, S. J. Moss, B. J. Carrol, S. Grond, C. J. Unkefer, R. Müller, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14325–14336.
- [97] J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2007**, *40*, 4164–4166.
- [98] (a) S. F. Kirsch, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 911–913; (b) C. E. Anderson, S. F. Kirsch, L. E. Overman, C. J. Richards, M. P. Watson, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 148–155.
- [99] H. Menz, *Dissertation*, Technische Universität München, **2010**.
- [100] (a) H. Menz, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5634–5637; (b) S. F. Kirsch, P. Klahn, H. Menz, *Synthesis* **2011**, 3592–3603.
- [101] T. T. Haug, S. F. Kirsch, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 991–993.
- [102] S. F. Kirsch, P. Klahn, H. Menz, *Synthesis* **2011**, 3592–3603.
- [103] B. Crone, *Dissertation*, Technische Universität München, **2010**.
- [104] (a) A. Bredenkamp, Z.-B. Zhu, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 252–254; (b) A. Bredenkamp, M. Wegener, S. Hummel, A. P. Häring, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1875–1878.
- [105] (a) K.-M. Chen, G. E. Hardtman, K. Prasad, O. Repic, M. Shapiro, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 155–158; (b) K. Narasaka, F. C. Pai, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2233–2238.
- [106] D. A. Evans, K. T. Chapman, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3560–3578.
- [107] (a) T. Kamiyama, T. Umino, N. Fujisaki, K. Fujimori, T. Satoh, Y. Yamashita, S. Ohshima, J. Watanabe, K. Yokose, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1039–1046.; (b) T. Kamiyama, Y. Iteazono, T. Umino, T. Satoh, N. Nakayama, K. Yokose, *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1047–1054.
- [108] Y. Kobayashi, W. Czechtizky, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 93–96.
- [109] (a) K. Niiya, E. Hodson, R. Bader, V. Byers-Ward, J. A. Koziol, E. F. Plow, Z. M. Ruggeri, *Blood* **1987**, *70*, 475–483. (b) N. S. Nicholson, S. G. Panzer-Knodle, A. K. Salyers, B. B. Taite, L. W. King, M. Miyana, R. J. Gorczynski, M. H. Williams, M. E. Zupec, F. S. Tjoeng, S. P. Adams, L. P. Feigen, *Thromb. Res.* **1991**, *62*, 567–578. (c) T. Satoh, Y. Yamashita, T. Kamiyama, J. Watanabe, B. Steiner, P. Hadváry, M. Arisawa, *Thromb. Res.* **1993**, *72*, 389–400. (d) T. Satoh, Y. Yamashita, T. Kamiyama, J. Watanabe, *Thromb. Res.* **1993**, *72*, 401–409. (e) T. Satoh, W. C. Kouns, Y. Yamashita, T. Kamiyama, B. Steiner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1994**, *204*, 325. (f) T. Satoh, W. C. Kouns, Y. Yamashita, T. Kamiyama, B. Steiner, *Biochem. J.* **1994**, *301*, 785–791.
- [110] J. Lefkovits, E. F. Plow, E. J. Topol, *N. Engl. J. Med.* **1995**, *332*, 1553–1559.
- [111] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3469–3472.
- [112] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 501–504.

- [113] K. Zhang, V. Gutipati, D. P. Curran, *Synlett* **2010**, 667–671.
- [114] G. K. Friestad, G. Sreenilayam, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5016–5019.
- [115] R. M. Friedrich, G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1961–1964.
- [116] E. T. T. Kumpulainen, B. Kang, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2484–2487.
- [117] S. B. Han, A. Hassan, I. S. Kim, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15559–15561.
- [118] T. Itoh, T. P. Montgomery, A. Recio, III, M. J. Krische, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 820–823.
- [119] R. Lira, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 533–536.
- [120] E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644–13645.
- [121] (a) J. Kister, P. Nuhant, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1868–1871; (b) P. Nuhant, J. Kister, R. Lira, A. Sorg, W. R. Roush, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6497–6512.
- [122] P. Nuhant, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5340–5343.
- [123] J.-T. Binder, *Dissertation*, Technische Universität München, **2008**.
- [124] T. Harschneck, *Dissertation*, Technische Universität München, **2012**.
- [125] (a) M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836. (b) J. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1175–1178. (c) P. R. Blakemore, W. J. Cole, P. J. Kociński, A. Morley, *Synlett* **1998**, 26–28.
- [126] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [127] (a) H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 635–646. (b) D. R. Williams, J. M. McGill, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3457–3459.
- [128] (a) O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380–2382. (b) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [129] L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *1*, 61–63.
- [130] S. D. Rychnovsky, B. Rogers, G. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *13*, 3511–3515.
- [131] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.
- [132] S. J. Connon, S. Blechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900–1923.
- [133] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
- [134] R. F. Nystrom, S. W. Chaikin, W. G. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3245–3246.
- [135] A. B. Pangborn, M. A. Giradello, R. H. Grubbs, R. K. Rosen, F. J. Timmers, *Organometallics* **1996**, *15*, 1518–1520.
- [136] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512–7515.
- [137] B. Chiranjeevi, B. Vinayak, T. Parsharamulu, V. S. PhaniBabu, B. Jagadeesh, B. Sridhar, M. Chandrasekharam, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7839–7849.
- [138] D. C. Braddock, G. Cansell, S. A. Hermitage, *Synlett* **2004**, 461–464.
- [139] G. A. Reichard, C. Stengone, S. Paliwal, I. Mergelsberg, S. Majmundar, C. Wang, R. Tiberi, A. T. McPhail, J. J. Piwinski, N.-Y. Shih, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4249–4251.
- [140] C. Ramachandra Raja, A. Antony Joseph, *Spectrochimica Acta Part A* **2009**, *74*, 825–828.
- [141] X. Yu, E.-J. Park, T. P. Kondratyuk, J. M. Pezzuto, D. Sun, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8835–8847.
- [142] S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1495–1498; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473–1476.
- [143] L. Cao, J. Ding, M. Gao, Z. Wang, J. Li, A. Wu, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3810–3813.
- [144] S. Liu, C. Wolf, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2965–2968.
- [145] M. S. Kwon, I. S. Park, J. S. Jang, J. S. Lee, J. Park, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3417–3419.
- [146] I. Schnapperelle, W. Hummel, H. Groger, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1073–1076.

- [147] S. Guizzetti, M. Benaglia, G. Celentano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3683–3687.
- [148] S. Sawadjoon, P. J. R. Sjöberg, A. Orthaber, O. Matsson, J. S. M. Samec, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1520–1524.
- [149] P. Sawant, M. E. Maier, *Synlett* **2011**, 3002–3004.