

Metallfreie Lewis-Basen-katalysierte asymmetrische Allylierung
von Isatinen und die Totalsynthesen von Flustraminol B und
Chimonamidin



Dissertation

Zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

Angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

von Yasemin Özkaya

geboren am 01.06.1993 in Solingen

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2018 bis Mai 2021 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Veröffentlichungen der Autorin:

Light-mediated Formal Radical Deoxyfluorination of Tertiary Alcohols via Selective Single Electron Oxidation with TEDA²⁺, F. J. Aguilar Troyano, F. Ballaschk, M. Jaschinski, Y. Özkaya, A. Gómez-Suárez, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 14054.

Stereocontrolled Synthesis of Harzialactone A and Its Three Stereoisomers by Use of Standardized Polyketide Building Blocks, F. Ballaschk, Y. Özkaya, S. F. Kirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6078.

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20211201-111726-3

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20211201-111726-3>]

DOI: 10.25926/zszh-8f75

[<https://doi.org/10.25926/zszh-8f75>]

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt *Prof. Dr Stefan F. Kirsch*, der mich bereits zur Bachelorarbeit in seine Arbeitsgruppe aufnahm und mich anschließend sowohl in der Zeit meiner Masterarbeit als auch meiner Promotion betreut hat. Du hast bei mir sehr früh die Faszination für die organische Chemie geweckt und hast mich in der ganzen Zeit unterstützt, gefordert und zum Erfolg dieser Dissertation beigetragen.

An dieser Stelle möchte ich mich ebenfalls bei *Prof. Dr. Fabian Mohr* für die Erstellung des Zweitgutachtens danken, sowie *Prof. Dr. Thorsten Benter* und *Prof. Dr. Guillaume Delaittre* für die Teilnahme an meiner Prüfungskommission.

Christine Schneiderei danke ich für die Unterstützung bei bürokratischen und organisatorischen Angelegenheiten. Weiterhin danke ich *Dr. Markus Roggel* und *Dr. Andreas Kotthaus* für ihre Unterstützung und hilfreichen Ratschlägen während des Studiums und meiner Promotion. Für die Aufnahme von Massen- und NMR-Spektren danke ich *Simone Bettinger*, *Ilka Polanz* und *Andreas Siebert*.

Ein riesengroßer Dank gilt natürlich den Doktoranden der Arbeitsgruppe. *Frederic Ballaschk*, *Kathrin Bensberg*, *Federica Borghi*, *Ibrahim Çelik*, *Marcel Jaschinski*, *Anastasiia Krupka*, *Kevin Kunz*, *Fabia Mittendorf*, *Athanasios Savvidis* und *Bastian Springer* sorgten für eine schöne Zeit und ein tolles Arbeitsklima. Ich danke auch den ehemaligen Doktoranden *Phillip Biallas*, *Torsten Cellnik*, *Kristina Holzschneider*, *Martin Jübermann*, *Svenja Schlempp* und *My Linh Tong* für die nette Aufnahme in die Arbeitsgruppe. Dank euch werde ich mich nicht nur an eine schöne Zeit im Labor, sondern auch eine wunderbare Zeit außerhalb des Labors erinnern. Mein Dank gilt auch meinen Praktikantinnen und *Fabia Mittendorf*, *Jaqueline Knekties*, *Michelle Ausländer* und meiner Bachelorandin *Julia Jurksch* für tatkräftige Unterstützung meiner Projekte.

Ich würde gerne einigen Menschen besonders danken, die nicht nur die Zeit im Labor, sondern auch privat mein Leben bereichert haben. *Marcel*, wir kennen uns seit unseres Bachelorstudiums und haben es bis hierhin gemeinsam geschafft. Du standest mir immer zur Seite, ob im Studium oder privat, und hast dafür gesorgt, dass unsere gemeinsame Zeit im Labor unvergesslich wurde. Ein besonderer Dank gilt auch *Kathrin*! Wir kennen uns zwar noch nicht lange, aber ich bin sehr froh dich kennen gelernt zu haben und dich

als Freundin zu haben. Du kamst zu deiner Masterarbeit in unser Labor und hast jeden mit deiner Energie angesteckt. Ich werde unsere gemeinsamen Labor-Yoga- und Tanz-Einlagen sehr vermissen! Ein riesiger Dank geht an *Freddy*! Wir haben das Studium gemeinsam gemeistert und gemeinsam unsere Promotion angefangen. Auf diesem langen Weg standest du immer an meiner Seite. Du hast mich immer aufgebaut und unterstützt. Du warst derjenige, der meinen Frust ertragen hat, meine Erfolge mit mir gefeiert hat und mich niemals im Stich gelassen hat. Ohne dich wäre ich nicht an diesem Punkt angekommen.

Mein größter Dank gilt meiner Familie! Ohne eure Unterstützung wäre all dies nicht möglich gewesen! Meinen Eltern, Oğuz und Nazlı, gebührt ein ganz besonderer Dank, die immerzu meine Sorgen und meine Freuden mit mir geteilt haben. Euch beiden widme ich diese Arbeit! Ein letztes Dankeschön noch an: Jülide, Arda Ibrahim, Yıldız, Ilkay, Kristin, Anna, Carina, Marie und Nicole!

Inhaltsverzeichnis

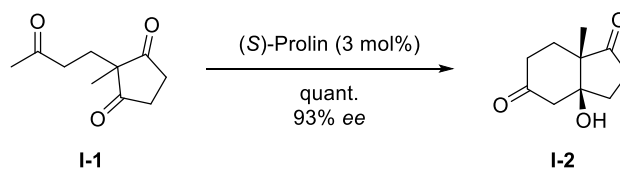
I Theoretischer Teil.....	1
1. Einleitung	3
1.1. Historie und Relevanz von asymmetrischer Organokatalyse.....	3
1.2. Lewis-Basen in der Organokatalyse.....	4
1.3. Organokatalysierte asymmetrische Allylierungen von Carbonylverbindungen.....	8
1.4. Asymmetrische Allylierung von Isatinen.....	11
1.5. Weitere Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen mit Trichlorsilanen.....	16
2. Zielsetzung	21
2.1. Stand der Forschung	21
2.2. Aufgabenstellung.....	22
3. Ergebnisse und Diskussion	23
3.1. Synthese des Lewis-Basen-Katalysators	23
3.2. Entwicklung und Optimierung der asymmetrischen Allylierung von Isatinen.....	27
3.3. Anwendungsbreite der Reaktion	38
3.4. Weitere asymmetrische Allylierung von Carbonylen und Iminen.....	57
3.5. Asymmetrische Crotylierung mit Crotyltrichlorsilan.....	64
3.6. Trichlorsilan-vermittelte asymmetrische Reduktion von Iminium-Salzen, Iminen und Carbonylen	68
4. Zusammenfassung.....	73
5. Ausblick	77
II Experimenteller Teil.....	81
1. Allgemeine Arbeitstechniken.....	83
2. Synthesevorschriften	86
2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	86
2.2. Katalysatorsynthese	87
2.3. Synthese und asymmetrische Allylierung von Isatinen.....	98
2.4. Totalsynthesen von (-)-Flustraminol B und Chimonamidin	151
2.5. Allylierung, Crotylierung und Reduktion weiterer Substrate.....	164
III Verzeichnisse	187
1. Abkürzungsverzeichnis	189
2. Literaturverzeichnis.....	195
IV Anhang.....	203
1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen.....	205

I Theoretischer Teil

1. Einleitung

1.1. Historie und Relevanz von asymmetrischer Organokatalyse

Neben der Bio- und Metallkatalyse gehört die Organokatalyse zu den wichtigsten asymmetrischen Katalysmethoden in der organischen Chemie.^[1] Bei den dabei eingesetzten Katalysatoren handelt es sich um kleine organische Moleküle, welche in substöchiometrischen Mengen Reaktionen metallfrei beschleunigen können.^[2] *Bredig* und *Fiske* stellten 1912 die erste asymmetrische organokatalytische Reaktion vor. Sie nutzten Cinchona Alkaloide als Organokatalysatoren für asymmetrische Cyanhydrinreaktionen an Benzaldehyd, welche Enantiomerenüberschüsse von <10% lieferten.^[3] Daraufhin dauerte es fast 50 Jahre bis *Pracejus* die nächste Publikation zur asymmetrischen Organokatalyse vorstellte. Ihm gelang es mit Hilfe von *O*-Benzoylchinolin als Organokatalysator die enantioselektive Methanolyse von Phenylmethylketen mit einer Enantioselektivität von 76% *ee* durchzuführen.^[4] Nach den bahnbrechenden Pionierarbeiten von *Hajos* und *Parrish* in den 1970er Jahren mit der ersten erfolgreichen organokatalytischen Reaktion, die einen hohen Enantiomerenüberschuss von 93% lieferte, blieb dieses Feld der Chemie für lange Zeit eine Nischenanwendung (Schema 1).^[5]



Schema 1: (*S*)-Prolin-katalysierte Aldol-Reaktion.^[5]

Diese Zeitspanne ist insbesondere dann verwunderlich, wenn die immensen Vorteile dieser Chemie in Betracht gezogen werden. Die Abwesenheit von toxischen Metallen (wie Chrom, Palladium, Iridium etc.), welche häufig sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindlich sind, kann als einer dieser Vorteil aufgeführt werden. Die Lager-, Feuchtigkeits- und Luftstabilität der meisten eingesetzten Organokatalysatoren verspricht bei ihrer Verwendung eine einfache Handhabung sowie Reaktionsführung, wodurch eine deutlich erhöhte Reproduzierbarkeit und Zuverlässigkeit der Reaktionen gegeben ist.^[6,7]

Allgemein werden Organokatalysatoren in vier Kategorien unterteilt: Brønsted-Säuren und -Basen, Lewis-Säuren und -Basen.^[1] Während die Aktivierung einer Brønsted-Säure-Katalyse auf der Protonierung des Substrats und die Brønsted-Basen-Katalyse auf der Deprotonierung des Substrats beruht, ist die Aktivierung einer Lewis-Basen-Katalyse auf den Einsatz der freien Elektronenpaare der Lewis-Base in einer nukleophilen Addition zurückzuführen. Die Lewis-Säuren-Katalyse aktiviert ein nukleophiles Substrat auf ähnliche Weise.^[1]

1.2. Lewis-Basen in der Organokatalyse

Nach der Theorie von *Lewis* handelt es sich bei jeder Bindungsbildung um eine Interaktion zwischen elektronenarmen und elektronenreichen Spezies.^[8] Dementsprechend sind Lewis-Säuren Elektronenpaarakzeptoren und Lewis-Basen Elektronenpaardonoren.^[9] Eine erste Näherung ist die Bildung von Säure-Base-Addukten um die Oktett-Regel durch die Ausbildung einer dativen Bindung zu erfüllen und somit einen thermodynamisch stabileren Zustand zu erreichen.^[8] Dies führt in den meisten Fällen zu einer Verminderung der Reaktivität der Säure und Base. Lewis-Säure-Base-Addukte müssen nicht gezwungenermaßen stabilisierende Wechselwirkungen eingehen um die Reaktivität zu verringern. Es sind bereits viele stabilisierte Addukte bekannt, die eine erhöhte Reaktivität besitzen und in Reaktionen eingesetzt werden.^[10] Stark Lewis-basische Lösungsmittel oder Additive spielen bei der Durchführung von chemischen Reaktionen eine große Rolle.^[11] Beispielsweise können Additive wie TMEDA oder HMPA durch ihre freien n-Orbitale als Elektronenpaardonoren agieren.

Die Definition für eine Lewis-Basen-katalysierte Reaktion ist, dass ein Elektronenpaardonor die Reaktion an einem Elektronenpaarakzeptor beschleunigt.^[8] Die Anbindung einer Lewis-Base an eine Lewis-Säure führt zu einer Übertragung der Elektronendichte an den Akzeptor des neugeformten Säure-Base-Addukts. Die Erhöhung der Elektronendichte geht mit einer Erhöhung der Nukleophilie der Akzeptorhälfte des Addukts einher. Tatsächlich können Lewis-Basen-Katalysatoren nicht nur die Nukleophilie eines Reagenzes erhöhen, sondern auch dessen Elektrophilie. Dies ist komplett widersprüchlich zur vorherigen Definition, jedoch wirkt sich die Übertragung der Elektronendichte von der Lewis-Säure nicht nur auf den Elektronenpaarakzeptor aus, sondern auch auf die angrenzenden Bindungen aus. Durch eine Orbitalbetrachtung der

1. Einleitung

Wechselwirkungen zwischen Elektronenpaardonor und Elektronenpaarakzeptor durch *Jensen* konnten neun verschiedene Kombinationen festgestellt werden, von denen nur drei für die Lewis-Basen-Katalyse von Interesse sind (Tabelle 1).^[12] Die meisten Lewis-Basen-katalysierten Reaktionen beruhen auf einer $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung. Hier wechselwirken das n -Orbital des Donors, das heißt sein nichtbindendes Orbital mit dem π^* des Akzeptors.

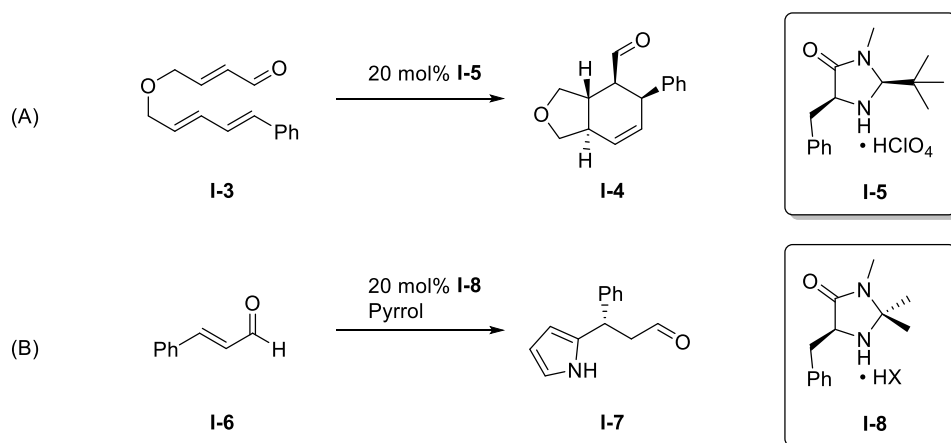
Tabelle 1: Darstellung der Säure-Base-Wechselwirkungen in Bezug auf die Symmetrie und Bindung der wechselwirkenden Orbitale nach *Jensen*.^[12]

		<i>Akzeptor Orbitale</i>		
		n	a	
			σ^*	π^*
<i>Donor Orbitale</i>	n	$n \cdot n$	$n \cdot \sigma^*$	$n \cdot \pi^*$
	b σ	$\sigma \cdot n$	$\sigma \cdot \sigma^*$	$\sigma \cdot \pi^*$
	b π	$\pi \cdot n$	$\pi \cdot \sigma^*$	$\pi \cdot \pi^*$

$n = \text{nichtbindendes Orbital}, b = \text{bindendes Orbital}, a = \text{antibindendes Orbital}$

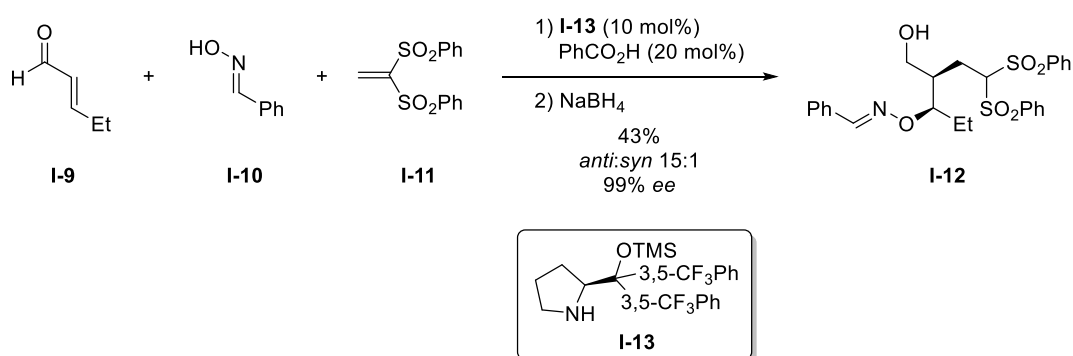
Die $n\text{-}\pi^*$ -Wechselwirkung wird unter anderem in der Enamin- und Iminiumkatalyse genutzt. *MacMillan et al.* entwickelten Imidazolidinon-Katalysatoren mit denen es möglich war, α,β -ungesättigte Aldehyde zu aktivieren und diese in diversen, selektiven Reaktionen wie *Diels-Alder*- (A) oder *Michael*-Reaktionen (B) einzusetzen (Schema 2).^[13,14]

1. Einleitung



Schema 2: Imidazolidinon-katalysierte Reaktionen von α,β -ungesättigten Aldehyden.^[13,14]

Mit den von *MacMillan et al.* und *Jørgensen et al.* entwickelten Organokatalysatoren war es nicht nur möglich Iminium-Aktivierung durchzuführen, sondern auch Enamin-Aktivierung oder gar beide Aktivierungsmodi miteinander zu kombinieren.^[15] Durch die geschickte Wahl von nukleophilen als auch elektrophilen Reaktionspartnern wird der Zugang zu komplexen Systemen durch eine organokatalysierte Kaskadenreaktion ermöglicht (Schema 3). Das eingesetzte *Michael*-System **I-9** reagiert dabei zunächst in einer Iminium-katalysierten 1,4-Addition mit dem Oxim **I-10**. Das gebildete Zwischenprodukt durchläuft anschließend eine Enamin-katalysierte Addition am sehr elektronenarmen Vinylsulfon **I-11**. Der eingesetzte Katalysator **I-13** ermöglichte in dieser Reaktion sehr hohe Seitendifferenzierungen, die zu sehr hohen Selektivitäten führten.

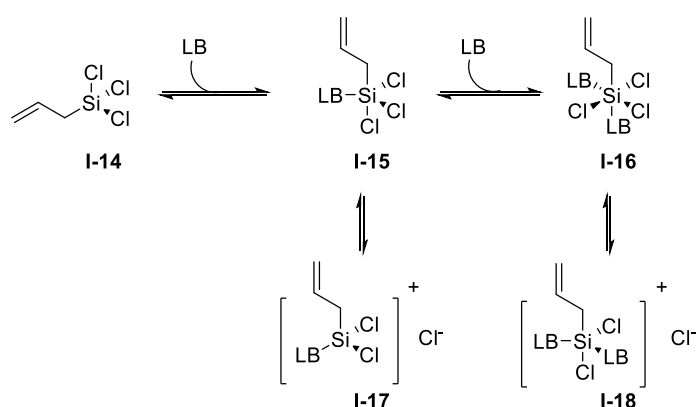


Schema 3: Organokatalysierte Kaskadenreaktion.^[15]

Die anderen beiden Wechselwirkungen, die von *Jensen* als interessant erachtet werden, sind die Interaktionen zwischen $n-\sigma^*$ - und $n-n$ -Orbitalen (Tabelle 1). Diese beiden Wechselwirkungen kommen äußerst selten vor, da die Lewis-Säuren bestimmte

1. Einleitung

Bedingungen, wie eine vergrößerte Koordinationssphäre und dementsprechend eine Tendenz zur Ausbildung von hypervalenten Zuständen, erfüllen müssen.^[8,12] Silizium-Verbindungen gehören zu diesen seltenen Fällen. Reagenzien wie Trichlorsilan oder auch Allyltrichlorsilan (**I-14**) können durch die Koordination einer Lewis-Base Elektronendichte aufnehmen, weswegen sich ihre Koordinationssphäre vergrößert (Schema 4). Dieses Phänomen beruht darauf, dass Silizium die Fähigkeit besitzt mit Hilfe der vorhandenen 3p-Orbitale elektronenreiche Drei-Zentren-vier-Elektronen(3c-4e)-Bindungen aufzubauen.^[16,17] Die ursprüngliche Annahme, dass Silizium ähnlich wie Übergangsmetalle Komplexierungen über seine freien 3d-Orbitale durchführt, wird allgemein nicht mehr anerkannt, da die 3d-Orbitale am Silizium zu diffus sind um derartige Bindungen einzugehen.^[18,19] Silizium bindet an vier andere Atome, um seinen Elektronenbedarf zu ergänzen und die Oktett-Regel zu erfüllen. Dabei kommt es zur Bildung eines tetraedrischen Komplexes, in dem das Siliziumatom sp^3 -hybridisiert ist. Für die Aufnahme eines weiteren Liganden benötigt das Siliziumatom ein p-Orbital. Hierbei wird eine hypervalente Drei-Zentren-vier-Elektronen(3c-4e)-Bindung eingegangen und es kommt zur Bildung eines pentakoordinierten Komplexes (**I-15**), welcher nun ein sp^2 -hybridisiertes Siliziumatom besitzt. Dieser kann erneut eine Koordination mit einer weiteren Lewis-Base eingehen und einen Komplex (**I-16**) mit einem formal sp -hybridisierten Silizium-Atom bilden (Schema 4).^[8]



Schema 4: Aktivierung von Allyltrichlorsilan durch eine Lewis Base.

Die Liganden an hypervalenten Bindungen sind von Natur aus elektronenreich, während das Zentralatom elektronenarm ist. Dies lässt sich wie folgt erklären: Die Kombination

von drei Atomorbitale liefert drei Molekülorbitale: ein bindendes, ein nichtbindendes und ein antibindendes (Abbildung 1).

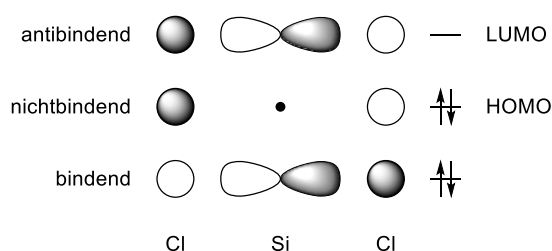


Abbildung 1: Molekülorbitaldiagramm zur Darstellung der Drei-Zentren-vier-Elektronen-Bindungen.^[8]

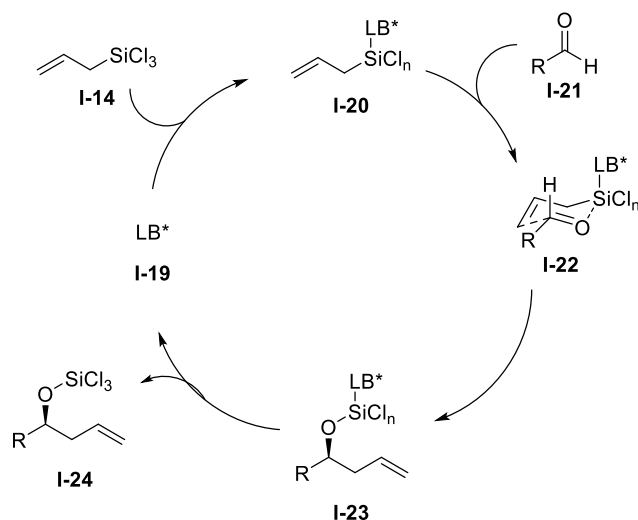
Dabei kombiniert das besetzte σ -Orbital des Akzeptors mit dem besetzten n-Orbital des Donors. Es kommt zur Bildung von einem Paar Hybridorbitale. Wird das HOMO des gebildeten Hybridorbitals betrachtet ist erkennbar, dass sich ein Knoten am Zentralatom befindet. Weiterhin lokalisiert es die Elektronendichte an den angrenzenden Atomen. Dies erklärt die Erhöhung von sowohl der Elektrophilie als auch der Nucleophilie der einzelnen Atome innerhalb der Lewis-Säure-Base-Addukte. Damit kann am Beispiel vom Allyltrichlorsilan (**I-14**) gezeigt werden, dass durch die Koordination der Lewis-Base die Elektrophilie am zentralen Siliziumatom erhöht wird. Das wiederum begünstigt die Erhöhung der Nucleophilie der angrenzenden Liganden, weswegen es zur Verlängerung der Bindungslängen oder in extremeren Fällen zur Abspaltung eines Liganden kommt, wodurch sich ionische Komplexe bilden können (**I-17** und **I-18**).^[8] Durch die Erhöhung der Nucleophilie des Liganden kann dies in Lewis-Basen-katalysierten Reaktionen übertragen werden.

1.3. Organokatalysierte asymmetrische Allylierungen von Carbonylverbindungen

Derartige Koordinationen sind dann von besonderem Interesse, wenn die eingesetzte Lewis-Base chiraler Natur ist und es dadurch bei der Übertragung des Nucleophils zu einer chiralen Induktion kommt. Die asymmetrische Einführung von Allylgruppen ist von hoher Bedeutung, da diese im Gegensatz zu regulären Alkyl- oder Arylresten deutlich einfacher weiter funktionalisiert werden können und somit ein großes Feld an Folgechemie eröffnen. Dies kann insbesondere im Bereich der Naturstofftotalsynthese von großer Bedeutung sein.^[20]

1. Einleitung

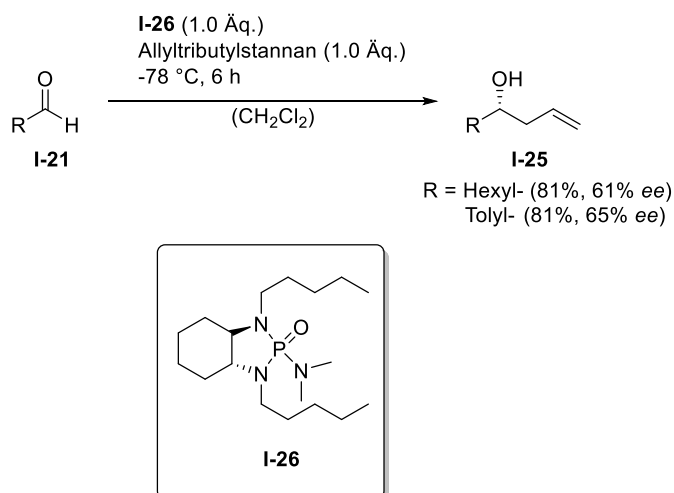
Allyltrichlorsilan (**I-14**) wird in der Literatur häufig für die Allylierung von Aldehyden genutzt.^[20,21] Im Gegensatz zu Allyltrialkylsilanen erfordert die Aktivierung von Allyltrichlorsilan (**I-14**) zur nukleophilen Übertragung der Allylgruppe statt einer Lewis-Säure eine Lewis-Base (**I-19**).^[22] Durch die Koordination der Lewis-Base an das Silizium wird dessen Lewis-Azidität erhöht. Dies ermöglicht die Aktivierung der Carbonylgruppe des Aldehyds in einem sechsgliedrigen Übergangszustand (Schema 5).^[23]



Schema 5: Postulierter Katalysezyklus der Lewis-Basen-katalysierten Allylierung mit Allyltrichlorsilan (**I-14**).^[23]

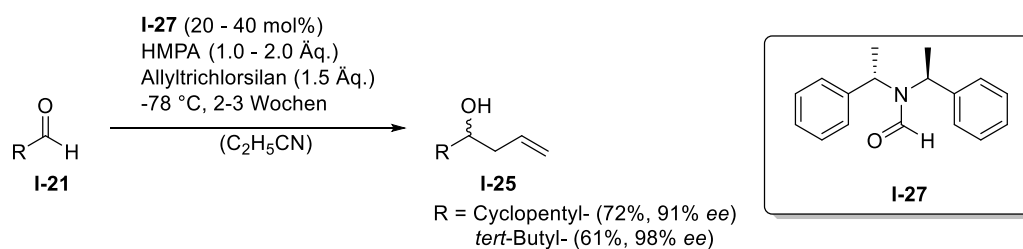
Denmark et al. gelang im Jahr 1994 die asymmetrische Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilan (Schema 6).^[20] Durch die Verwendung chiraler HMPA-Derivate, basierend auf dem Konzept der Diaminocyclohexyl-Liganden als Lewis-Basen wurden Enantioselektivitäten bis zu 65% *ee* erreicht.

1. Einleitung



Schema 6: Organokatalytische asymmetrische Allylierung nach *Denmark et al.*^[20]

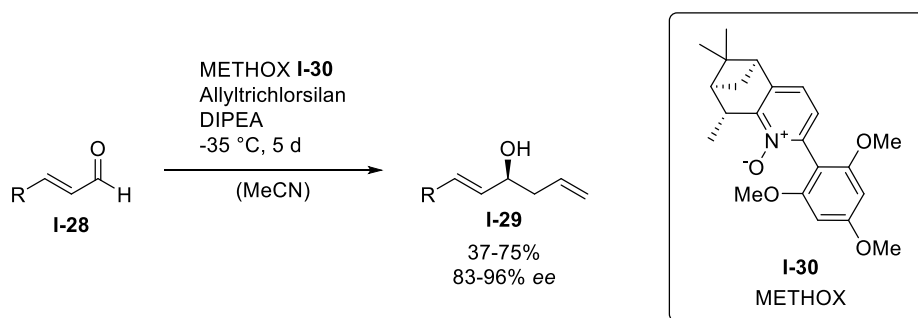
Die Gruppe von *Iseki* erhielt im Jahre 1998 bei der asymmetrischen Allylierung von Aldehyden mit Allyltrichlorsilan beachtliche Enantioselektivit\u00e4ten bis zu 98% ee (Schema 7).^[21] Dazu wurde ein Organokatalysator, welcher sein Strukturmotiv von dem des DMF ableitet, verwendet. Bei genauerer Betrachtung f\u00e4llt bei dieser Reaktion allerdings die sehr lange Reaktionszeit von 2–3 Wochen ins Auge, sowie die Verwendung von st\u00f6chiometrischen Mengen HMPA. Dazu muss diese Reaktion bei sehr niedrigen Temperaturen durchgef\u00fchrt werden und ist somit relativ unattraktiv f\u00fcr den Anwender.



Schema 7: Asymmetrische Allylierung von Aldehyden nach *Iseki et al.*^[21]

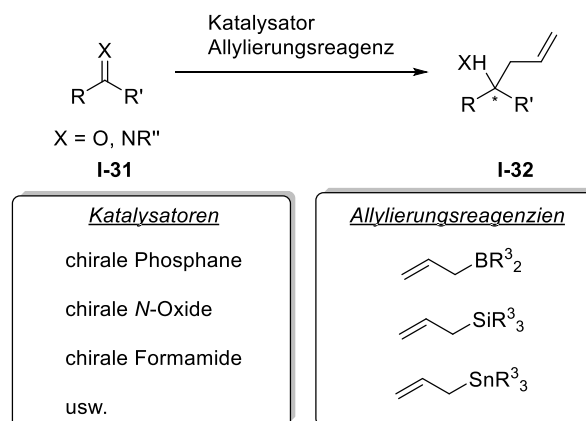
Im Jahr 2011 stellten *Malkov et al.* die asymmetrische Allylierung von α,β -unges\u00e4ttigten Aldehyden in Gegenwart von Allyltrichlorsilan vor. Sie konnten durch den Einsatz von METHOX (**I-30**) als Lewis-Basen-Katalysator die (Homo-)Allylalkohole **I-29** mit bis zu 96% ee und bis zu 75% Ausbeute erhalten (Schema 8).

1. Einleitung



Schema 8: Allylierung von Aldehyden nach *Malkov et al.*^[24]

Die gezeigten Methoden stellen nur einen Bruchteil der vorhandenen Möglichkeiten zur organokatalysierten Allylierung dar. Eine vollständige Darstellung aller Methoden würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten. Eine vereinfachte Darstellung zur Allylierung von diversen C=X-Verbindungen kann dem Schema 9 entnommen werden. Eine Auswahl dieser Allylierungsreagenzien bilden Allylborane/-borate, sowie -stannane, -silane und -halogenide. Die genutzten Katalysatoren umfassen unter anderem chirale Phosphane^[25–33], *N*-Oxide^[24,34–52], *N,N*-Dioxide^[53–102], Formamide^[32,103,104] und viele mehr.^[105–118]



Schema 9: Weitere Möglichkeiten zur Allylierung von verschiedenen Systemen.

1.4. Asymmetrische Allylierung von Isatinen

Neben einfachen Carbonylverbindungen wie Aldehyden und Ketonen sind Isatine ebenfalls eine interessante Substanzklasse. Isatine sind Vorläuferverbindungen für funktionalisierte 3-Hydroxyindolin-2-one, welche das Grundgerüst zahlreicher

Naturstoffe und pharmakologisch aktiver Substanzen, darunter das Convolutamydin B (**I-33**), Chimonamidin (**I-34**) und das Flustraminol B (**I-35**) darstellen (Abbildung 2).^[119-121] Für die biologische Aktivität ist dabei die absolute Konfiguration an C-3 von entscheidender Bedeutung. Einer der direkten Zugänge zu enantiomerenreinen 3-substituierten 3-Hydroxyindolin-2-onen ist die asymmetrische und katalytische Allylierung von verfügbaren Isatin-Derivaten.^[120,121]

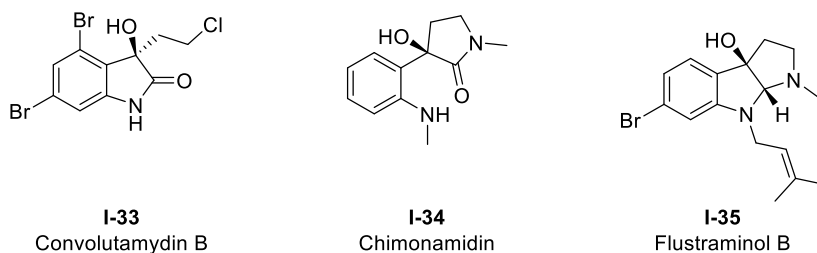
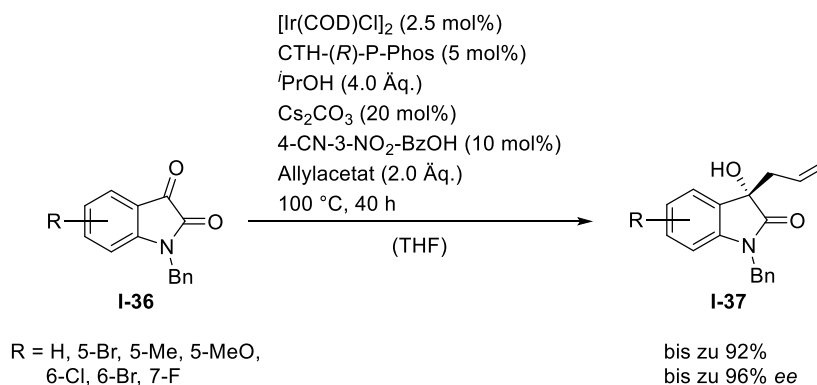


Abbildung 2: Ausgewählte biologisch und pharmakologisch aktive Substanzen.^[120,121]

1.4.1. Metallkatalysierte asymmetrische Allylierung von Isatinen

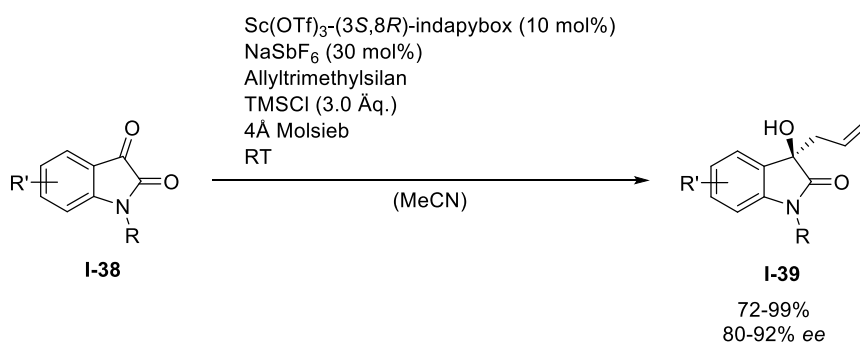
Die erste enantioselektive Allylierung von substituierten Isatinen (**I-36**) wurde von *Krische et al.* im Jahr 2009 beschrieben.^[122] In einer Iridium-katalysierten Transferhydrierung gelang die Allylierung mit Allylacetat in hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Diese Tatsache ist umso erstaunlicher, wenn die hohen Temperaturen während der Reaktion in Betracht gezogen werden. Trotz 100 °C Reaktionstemperatur gelang der Gruppe nach 40 Stunden Reaktionszeit bei sieben Substraten Ausbeuten bis zu 92% und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 96% (Schema 10).

1. Einleitung



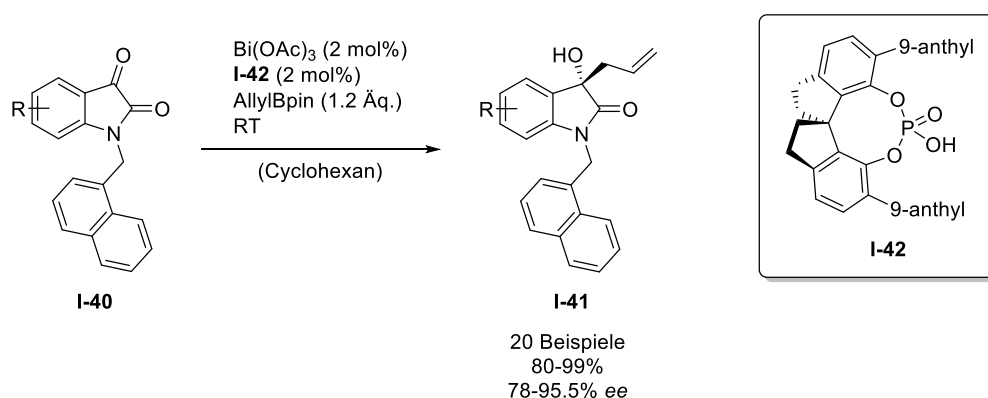
Schema 10: Asymmetrische Allylierung von Isatinen nach *Krische et al.*^[122]

Eine weitere Methode zur Allylierung von Isatinen bietet die Methode nach *Franz et al.*, die unter Zuhilfenahme von Scandium(III)-triflat mit einem chiralen Bisoxazolidin-Liganden und Allyltrimethylsilan Isatine in Ausbeuten von 72–99% und Enantiomerenüberschüssen von 80–92% allyliert (Schema 11).^[123]



Schema 11: Asymmetrische Allylierungen mit Scandium(III)-triflat nach *Franz et al.*^[123]

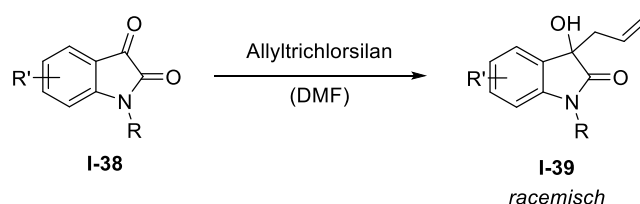
Im Jahr 2019 veröffentlichte die Gruppe von *Li* eine Bismut(III)-acetat/Brønsted-Säuren co-katalysierte Allylierung von *N*-Naphthyl-geschützten Isatinen (**I-40**) mittels Allylborpinakolat.^[124] Als Brønsted-Säure kam dabei eine chirale Phosphorsäure (**I-42**) zum Einsatz. Diese Methode ermöglichte der Gruppe die enantioselektive Allylierung von 20 Beispielen. Dabei spielte der Naphthylrest am Amid eine entscheidende Rolle, weil dieser durch π - π -Wechselwirkungen eine Heranführung des Katalysators an das Substrat ermöglichte. Mit diesem System erzielte die Gruppe exzellente Ausbeuten von bis zu 99% und Enantiomerenüberschüsse bis zu 95.5%.



Schema 12: Bismut(III) co-katalysierte asymmetrische Allylierung.^[124]

1.4.2. Organokatalytische Allylierung von Isatinen

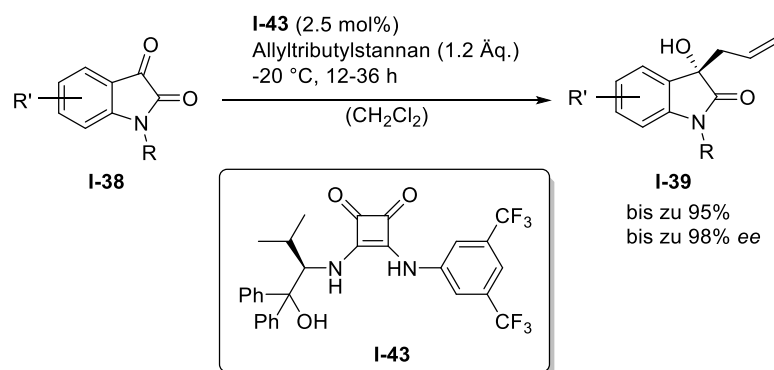
Obwohl die metallkatalysierte asymmetrische Allylierung von Isatinen bereits umfangreich erforscht wurde, so hat die organokatalysierte Allylierung dieser Systeme bis *dato* kaum Aufmerksamkeit erhalten. Die wohl bekannteste Reaktion in diesem Feld ist die racemische Allylierung von Carbonylen mit Dimethylformamid und Allyltrichlorsilan (Schema 13).^[125] Trotz ihrer hohen Beliebtheit wurde bisher nur wenig im Bereich der organokatalysierten asymmetrischen Allylierungen von Isatinen erforscht.



Schema 13: Racemische Allylierung von Isatinen mit Dimethylformamid.^[125]

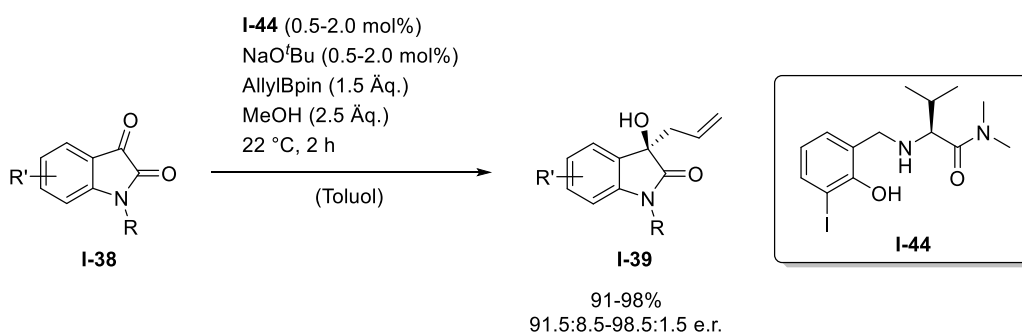
Eine dieser wenigen enantioselektiven Methoden wurde von *Bajaj et al.* im Jahr 2015 vorgestellt.^[126] Die asymmetrische Allylierung von Isatinen (**I-38**) gelang durch den Einsatz von Allyltributylstannan in Gegenwart von nur 2.5 mol% eines chiralen, auf der Quadratsäure basierenden Aminoalkohols (**I-43**) (Schema 14). Dabei wurden sehr gute Ausbeuten von bis zu 95% und Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98% erreicht.^[126]

1. Einleitung



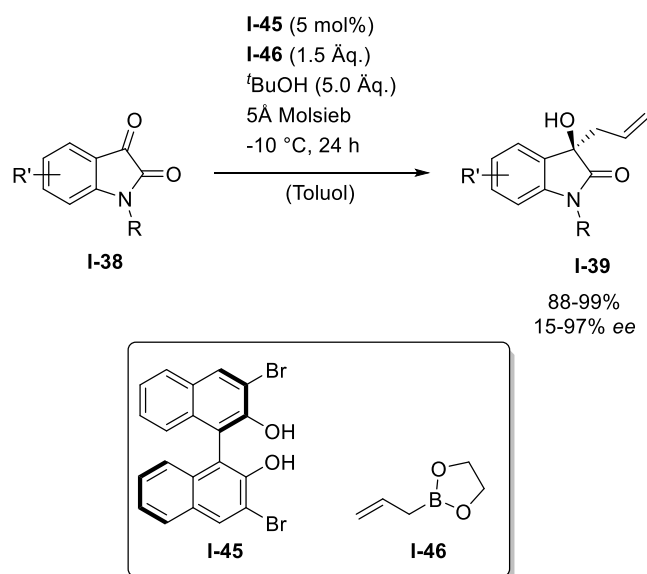
Schema 14: Organokatalysierte asymmetrische Allylierung mit einem Quadratsäurederivat (**I-43**).^[126]

Hoveyda et al. nutzten ebenfalls einen chiralen Aminoalkohol (**I-44**) als Organokatalysator für die enantioselektive Allylierung von Isatinen (Schema 15). Mit Allylborpinakolat als Allylierungsreagenz und 0.5–2.0 mol% Katalysatorbeladung konnten die 3-Hydroxy-3-allyloxindole (**I-38**) in sehr guten Ausbeuten von 91–98% und sehr guten Enantiomerenverhältnissen von 91.5:8.5–98.5:1.5 erhalten werden.



Schema 15: Asymmetrische Allylierung von Isatinen nach *Hoveyda et al.*^[127]

Die aktuellste Veröffentlichung auf diesem Forschungsgebiet lieferte 2020 die Gruppe von *Carreaux*.^[120] Durch den Einsatz eines chiralen BINOL-Derivates (**I-45**) und Allyldioxoborolans (**I-46**) gelang ihnen die asymmetrische Allylierung von Isatinen zu den korrespondierenden 3-Allyl-3-hydroxyoxindolen in 88–99% Ausbeute und Enantiomerenüberschüssen von 15–97% (Schema 16). Des Weiteren zeigten sie in ihrer Veröffentlichung ebenfalls die Totalsynthese von (*R*)-Chimonamidin (**I-34**) in fünf Stufen und präsentierten damit die hervorragende Anwendbarkeit dieser Reaktion in der Naturstofftotalsynthese.



Schema 16: Asymmetrische Allylierung von Isatinen nach *Carreaux et al.*^[120]

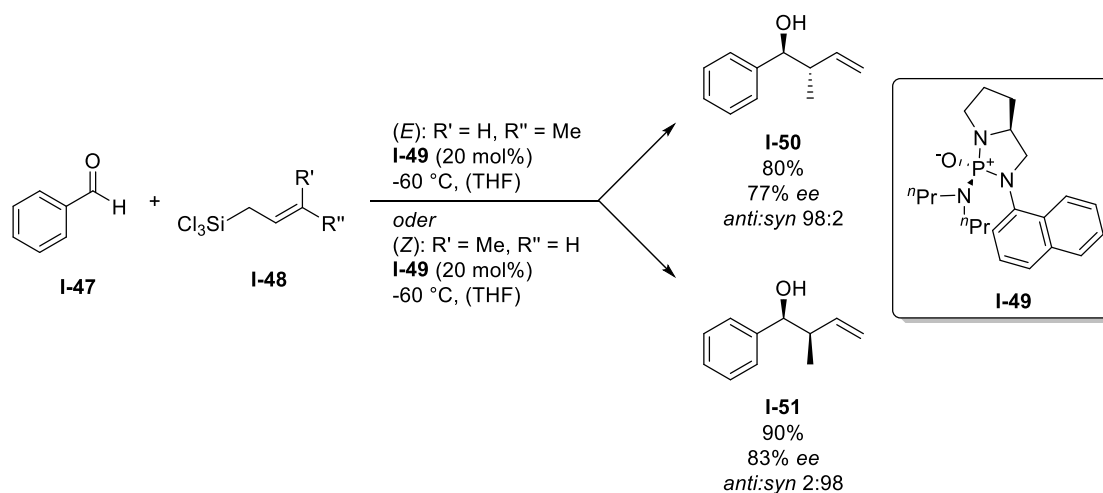
1.5. Weitere Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen mit Trichlorsilanen

Viele der bereits beschriebenen Organokatalysatoren können nicht nur für Allylierungsreaktionen, sondern auch für Crotylierungen und Reduktionen von Carbonylverbindungen genutzt werden. In diesem Kapitel wird dabei der Fokus auf die Nutzung von Crotyltrichlorsilan und Trichlorsilan als Lewis-Säuren gelegt.

1.5.1. Asymmetrische Crotylierungen von Carbonylen

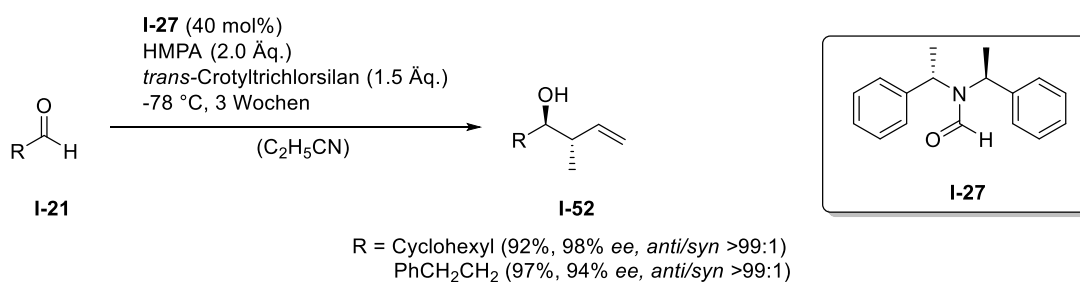
Iseki et al. veröffentlichten 1996 eine der ersten Methoden zur Crotylierung mit Crotyltrichlorsilan und einem chiralen HMPA-Derivat.^[128] Dabei wurden verschiedene Benzaldehyde (**I-47**) sowohl mit *trans*- als auch mit *cis*-Crotyltrichlorsilan (**I-48**) umgesetzt. Somit gelang es der Gruppe die crotylierten Systeme in 47–95% Ausbeute, 72-78% *ee* und einer Diastereoselektivität von bis zu >99:1 darzustellen. Für die Übersichtlichkeit wurden die zwei Crotylierungen von Benzaldehyd (**I-47**) dargestellt (Schema 17).

1. Einleitung



Schema 17: Asymmetrische Crotlylierung von Benzaldehyd (**I-47**) nach Iseki.^[128]

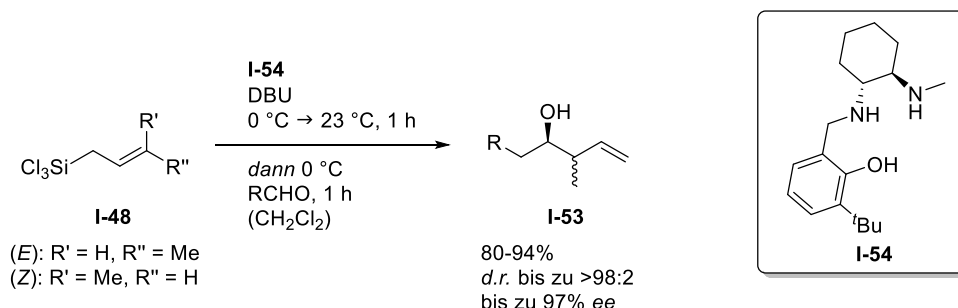
Ein weiteres Beispiel von Iseki *et al.* ist die asymmetrische Crotlylierung mittels des bereits in Kapitel 1.3. erwähnten Formamid-Katalysators **I-21**.^[21] Durch die Nutzung von *trans*-Crotlyltrichlorsilan und HMPA konnten binnen drei Wochen Reaktionszeit exzellente Ergebnisse bezüglich Ausbeute, Enantiomerenüberschuss und Diastereoselektivität erhalten werden. Allerdings war diese Reaktion, wie bereits bei der Allylierung zuvor, mit drei Wochen Reaktionszeit bei sehr tiefen Temperaturen und der Nutzung von überstöchiometrischen Mengen HMPA nicht sehr praktikabel (Schema 18).



Schema 18: Asymmetrische Crotlylierung mit einem chiralen Formamid-Katalysator.^[21]

Eine der aktuellsten Veröffentlichungen zur asymmetrischen Crotlylierungen mit Crotlyltrichlorsilan stammt aus dem Jahr 2013 von Leighton *et al.*^[61] Diese Gruppe nutzte ein chirales Diaminocyclohexyl-Gerüst (**I-54**) in stöchiometrischen Mengen für die chirale Induktion in der Reaktion. Die Gruppe konnte beweisen, dass sich im ersten Schritt ein Phenoxyallylsilan *in situ* generiert wird. Diese Zwischenstufe erlaubt die Übertragung des Rests auf den eingesetzten Aldehyd. Mit dieser Methode war es der

Gruppe von *Leighton* möglich diverse Aldehyde in sehr guten Ausbeuten von 80–94%, Diastereoselektivitäten bis zu >98:2 und Enantioselektivitäten bis zu 97% *ee* umzusetzen (Schema 19).

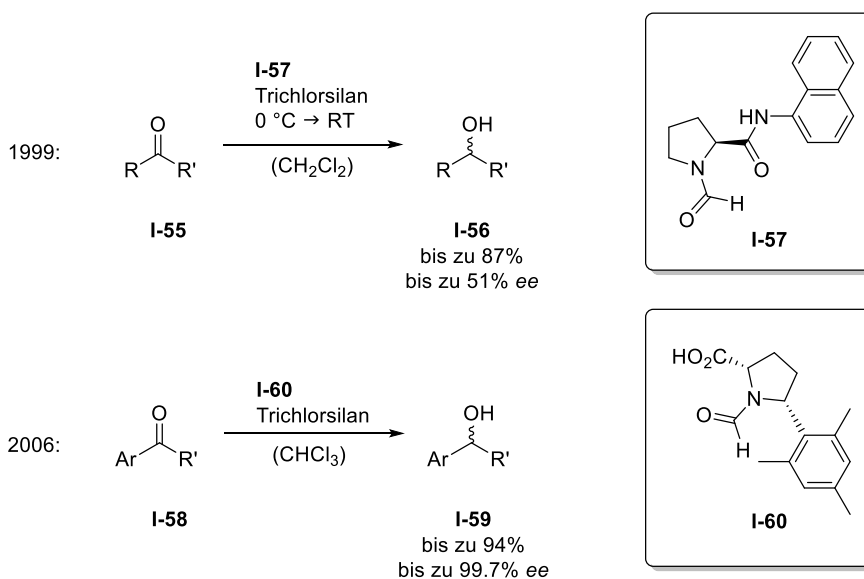


Schema 19: Asymmetrische Crotylierung von Aldehyden nach *Leighton et al.*^[61]

1.5.2. Asymmetrische Reduktionen mit Trichlorsilan

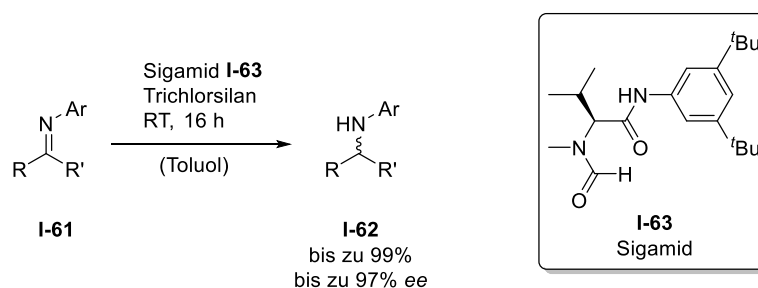
Die asymmetrische Reduktion von Carbonylen mit Trichlorsilan bietet eine kostengünstige und einfache Methode zur Synthese von chiralen Alkoholen. Neben den klassischen Methoden, wie beispielsweise der CBS-Reduktion (*Corey-Bakshi-Shibata*-Reduktion), welche Carbonyle mit einem Oxazaborolidin und Boran zu den korrespondierenden Alkoholen reduzieren kann, sind die Reduktionen mit Trichlorsilan weniger verbreitet.^[129,130] Grund dafür könnte die Tatsache sein, dass Trichlorsilan alleine, ohne Aktivierung durch eine Lewis-Base, nicht in der Lage ist ein Hydrid zu übertragen. Deswegen sind chirale Organokatalysatoren (Lewis-Basen-Katalysatoren) von großem Interesse. Die Gruppe von *Matsumura* entwickelte die erste asymmetrische Methode zur Reduktion von Ketonen (I-55) mit Trichlorsilan (1999) (Schema 20).^[129] Die ersten Ergebnisse aus diesen Studien lieferten nur moderate Enantiomerenüberschüsse von maximal 51%. Die Gruppe ließ sich nicht von diesen ernüchternden Ergebnissen entmutigen und erforschte weiterhin die asymmetrischen Reduktionen mit Trichlorsilan. 2006 publizierte die Gruppe die Reduktion von Arylketonen (I-58) mit einem ähnlichen *N*-Formylpyrrolidin (I-60). Hier gelang es ihnen sowohl sehr gute Ausbeuten bis 94% als auch sehr hohe Enantioselektivitäten von bis 99.7% *ee* zu erreichen.^[131]

1. Einleitung



Schema 20: Organokatalysierte, asymmetrische Reduktion mit Trichlorsilan nach *Matsamura*.^[129,131]

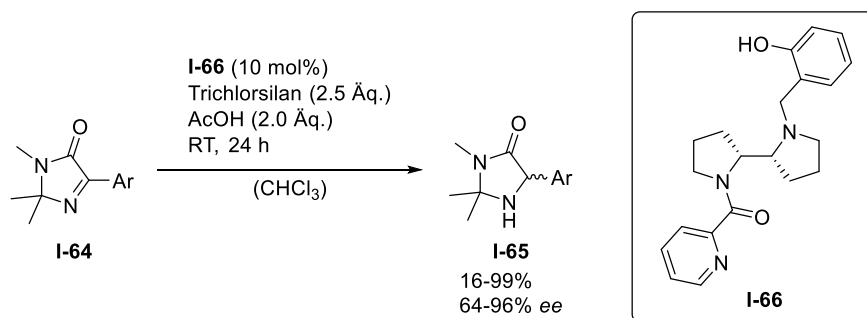
Ebenfalls von Interesse ist die asymmetrische Reduktion von Ketiminen. Die dabei entstehenden chiralen Amine sind vielseitig einsetzbar. Die Substanzklasse der Ketimine spiegelt nicht nur klassische Systeme wieder, sondern auch heterozyklische Verbindungen wie Dihydropyridine, -quinoline, -isoquinoline, Pyrazolone, Imidazolinone und viele mehr. Die gängigsten Lewis-Basen-Katalysatoren, die für die Aktivierung des Trichlorsilans in der asymmetrischen Reduktion von Iminen genutzt werden, besitzen häufig Formamid- oder Picolinat-Einheiten. Ein Beispiel dafür stellt die Reduktion nach *Malkov et al.* dar, welche das Sigamid (**I-63**) als Lewis-Basen-Katalysator verwendet. Die Reaktion ermöglichte die Synthese der enantiomerenangereicherten Reduktionsprodukte mit bis zu 97% ee und 99% Ausbeute (Schema 21).^[130]



Schema 21: Asymmetrische Reduktion von Iminen mit Trichlorsilan und Sigamid (**I-63**).^[130]

1. Einleitung

Kirsch et al. stellten 2017 die asymmetrische Reduktion von Imidazolinonen (**I-64**) vor. Durch den Einsatz eines chiralen Diamins (**I-66**), welches unsymmetrisch substituiert wurde, konnten die gezeigten Systeme in Ausbeuten bis zu 99% und Enantiomerenüberschüssen bis zu 96% erhalten werden.^[132]

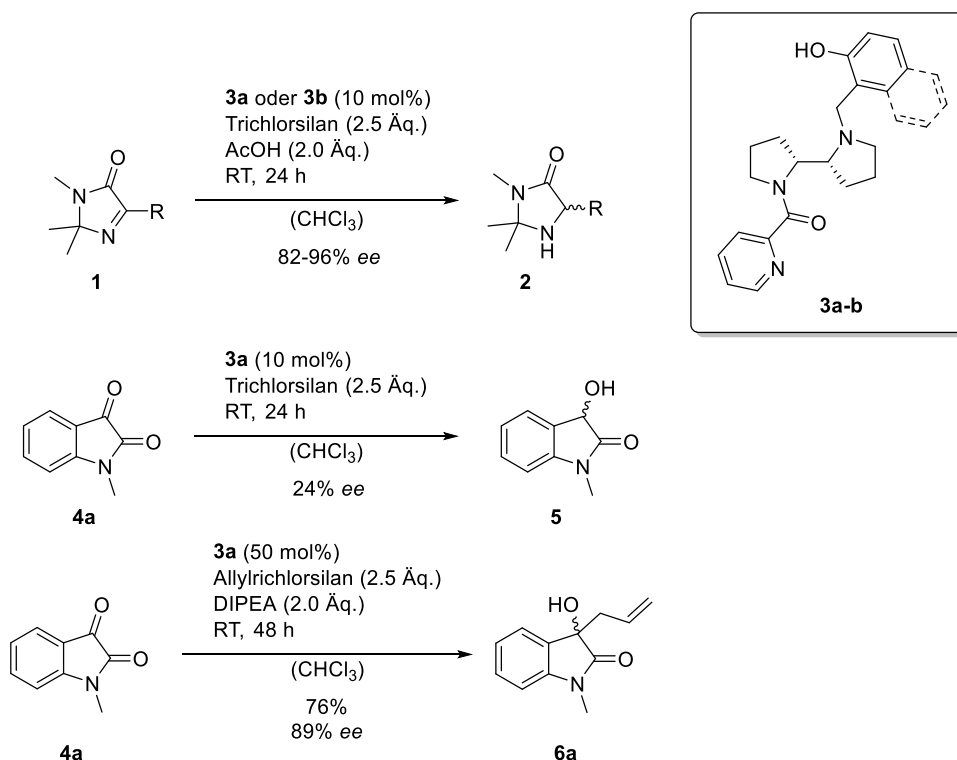


Schema 22: Reduktion von Imidazolinonen (**I-64**) nach *Kirsch et al.*^[132]

2. Zielsetzung

2.1. Stand der Forschung

Im Jahr 2017 wurde von *Christian Wagner* in der Arbeitsgruppe *Kirsch* die organokatalytische, asymmetrische Reduktion mit zwei Lewis-Basen-Katalysatoren (**3**) und Trichlorsilan untersucht.^[132,133] Dabei wurden neben der Reduktion von Imidazolinonen (**1**) zu den korrespondierenden Imidazolidinonen (**2**) auch die Reduktion von Isatinen (**4**) durchgeführt. Letztere konnten auf Grund von Racemisierung nur in geringeren Enantioselektivitäten von 24% *ee* erhalten werden. Bei der Änderung der Lewis-Säure von Trichlorsilan auf Allyltrichlorsilan und geringfügigen Optimierungen gelang es *Christian Wagner* am Beispiel des *N*-Methylisatins (**4a**) eine asymmetrische Allylierung mit einem Enantiomerenüberschuss von 89% durchzuführen (Schema 23).^[133]



Schema 23: Vorarbeiten von *Christian Wagner*.^[132,133]

2.2. Aufgabenstellung

Zu Beginn dieser Arbeit sollte in erster Linie die asymmetrische Allylierung von Isatinen unter der Nutzung einer der beiden bekannten Lewis-Basen-Katalysatoren (**3a-b**) optimiert werden. Dabei sollte der Fokus darauf gelegt werden, dass neben hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten auch die Katalysatorbeladung von 50 mol% herabgesenkt wurde. Im Anschluss sollte die Allylierungsreaktion auf eine große Substratbandbreite an Isatinen angewendet werden, mit dem zusätzlichen Ziel, diese Reaktion in einer Naturstoffsynthese als Schlüsselschritt einzubauen.

Neben den Isatinen sollte im weiteren Verlauf die asymmetrische Allylierung von weiteren Substraten näher beleuchtet werden. Dabei sollte der Fokus insbesondere auf Imine bzw. Iminium-Salze gelegt werden. Außerdem sollte die Gruppe der Carbonylverbindungen, speziell die der Ketone, nicht außer Acht gelassen werden.

Ebenfalls sollte die Reduktion mit Trichlorsilan erneut aufgegriffen werden. Dies sollte an verschiedenen Iminen und unterschiedlichen Carbonylverbindungen, die bis *dato* noch nicht in einer Reduktion mit einem der Lewis-Basen-Katalysatoren durchgeführt wurden, angewendet werden.

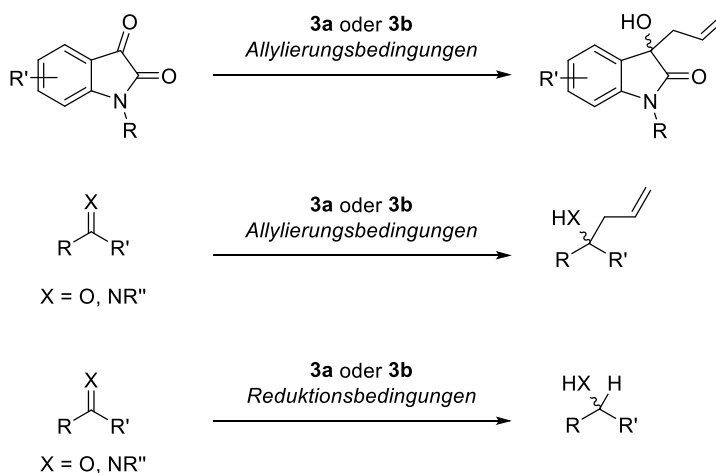


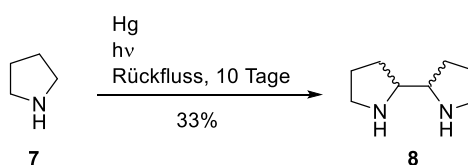
Abbildung 3: Einsatz der Organokatalysatoren **3a** und **3b** in der asymmetrischen Allylierung und asymmetrischen Reduktion von Carbonylverbindungen.

3. Ergebnisse und Diskussion

Diese Arbeit befasst sich mit der Anwendung eines Lewis-Basen-Katalysators in der metallfreien, asymmetrischen Allylierung von diversen Carbonylverbindungen, insbesondere mit der Allylierung von Isatinen. Auf Grund dessen wird zunächst die Synthese des Katalysatorsystems **3**, welche bereits durch Vorarbeiten von *Andreas F. Kotthaus* und *Christian Wagner* entwickelt wurde, eingegangen.^[132,133] Im Anschluss wird die Anwendbarkeit des Katalysators auf verschiedene Systeme untersucht.

3.1. Synthese des Lewis-Basen-Katalysators

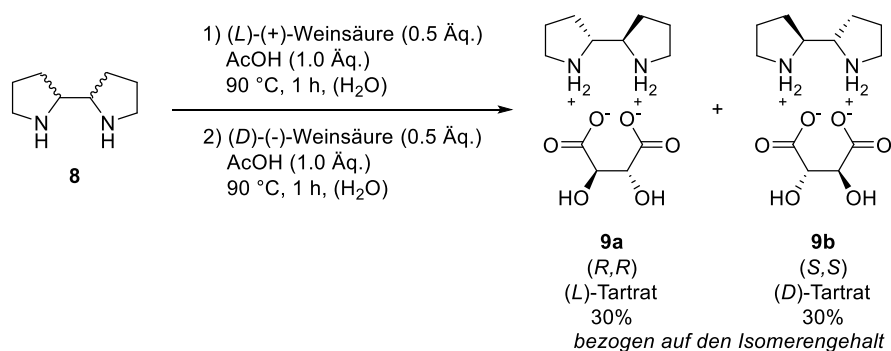
Der Lewis-Basen-Katalysator basiert auf einem Bispyrrolidin-Gerüst, welches nach der Vorschrift von *Denmark et al.*^[134] dargestellt wurde. Hierbei wurde eine photochemische Dimerisierung von Pyrrolidin (**7**) zum Bispyrrolidin (**8**), unter Einsatz von Quecksilber, durchgeführt (Schema 24).



Schema 24: Darstellung des Bispyrrolidins **8** nach *Denmark et al.*^[134]

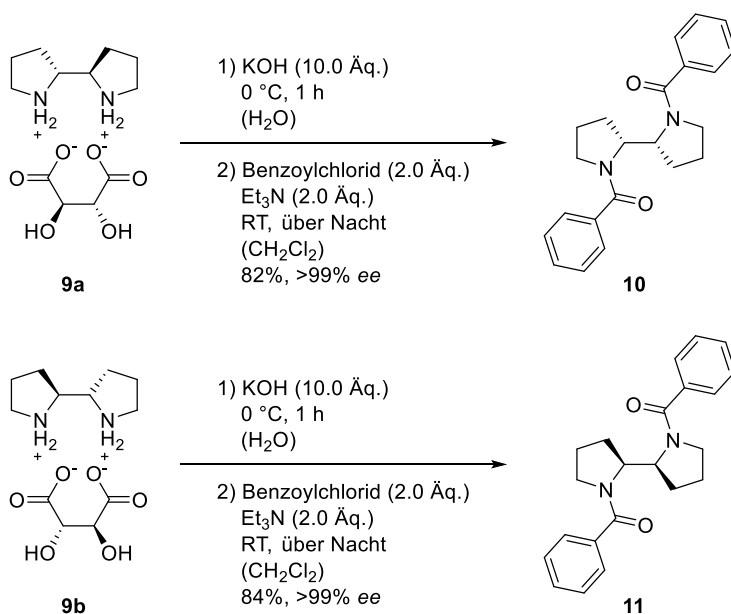
Da das dargestellte Bispyrrolidin (**8**) sowohl als Racemat, als auch als *meso*-Verbindung vorlag, wurden beide Enantiomere und die *meso*-Verbindung durch Ausfällen mit (*L*)- und (*D*)-Weinsäure voneinander getrennt (Schema 25). Das (*R,R*)-Enantiomer wurde mithilfe von (*L*)-(+)-Weinsäure zum (*R,R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) umgesetzt. Das (*S,S*)-Enantiomer (**9b**) wurde dahingegen mithilfe von (*D*)-(-)-Weinsäure, ausgehend von der Mutterlauge aus der ersten Kristallisation von **9a**, umgesetzt. Die in Lösung verbleibende *meso*-Verbindung konnte dementsprechend durch Filtrationsverfahren von beiden Enantiomeren getrennt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 25: Racematspaltung des Bispyrrolidins (**8**).^[134]

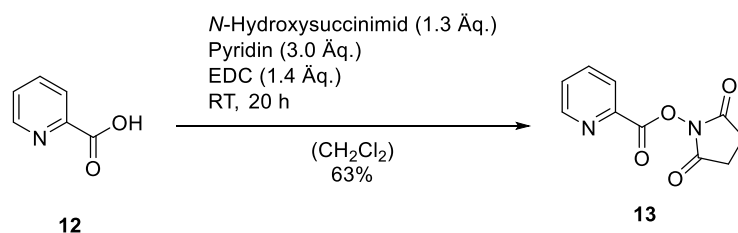
Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden beide Tartrat-Salze (**9a** und **9b**) mittels Benzoylchlorid derivatisiert (Schema 26). Anschließend fand die Bestimmung der Enantiomerenüberschüsse mittels chiraler HPLC statt. Hierbei konnten in beiden Fällen (**10** und **11**) hervorragende Enantiomerenüberschüsse >99% *ee* festgestellt werden.



Schema 26: Derivatisierung des Bispyrrolidins zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit.

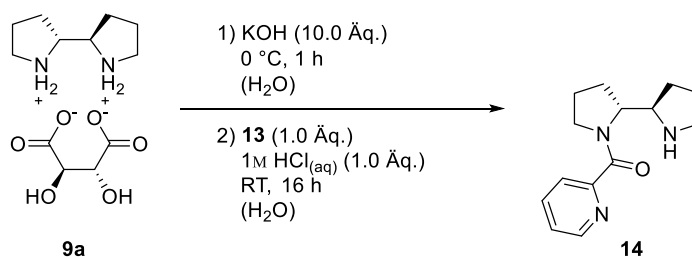
Im Anschluss darauf wurde das (*R,R*)-Enantiomer (**9a**) in der Synthese des Lewis-Basen-Katalysators verwendet. Dazu wurde zunächst Picolinsäure (**12**) in einer Amidkupplung mit EDC als Kupplungsreagenz und *N*-Hydroxysuccinimid in den Aktivester **13** überführt (Schema 27).

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 27: Darstellung des *N*-Hydroxysuccinimidyl Picolinsäureesters (**13**).

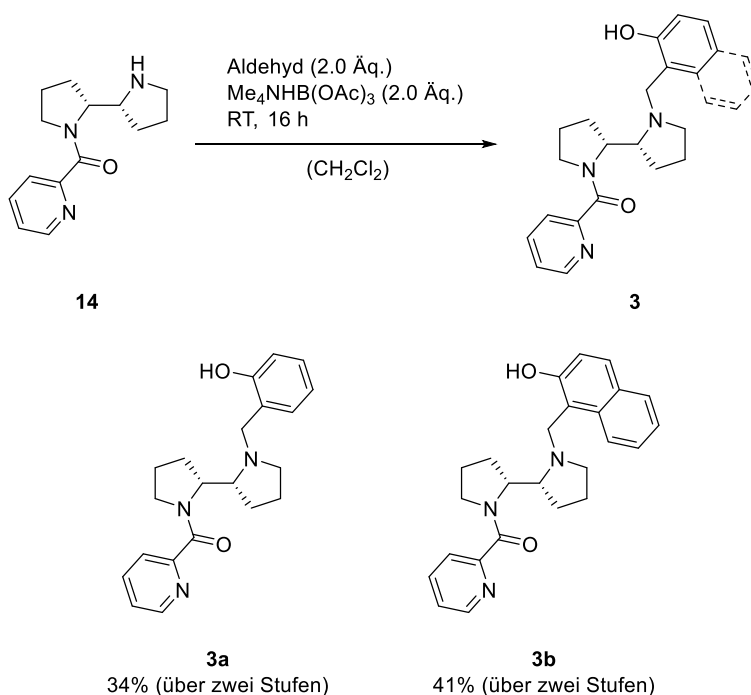
Daraufhin wurde das (*R,R*)-Bispyrrolidin aus dem (*L*)-Tartrat **9a** mit Kaliumhydroxid freigesetzt und anschließend mit dem Picolinsäureaktivester **13** monofunktionalisiert (Schema 28). Dabei war zu beachten, dass genau ein Äquivalent Salzsäure verwendet wurde, um eine Doppelsubstitution durch Deaktivierung einer Aminfunktion des Diamins zu unterdrücken. Das Picolinamid **14** wurde ohne weitere Aufreinigung zur Funktionalisierung der zweiten Aminogruppe verwendet.^[133]



Schema 28: Synthese des Picolinamids **14**.

Die phenolischen Hydroxyfunktion konnte über eine reduktive Aminierung eingeführt werden. Dazu wurde das Amin **14** mit zwei verschiedenen Aldehyden umgesetzt (Schema 29). Dabei wurde zunächst das Iminiumion gebildet, welches *in situ* durch die Zugabe von Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid in das korrespondierende Amin überführt wurde. Die daraus resultierenden Katalysatoren **3a** und **3b** konnten somit in 34–41% Ausbeute über jeweils zwei Stufen erhalten und für die Umsetzungen mit verschiedensten Systemen untersucht werden.

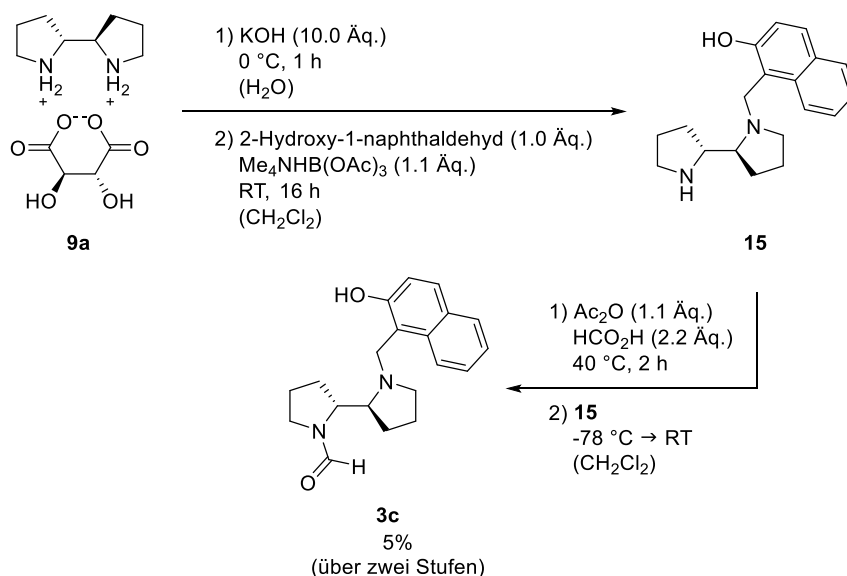
3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 29: Darstellung der Katalysatoren **3a** und **3b**.

Neben den zwei gezeigten Katalysatoren **3a** und **3b** wurde ein weiteres System ebenfalls näher untersucht. Dieses sollte eine Formamid-Funktion anstelle des Picolinamids enthalten. Diese Entscheidung konnte durch die bekannte Adduktbildung zwischen Formamiden und (Allyl-)Trichlorsilanen untermauert werden. Die Hypothese wurde aufgestellt, dass die Formamid-Funktion, welche bereits in den Katalysatorsystemen von *Iseki et al.* zu finden war (**I-27**)^[128], eine signifikante Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit liefern sollte. Dazu wurde nach Freisetzung des Diamins aus seinem Tartrat-Salz eine reduktive Aminierung mit 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd durchgeführt. Dieses Zwischenprodukt wurde ohne Aufreinigung in der darauffolgenden Reaktion verwendet (Schema 30). Für die Bildung des Formamids **15** wurde als erstes Formylacetat, ausgehend von Essigsäureanhydrid und Ameisensäure, hergestellt. Daraufhin wurde das Amin **15** in die Anhydridlösung hinzugegeben und der Katalysator **3c** konnte mit einer Gesamtausbeute von 5% erhalten werden.

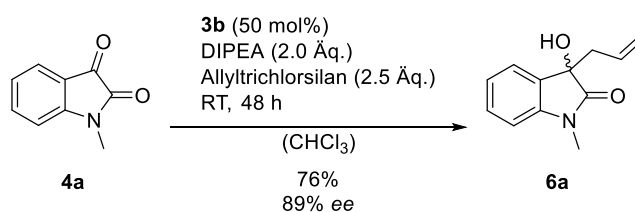
3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 30: Synthese des alternativen Lewis-Base-Katalysators **3c**.

3.2. Entwicklung und Optimierung der asymmetrischen Allylierung von Isatinen

Nach der Darstellung der verschiedenen Katalysatoren wurde an die ersten Arbeiten von *Christian Wagner* angeknüpft.^[133] Dieser führte die asymmetrischen Allylierungen mit einer Katalysatorbeladung von 50 mol% des Organokatalysators **3b**, 2.0 Äquivalenten DIPEA und 2.5 Äquivalenten Allyltrichlorsilan in Chloroform an *N*-Methylisatin (**4a**) durch (Schema 31). Dabei wurde ein Enantiomerenüberschuss von 89% erreicht.

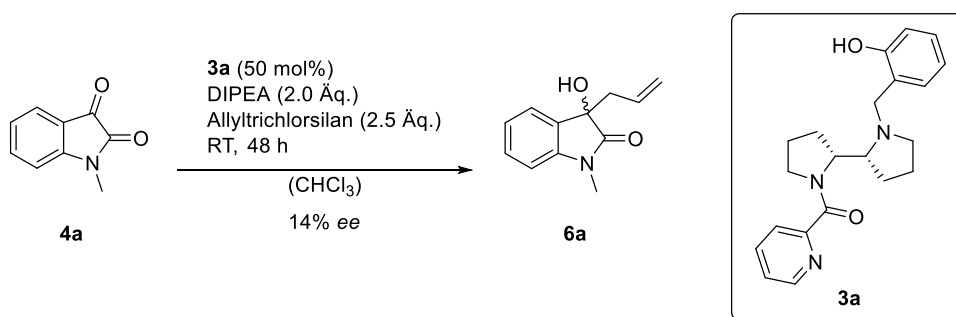


Schema 31: Erste Vorarbeiten der asymmetrischen Allylierung von Isatinen durch *Christian Wagner*.^[133]

Durch diese Reaktion konnte ein erster Eindruck bezüglich der benötigten Verbesserungen und Optimierungen erhalten werden. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss von 89% konnte als guter Ansatzpunkt für weitere Optimierungen genutzt werden. Dabei musste zunächst eine Verringerung der Katalysatorbeladung erfolgen, da diese mit 50 mol% noch sehr hoch war. Aus diesem

Grund wurde eine Reaktionsoptimierung ausgehend von diesen Bedingungen durchgeführt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob der Organokatalysator **3a**, welcher bereits in der Literatur für seine Aktivität in der enantioselektiven Reduktion von Imidazolinonen zu Imidazolidinonen von *Kirsch et al.*^[132] beschrieben wurde, ebenfalls in enantioselektiven Allylierung von Isatinen eingesetzt werden könnte. Dazu wurde *N*-Methylisatin (Beschreibung der Synthese in *Kapitel 3.3.1.*) unter den zuvor beschriebenen Reaktionsbedingungen mit dem Katalysator **3b** umgesetzt. Der erhaltene Enantiomerenüberschuss von lediglich 14% zeigte jedoch schnell, dass dieser Katalysator nicht zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen geeignet war. Die Reaktionsoptimierung wurde ausgehend von diesen Erkenntnissen mit dem Naphtholkatalysator **3b** weiter fortgeführt.



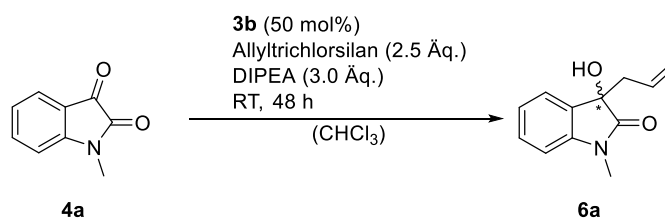
Schema 32: Allylierungsreaktion mit dem Katalysator **3a**.

3.2.1 Reaktionsoptimierung

Zu Beginn der Reaktionsoptimierung (Tabelle 2) wurde anhand von *N*-Methylisatin (**4a**) eine geeignete Reaktionskonzentration bestimmt. Dazu wurde die Reaktion bei vier verschiedenen Konzentrationen zwischen 0.1–1.0M durchgeführt. Für die Ausbeutebestimmung und Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde am Ende jeder Reaktion, die einen Umsatz zeigte, eine säulenchromatographische Reinigung durchgeführt und die Allylierungsprodukte sauber isoliert.

3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 2: Erste Reaktionsoptimierung durch die Veränderung der Reaktionskonzentration am Beispiel von *N*-Methylisatin **4a**.



Eintrag	c [M]	Ausbeute [%] ^a	% ee ^b
1	0.1	95	92
2	0.3	87	93
3	0.5	90	93
4	1.0	86	92

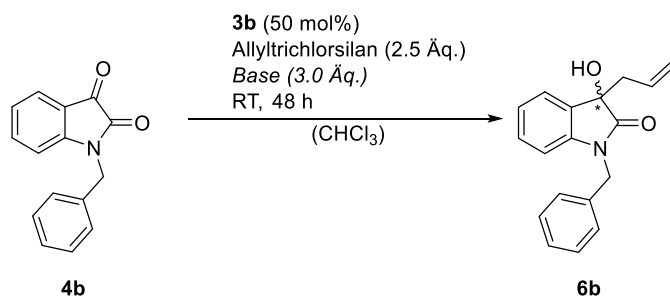
[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC.

Aus Tabelle 2 geht hervor, dass eine niedrige Konzentration von 0.1M (Tabelle 2, Eintrag 1) sowohl eine gute Ausbeute, als auch einen sehr guten Enantiomerenüberschuss lieferte. Mit der Erhöhung der Konzentration konnte beobachtet werden (Tabelle 2, Einträge 2–4), dass es zu leichten Ausbeuteverlusten kam, wobei die Enantioselektivität unverändert blieb.

Die Optimierung am Beispiel von *N*-Methylisatin lieferte zwar gute Ergebnisse, jedoch stellten sich während der präparativen Arbeiten massive Probleme mit der Reinigung dieses Substrates heraus. Dieser Fakt machte die Reaktionsoptimierung sehr müßig und ineffizient, weswegen ein anderes, leichter handhabbares Substrat als Startmaterial gewählt werden musste. Die Wahl fiel schlussendlich auf das *N*-Benzylisatin. Im weiteren Verlauf sollte der Einfluss diverser Aminbasen, sowie anorganischer Basen näher herausgearbeitet werden. Es wurde ebenfalls die Menge an zugesetzter Base von zwei auf drei Äquivalente erhöht (Tabelle 3).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 3: Reaktionsoptimierung durch die Variation von Basen anhand von *N*-Benzylisatin (**4b**).



Eintrag	Base	Ausbeute [%] ^a	% <i>ee</i> ^b
1	--	--	--
2	DIPEA	72	90
3	Et ₃ N	64	88
4	DBU	86	34
5	Cy ₂ NMe	21	86
6	DABCO	--	--
7	Cs ₂ CO ₃	--	--
8	K ₂ CO ₃	--	--
9	Na ₂ CO ₃	--	--
10	K ₃ PO ₄	--	--
11	NH ₄ OAc	--	--

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC.

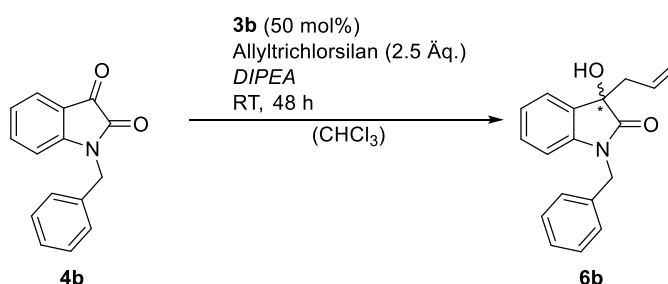
In einem ersten Versuch sollte eine mögliche Hintergrundreaktion, welche unabhängig von der zugesetzten Base stattfand, ausgeschlossen werden. Dazu wurde die Reaktion in Abwesenheit einer Base durchgeführt (Tabelle 3, Eintrag 1). Diese Reaktionsführung zeigte keinerlei Bildung des allylierten Produktes und bestätigte somit die Abwesenheit einer Hintergrundreaktion. Organische Basen wie DIPEA, Triethylamin, DBU und Dicyclohexylmethylamin (Tabelle 3, Einträge 2–5) lieferten das gewünschte Produkt in Ausbeuten von 21–86%, wobei die Reaktion mit DBU (Tabelle 3, Eintrag 5) trotz der guten Ausbeute von 86% nur eine niedrige Enantioselektivität von 34% *ee* lieferte. Dahingegen konnten in den Allylierungen mit DIPEA und Triethylamin (Tabelle 3,

3. Ergebnisse und Diskussion

Einträge 2 und 3) Enantioselektivitäten von 88–90% *ee* erreicht werden. DABCO und alle getesteten anorganischen Basen zeigten keine Produktbildung (Tabelle 3, Einträge 6–11). Auf Grund der sowohl höheren Ausbeute, als auch höheren Enantioselektivität wurde in den folgenden Reaktionsoptimierungen DIPEA als Base der Wahl verwendet.

Weiterhin wurde untersucht, welchen Einfluss die eingesetzte Menge DIPEA auf die Reaktion hatte. Erste Eindrücke diesbezüglich konnten bereits durch die leichte Erhöhung um ein Äquivalent (von 2.0 Äquivalenten auf 3.0 Äquivalenten (Schema 31; Tabelle 3, Eintrag 2)), was eine Erhöhung des Enantiomerenüberschusses von 66% *ee* auf 90% *ee* bewirkte, erhalten werden. In dieser Optimierung wurden die Mengen des Organokatalysators **3b** (50 mol%) und die des Allyltrichlorsilans (2.5 Äquivalente) analog zu den letzten beiden Reaktionsoptimierung beibehalten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Reaktionsoptimierung bei unterschiedlichen Äquivalenten DIPEA.



Eintrag	Äq. DIPEA	Ausbeute [%] ^a	% <i>ee</i> ^b
1	2.5	79	92
2	3.0	86	92
3	4.0	79	92
4	5.0	72	90

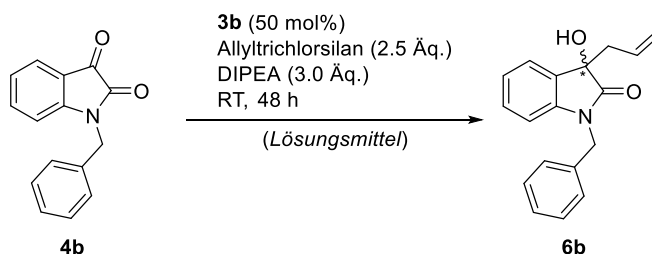
[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC.

Die Ergebnisse aus Tabelle 4 zeigten, dass die optimale Menge an DIPEA bereits erreicht wurde. Eine Erhöhung der Äquivalente führte lediglich zu einer Erniedrigung der Ausbeute bei gleichbleibendem Enantiomerenüberschuss. Die Ausbeute erfuhr unter der Nutzung von 5.0 Äquivalenten DIPEA den stärksten Abfall (Tabelle 4, Eintrag 4).

3. Ergebnisse und Diskussion

Im weiteren Verlauf wurde die Wahl des Lösungsmittels genauer beleuchtet. Dabei wurden verschiedene chlorierte und nicht-chlorierte Lösungsmittel untersucht (Tabelle 5).

Tabelle 5: Weitere Reaktionsoptimierung bezüglich des Lösungsmittels.



Eintrag	Lösungsmittel	Ausbeute [%] ^a	% ee ^b
1	CHCl ₃	86	92
2	CH ₂ Cl ₂	50	87
3	THF	--	--
4	MeCN	50	80
5	Toluol	--	--
6	DMF	36	0
7	DMSO	--	--
8	CCl ₄	--	--
9	1,2-Dichlorethan	43	87
10	1,1,2,2-Tetrachlorethan	93	93
11	Chlorbenzol	--	--
12	1,2-Dichlorbenzol	--	--

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC.

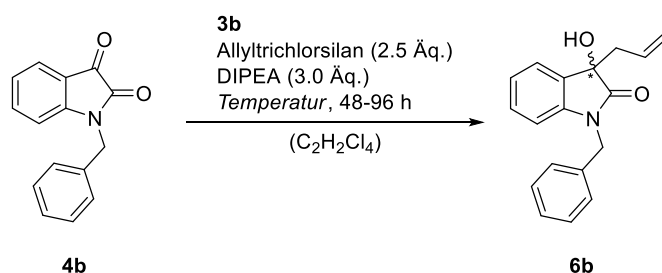
Bei der Ermittlung eines geeigneten Lösungsmittels konnte festgestellt werden, dass die Reaktion in chlorierten Lösungsmitteln mit Ausnahme von Tetrachlormethan durchgeführt werden konnte (Tabelle 5, Einträge 1–2, 8–10). Neben diesen Lösungsmitteln fand die Reaktion in Acetonitril und DMF ebenfalls statt (Tabelle 5, Einträge 4 und 6). Bei diesen sechs Einträgen konnten Ausbeuten von 36–93% erhalten

werden mit sehr guten Enantioselektivitäten für die Reaktionen in Chloroform und 1,1,2,2-Tetrachlorethan von 92–93% *ee* (Tabelle 5, Einträge 1 und 10). Die Reaktion in DMF lieferte ein racemisches Gemisch (Tabelle 5, Eintrag 6). Dieser Umstand war zunächst nicht sehr überraschend. In der Literatur wurde bereits mehrfach gezeigt, dass die Allylierung von Carbonylen durch DMF katalysiert werden konnte.^[125] Allerdings stellte sich die Frage, ob der Organokatalysator **3b** diese Adduktbildung unterdrücken oder ihr zumindest entgegenwirken konnte. Leider konnte dies nicht beobachtet werden, wodurch das Produkt als racemisches Gemisch erhalten wurde. Die Reaktionen in THF, Toluol, DMSO und die beiden aromatischen Lösungsmittel Chlorbenzol und 1,2-Dichlorbenzol zeigten wiederum keinen Umsatz (Tabelle 5, Einträge 3, 5, 7, 11–12). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Tetrachlorethan als optimales Lösungsmittel für die weiteren Optimierungsreaktionen erachtet.

In der nächsten Reaktionsoptimierung wurden sowohl die Menge des Katalysators **3b** als auch die Temperatur und die Zeit der Reaktion variiert. Die Katalysatormenge wurde von 50 mol% auf 30 mol% bzw. 15 mol% verringert, während die Reaktionszeiten auf bis zu 96 Stunden verlängert wurden. Außerdem wurden die Reaktionen bei 30 °C, 0 °C und für eine bessere Vergleichbarkeit auch bei Raumtemperatur durchgeführt. Des Weiteren wurde während der Durchführung die Zugabegeschwindigkeit des Allyltrichlorsilans ebenfalls untersucht, um mögliche Einflüsse zu erkennen. Dabei wurde zum einen das Allyltrichlorsilan in einer Portion in die Reaktionslösung und zum anderen wurde es über einen Zeitraum von zwei Stunden hinzugegeben (Tabelle 6).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 6: Veränderung der Katalysatormenge, Zeit und Temperatur zur Optimierung der asymmetrischen Allylierung.



Eintrag	3b [mol%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^a	% ee ^b
1	30	RT	48	79	92
2	30	30	48	72	90
3^c	30	0	48	57	94
4	15	RT	96	79	92
5	15	30	96	57	89
6^c	15	0	96	43	94
7^d	30	RT	48	79	92
8^d	30	30	48	57	90
9^{c,d}	30	0	48	79	94
10^d	15	RT	96	72	92
11^d	15	30	96	36	84
12^{c,d}	15	0	96	79	94

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC; [c] Das Reaktionsgemisch wurde nach drei Stunden auf Raumtemperatur aufgewärmt; [d] Zugabe von Allyltrimethylsilyl über zwei Stunden.

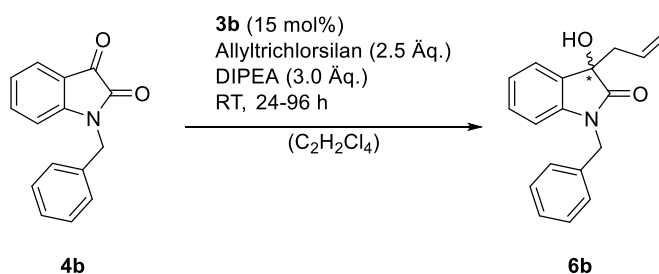
Aus diesen Daten geht hervor, dass die Verringerung der Katalysatormenge auf 30 mol%, neben marginaler Ausbeuteverluste, keinen großen Einfluss auf die bisher genutzte Reaktionszeit von 48 Stunden hatte (Tabelle 6, Einträge 1–3, 7–9). Reaktionen mit 15 mol% Katalysatorbeladung wurden von 48 Stunden Reaktionszeit auf 96 Stunden verlängert und lieferten ähnliche Ergebnisse wie beim Einsatz von größeren Mengen des Katalysators **3b** (Tabelle 6, Einträge 4–6, 10–12). Außerdem konnte festgestellt werden, dass die Temperatur einen Einfluss auf die Ausbeute (36–79%) und im Falle der erhöhten

3. Ergebnisse und Diskussion

Temperatur auf die Enantioselektivität (84-89% *ee*) der Reaktion hatte (Tabelle 6, Einträge 2–3, 5–6, 8–9, 11). Eine Ausnahme war Eintrag 12 da hier bei einer Katalysatorbeladung von 15 mol% und einer Reaktionstemperatur von 0 °C eine gute Ausbeute von 79% und eine sehr gute Enantioselektivität von 94% *ee* erreicht werden konnte. Da jedoch alle Reaktionen bei Raumtemperatur grundsätzlich gute Ergebnisse lieferten (Tabelle 6, Einträge 1, 4, 7, 10), fiel hier die Wahl für die Standardbedingungen auf Eintrag 4 (Tabelle 6). Die Reaktion wurde mit 15 mol% Katalysator **3b**, bei Raumtemperatur mit 96 Stunden Reaktionszeit und der Zugabe von Allyltrichlorsilan in einer Portion durchgeführt und lieferte eine gute Ausbeute von 79% und einen Enantiomerenüberschuss von 92%.

Als nächstes galt es herauszufinden, ob die Allylierungsreaktion mit 15 mol% Katalysatorbeladung 96 Stunden Reaktionszeit benötigt. Dies wurde durch eine Reihe von Reaktionen ermittelt, die alle zur gleichen Zeit gestartet wurden und anschließend nach jeweils 24, 48, 72 und 96 Stunden abgebrochen wurden (Tabelle 7).

Tabelle 7: Abhängigkeit der Ausbeute von der Reaktionszeit mit 15 mol% Katalysatorbeladung.



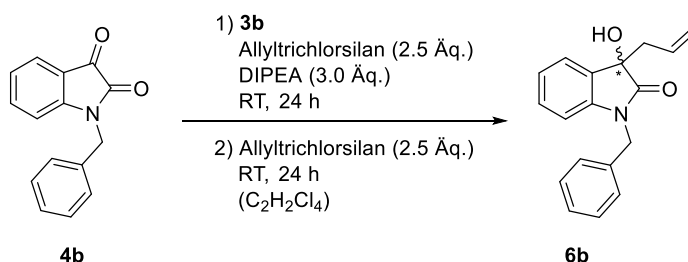
Eintrag	t [h]	Ausbeute [%] ^a	% <i>ee</i> ^b
1	24	57	92
2	48	64	91
3	72	72	92
4	96	79	92

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung durch chirale HPLC.

3. Ergebnisse und Diskussion

Die Untersuchung der Korrelation zwischen Ausbeute und Reaktionszeit zeigte eine Ausbeute von >50% nach bereits 24 Stunden. Erstaunlicherweise fiel die Reaktionsgeschwindigkeit überproportional schnell ab. So konnte nach weiteren 24 Stunden lediglich eine Ausbeutesteigerung von 7% beobachtet werden. Diese Ausbeutesteigerung von 7% bzw. 8% konnte konstant für eine Erhöhung der Reaktionszeit um 24 Stunden beobachtet werden. So lieferte eine Reaktionszeit von 96 Stunden nur eine Steigerung der Ausbeute um 22%. Es kam die Vermutung auf, dass die Reagenzien bereits nach 24 Stunden größtenteils verbraucht wurden. Um diese Hypothese zu testen, wurden Testreaktionen durchgeführt, in denen nach 24 Stunden nochmals die gleiche Menge des Silans zugegeben wurde (Tabelle 8).

Tabelle 8: Zweifache Zugabe von Allyltrichlorsilan mit verschiedenen Mengen des Katalysators **3b**.



Eintrag	3b [mol%]	Ausbeute [%] ^a
1	10	21
2	20	28
3	30	38
4^b	30	79

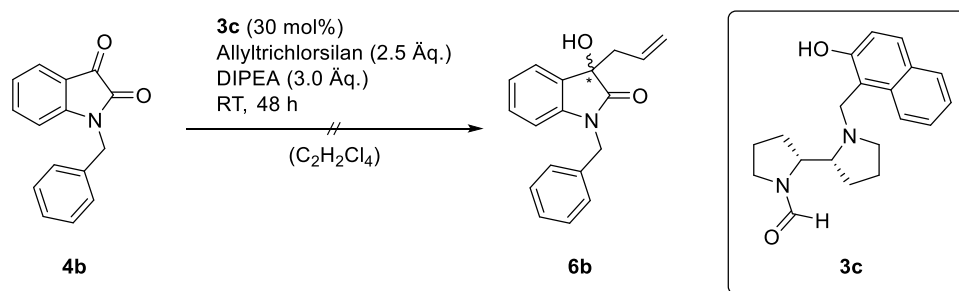
[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Zugabe von weiteren 3.0 Äq. DIPEA nach 24 Stunden.

Als Erstes wurde eine Katalysatorbeladung von 10 mol% gewählt (Tabelle 8, Eintrag 1). Diese Reaktion lieferte nur eine geringe Ausbeute von 21%, weswegen zwei weitere Reaktionen mit höheren Katalysatorbeladungen von 20 mol% und 30 mol%, analog zu dieser, durchgeführt wurden (Tabelle 8, Einträge 2–3). Auch hier konnten nur geringe Ausbeuten von 28–38% erhalten werden. Auf Grund dieser niedrigen Ausbeuten wurde hier auf eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verzichtet. Der Grund für die

3. Ergebnisse und Diskussion

niedrigen Ausbeuten war vermutlich der große Überschuss des Allyltrichlorsilans (5.0 Äquivalenten). Um diese Theorie zu bestätigen wurde eine weitere Reaktion mit 30 mol% Katalysatorbeladung durchgeführt, in die nach 24 Stunden sowohl 3.0 Äquivalente DIPEA als auch 2.5 Äquivalente Allyltrichlorsilan hinzugefügt wurden (Tabelle 8, Eintrag 4). Bei den vorherigen Versuchen aus dieser Tabelle konnte festgestellt werden, dass die Reaktion durch die hohen Mengen Allyltrichlorsilan zu Lewis-sauer war und aus diesem Grund geringe Ausbeuten lieferte. Da keine signifikanten Verbesserungen erlangt werden konnten wurde mit den ermittelten Bedingungen aus Tabelle 6 fortgefahren.

Abschließend wurde der zuvor in *Kapitel 3.1.* beschriebene alternative Katalysator **3c** mit einer Formamid-Einheit in der asymmetrischen Allylierung von *N*-Benzylisatin eingesetzt. Ziel dieses Experiments war mit Hilfe der Formamid-Funktionalität, ähnlich zu Dimethylformamid, die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen (Schema 33).



Schema 33: Allylierungsreaktion mit dem alternativen Katalysator **3c**.

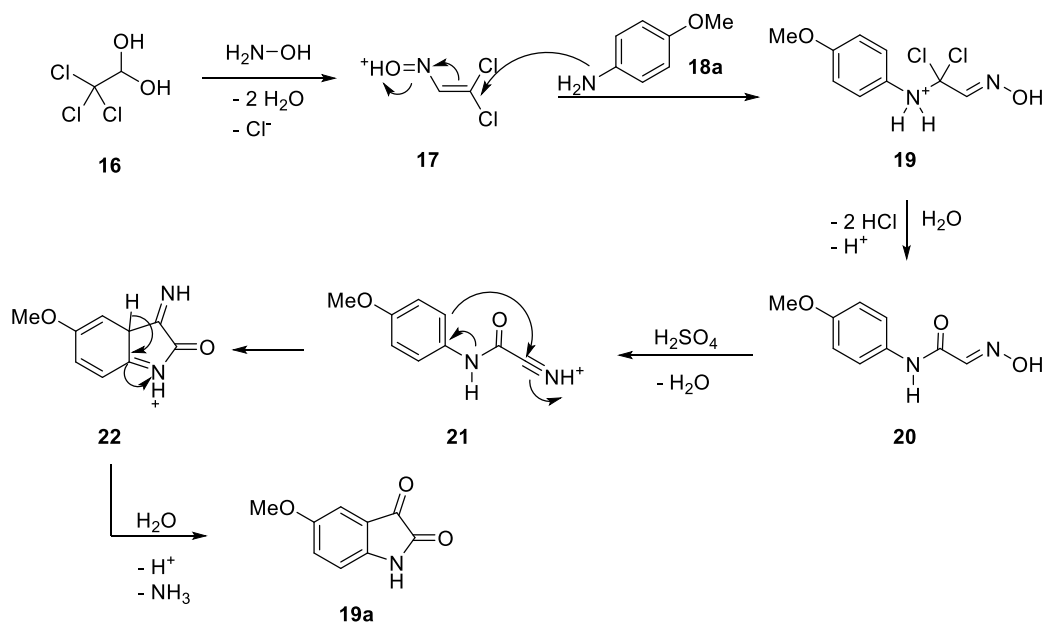
Leider konnte bei dem Einsatz dieses Systems auch nach 48 Stunden Reaktionszeit kein Umsatz festgestellt werden, weswegen auf weitere Untersuchungen zu diesem System verzichtet.

Aus den vorangegangenen Ergebnissen konnten folgende Reaktionsbedingungen als optimal herausgestellt werden: 15 mol% Katalysator **3b**, 3.0 Äquivalente DIPEA, 2.5 Äquivalente Allyltrichlorsilan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan ($c = 0.1M$), Raumtemperatur, 96 Stunden. Mit diesen Bedingungen sollte nun die Bandbreite der Substrate bezüglich Toleranz verschiedener Funktionalitäten sowie Substitutionsmuster in den Fokus gestellt werden.

3.3. Anwendungsbreite der Reaktion

3.3.1. Synthese von geeigneten Substraten für die asymmetrische Allylierung von Isatinen

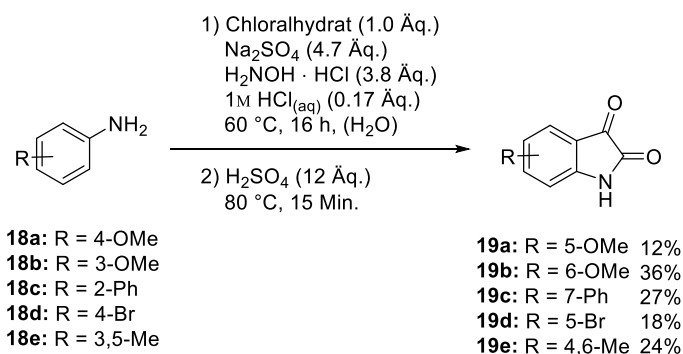
Nun galt es, die optimierten Reaktionsbedingungen auf eine große Substratbandbreite anzuwenden. Jedoch mussten diese Substrate zunächst hergestellt werden. Der Aufbau des Isatin-Grundgerüsts erfolgte durch die Anwendung der *Sandmeyer*-Isatin-Synthese.^[135] Dieser mehrstufige Mechanismus (Schema 34) setzt auf den Einsatz von Chloralhydrat (**16**), Hydroxylamin und das jeweilige Anilin. Dabei wird zunächst aus dem Chloralhydrat (**16**) mit Hydroxylamin die aktive Spezies in Form eines Vinylidichlorids **17** gebildet. In einer nukleophilen Substitution durch das Anilin **18a** wird das charakteristische Strukturmotiv des späteren Isatins in seiner offenkettigen Form gebildet (**20**). Eine saure Dehydratisierung des Oxims liefert ein protoniertes Acylnitril **21**, welches in einer intramolekularen Addition reagiert. Eine abschließende Rearomatisierung und Hydrolyse des Imins unter Bildung von Ammoniak generiert das gezeigte Isatin **19a**.



Schema 34: Mechanismus der *Sandmeyer*-Isatin-Synthese.^[135]

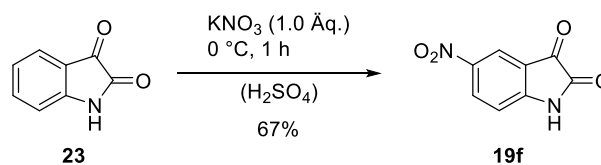
3. Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von den gezeigten Anilinen (**18a-e**) konnten 5-Methoxyisatin (**19a**), 6-Methoxyisatin (**19b**), 7-Phenylisatin (**19c**), 5-Bromisatin (**19d**) und 2,6-Dimethylisatin (**19e**) in Ausbeuten von 12–36% dargestellt werden (Schema 35).



Schema 35: Darstellung von Isatinen (**19a-e**) über die *Sandmeyer*-Isatin-Synthese.^[135]

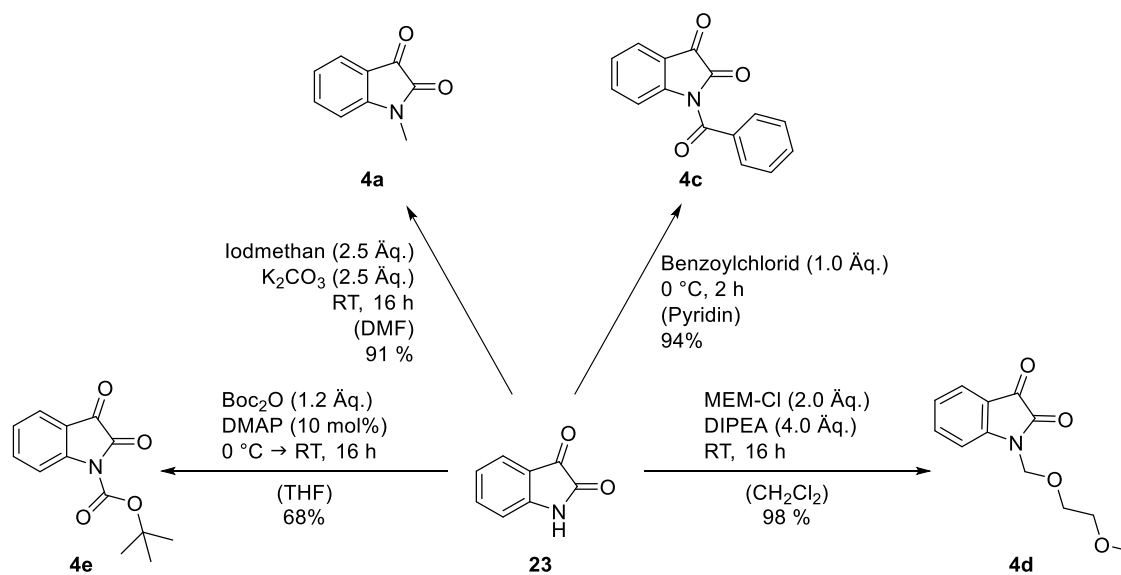
Weiterhin konnte Isatin (**23**) mithilfe von Kaliumnitrat und Schwefelsäure in 5-Position in einer Ausbeute von 67% nitriert werden (Schema 36).^[136]



Schema 36: Nitrierungsreaktion von Isatin (**23**).^[136]

Eine große Substratbandbreite konnte durch die Schützung des freien Stickstoffs des Isatins (**23**) erhalten werden (Schema 37). So konnten *N*-Methylisatin (**4a**), *N*-Benzoylisatin (**4c**), 1-((2-Methoxyethoxy)methyl)isatin (**4d**) und *tert*-Butyl-2,3-dioxindolin-1-carboxylat (**4e**) in Ausbeuten von 68–98% dargestellt werden.^[137–140]

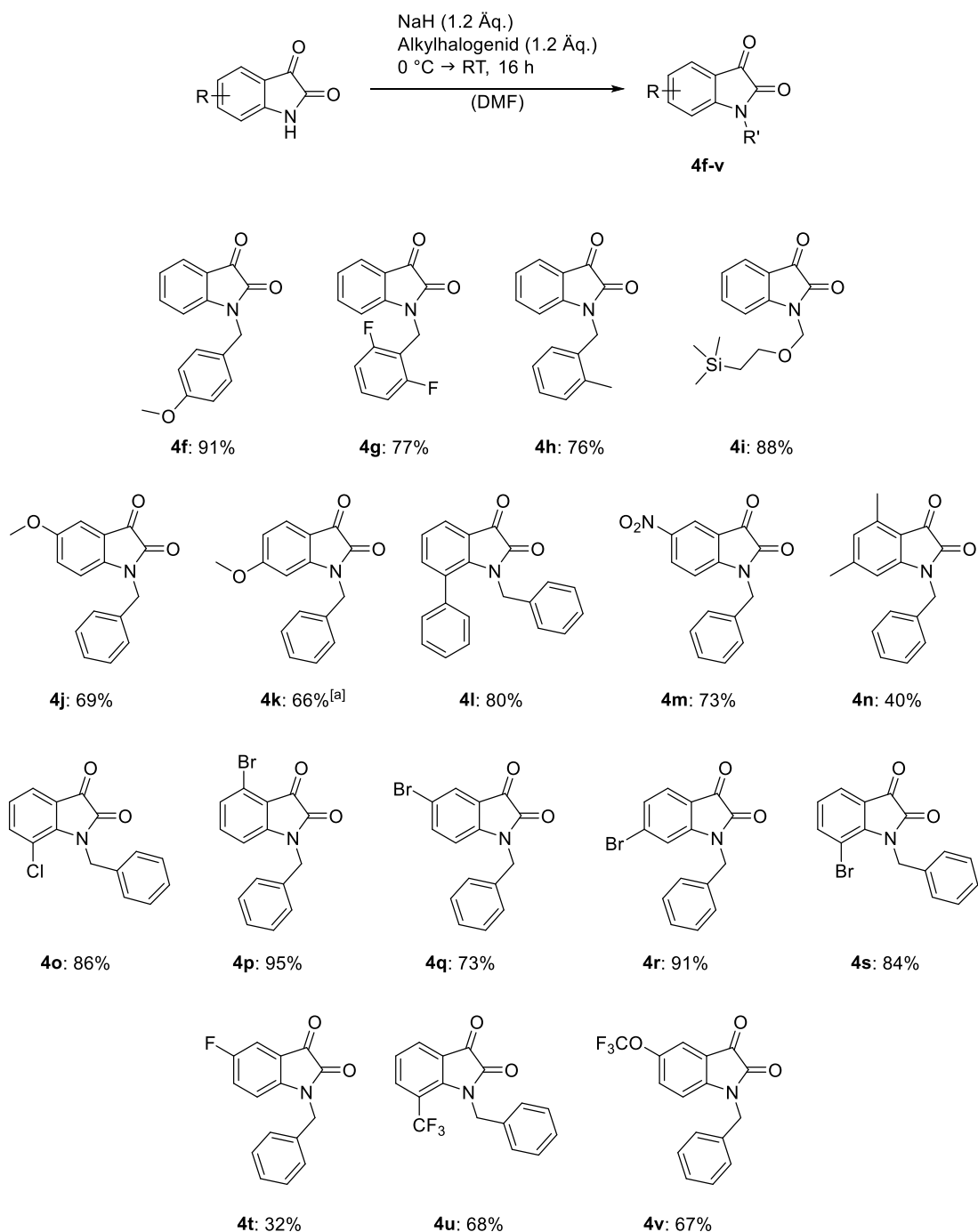
3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 37: Schützung von Isatin (**23**).^[137–140]

Des Weiteren wurden diverse Alkylierungen der verschiedenen Isatine durchgeführt (Schema 38). Dabei wurde Isatin mithilfe von 2,6-Difluorbenzylbromid zum 1-(2,6-Difluorbenzyl)isatin (**4g**) in einer Ausbeute von 77% überführt. Außerdem konnten mittels α -Brom-*o*-xylol eine 2-Methylbenzyl-Schutzgruppe (**4h**), mittels SEM-Cl eine SEM-Schutzgruppe (**4i**) und mit PMB-Cl eine PMB-Schutzgruppe (**4f**) in Ausbeuten von 76–91% eingeführt werden. Die am aromatischen Kern substituierten Derivate wurden ebenfalls einer Benzylschützung unterzogen. Dabei konnten sowohl Substrate mit elektronendonierenden Funktionalitäten, wie Methoxy-Gruppen (**4j-k**), Alkyl- (**4l**) und Arylresten (**4n**), sowie elektronenziehende Funktionalitäten, wie Nitro- (**4m**), Trifluormethyl- (**4u**) und Trifluormethoxy-Gruppen (**4v**) als auch verschiedene halogenierte Verbindungen (**4o-t**) erfolgreich in Ausbeuten von 32–95% hergestellt werden. Um den Einfluss der vier aromatischen Positionen bei gleichbleibendem Substituenten zu ermitteln, fiel die Wahl auf vier verschiedene Bromisatine (**4p-s**), da diese ausgehend von den Anilinen leicht zugänglichen waren oder kommerziell erworben werden konnten.

3. Ergebnisse und Diskussion

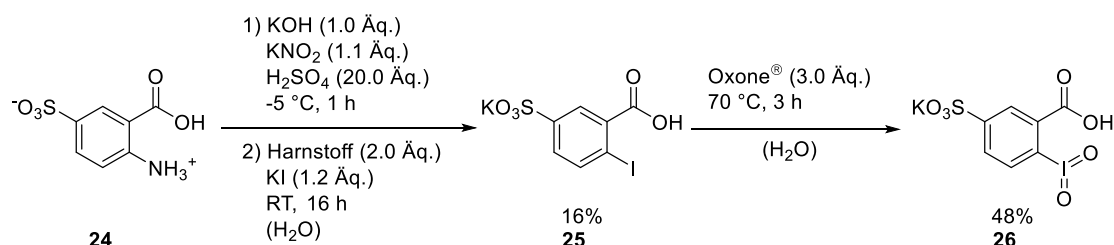


Schema 38: Alkylierungsreaktionen der verschiedenen Isatine; [a] Alkylierung mit K_2CO_3 (3.0 Äq.) und Benzylbromid (1.5 Äq.).

Zudem sollte die asymmetrische Allylierung auch an einem stark elektronenarmen Isatin untersucht werden, weswegen das Benzyl-geschützte 7-Azaisatin (**4w**) hergestellt werden sollte. Die Darstellung sollte über eine IBX- SO_3K (**26**) und Natriumiodid vermittelte Oxidation von Indolen zu Isatinen, welche im Arbeitskreis *Kirsch* entwickelt wurde,

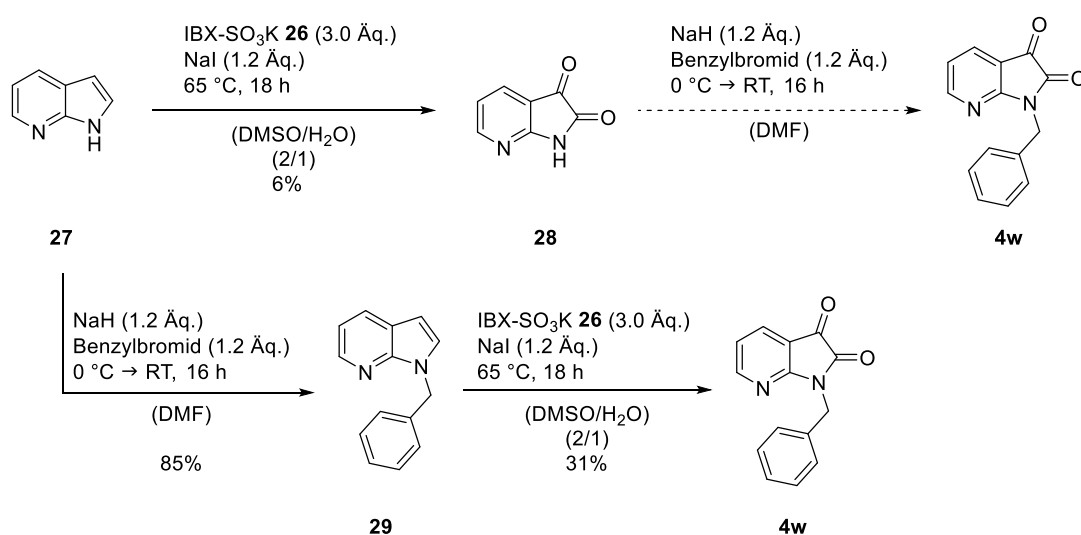
3. Ergebnisse und Diskussion

stattfinden.^[141] Das dafür benötigte IBX-SO₃K (**26**) konnte, ausgehend von **24** über zwei Stufen synthetisiert werden. Die Darstellung des Iodids **25** erfolgte über eine *Sandmeyer*-ähnliche Reaktion, welches durch Oxidation mit Oxone[®] zum IBX-SO₃K (**26**) überführt wurde (Schema 39).^[141]



Schema 39: Darstellung von IBX-SO₃K (**26**).^[141]

Anschließend konnte das dargestellte IBX-SO₃K (**26**) in der Synthese des Benzylgeschützten Azaisatins **4w** verwendet werden. Bei der Oxidation des ungeschützten 7-Azaindols (**27**) zum 7-Azaisatin (**4w**) konnten nur sehr geringe Ausbeuten von 6% erhalten werden. Aufgrund dessen wurde auf die anschließende Benzylschiitzung verzichtet (Schema 40). Ein alternativer Ansatz, welcher zuerst die Schützung des Stickstoffes und anschließend die Oxidation zum Isatin vorsah, lieferte das benötigte 7-Azaisatin (**4w**) in einer Ausbeute von 26% über zwei Stufen (Schema 40).



Schema 40: Darstellung des geschützten 7-Azaisatins **4w**.^[141]

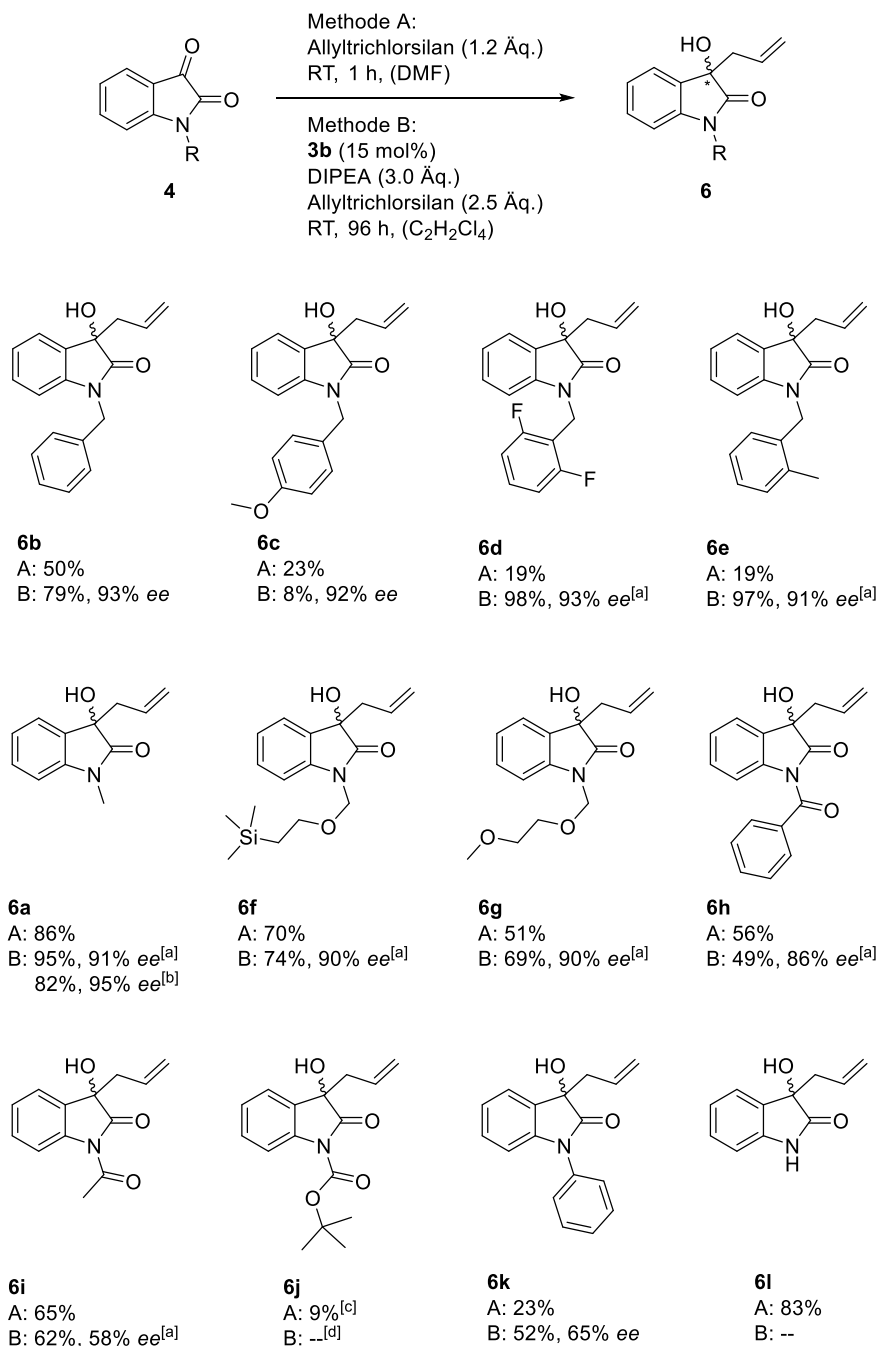
Diese Oxidationsmethode stellt eine sehr milde Darstellungsform für die Synthese von Azaisatinen dar. Alternative Oxidationsbedingungen bedienen sich meist sehr harschen

Bedingungen oder sind in der präparativen Durchführung nicht praktikabel. Dazu zählt zum Beispiel die Oxidation nach *Corey*, wobei NBS und DMSO verwendet werden. Die bei dieser Reaktion erzeugte Bromwasserstoffsäure muss unter Vakuum über den gesamten Reaktionszeitraum entfernt werden.^[142]

3.3.2. Racemische und asymmetrische Allylierung von Isatinen

Mit den hergestellten Isatinen wurden die ersten asymmetrischen Allylierungen über zwei Methoden durchgeführt. Durch die Verwendung von Allyltrichlorsilan in DMF (Methode A) sollte dabei lediglich ein racemisches Gemisch geliefert werden, welches als Referenz zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses dienen sollte. Methode B lieferte indes durch die Nutzung des hergestellten Organokatalysators **3b**, Allyltrichlorsilan und DIPEA in 1,1,2,2-Tetrachlorethan enantiomerenangereicherte Substrate. Um einen ersten Eindruck der Toleranz gegenüber verschiedener Funktionalitäten zu erlangen, wurden zunächst nur die Schutzgruppen am Stickstoff des Isatins variiert (Schema 41). Für die Vergleichbarkeit und Vollständigkeit wurde das Allylierungsprodukt von *N*-Benzylisatin (**4b**) ebenfalls hinzugefügt. Die racemischen Allylierungen der Isatine konnten in Ausbeuten von 9–86% durchgeführt werden. Während der racemischen Allylierung zum Boc-geschützten 3-Hydroxyindolin-2-on (**6j**) mussten 3.0 Äquivalente Triethylamin als Additiv hinzugefügt werden, da bei den Standardbedingungen kein Umsatz zum gewünschten Produkt festgestellt werden konnte. Es konnte lediglich freies Isatin isoliert werden, welches in der racemischen Allylierung daraufhin nicht weiterreagierte. Die Vermutung lag nahe, dass der Grund für die Entschützung die leicht aciden Bedingungen der Reaktion waren, welche bereits ausreichten, um Boc-Schutzgruppen zu entschützen. Die niedrigeren Ausbeuten von 19–23% der racemischen Allylierungen (**6c–e**, **6k**) könnte sich auf die mäßige Löslichkeit der Isatine in DMF zurückführen lassen. Die Produkte der asymmetrischen Allylierungen (Methode B) konnten in Ausbeuten von 8–98% mit Enantioselektivitäten von 58–95% *ee* erhalten werden. Dabei ist erkennbar, dass alkylierte Isatine (**6a–g**) deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse hervorbringen als die acylierten (**6h–i**) oder das Phenylgeschützte System (**6k**). Das ungeschützte Isatin (**6l**) zeigte keine Reaktivität und konnte unverändert nach der Reaktion reisoliert werden.

3. Ergebnisse und Diskussion



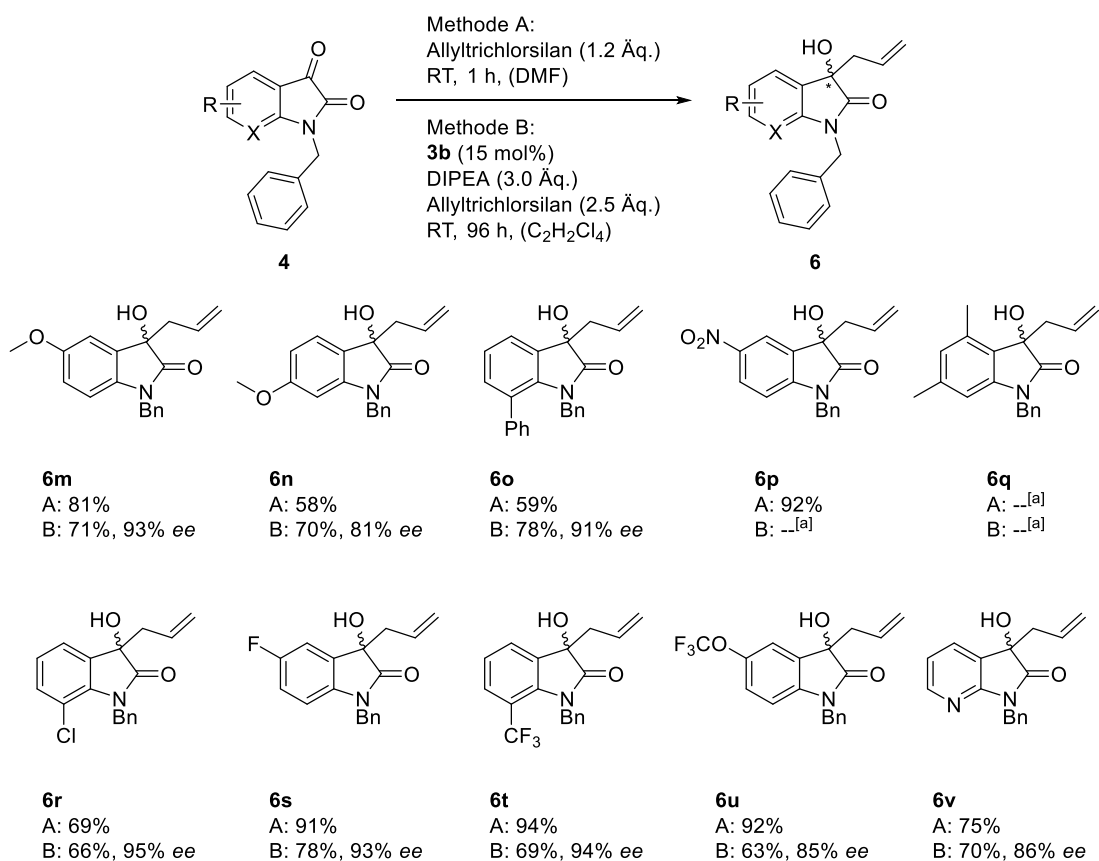
Schema 41: Allylierung unterschiedlich geschützter Isatine; [a] 50 mol% **3b** in Chloroform; [b] 2 mmol Maßstab; [c] Zugabe von Triethylamin (3.0 Äq.); [d] 10 Äq. DIPEA; die Boc-Schutzgruppe wurde während der Reaktion entschützt.

Auffällig war die geringe Ausbeute von 8% bei der Allylierung des PMB-geschützten Isatins (**4f**), welche vermutlich an dessen mäßiger Löslichkeit liegen könnte. Nicht umgesetztes Edukt (**4f**) konnte während der Reinigung von **6c** reisoliert werden. Des Weiteren konnte bei der Reaktion des Boc-geschützten Isatins erneut eine Entschützung

während der Reaktion festgestellt werden, weswegen keine Allylierung an diesem System möglich war. Diese Beobachtung deckte sich mit der racemischen Reaktion und war vermutlich ebenfalls auf die *in situ* gebildete Salzsäure zurückzuführen. Um die Entschützung der Boc-Schutzgruppe zu unterdrücken wurden zehn Äquivalente DIPEA hinzugegeben. Jedoch konnte auch in diesem Fall die Entschützung nicht verhindert werden. Zusammengefasst konnten zehn unterschiedlich geschützte Isatine in guten bis sehr guten Ausbeuten und Enantiomerenüberschüssen erfolgreich allyliert werden. Weiterhin konnte die Allylierungsreaktion durch leicht veränderte Reaktionsbedingungen im größeren Maßstab am Beispiel der Allylierung von *N*-Methylisatin (**6a**) durchgeführt werden. Hierzu wurde die Zugabe des Allyltrichlorsilans bei 0 °C über 30 Minuten durchgeführt und anschließend weitere 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt wurde.

Neben der Variation der Schutzgruppe am Stickstoff sollte auch der Einfluss des Substitutionsmusters, als auch der Substituenten, am Aromaten untersucht werden. Die Wahl der Schutzgruppe am Stickstoff fiel dabei auf den Benzylrest. Dieser zeigte in vorherigen Experimenten die besten Resultate bezüglich Ausbeute und Enantiomerenüberschuss bei niedriger Katalysatorbeladung (Schema 42). Die Allylierungsprodukte konnten bei nahezu allen Isatinen in moderaten bis guten Ausbeuten von 63–88% und Enantiomerenüberschüssen von 81–95% *ee* erhalten werden (**6m–v**) (Schema 42).

3. Ergebnisse und Diskussion



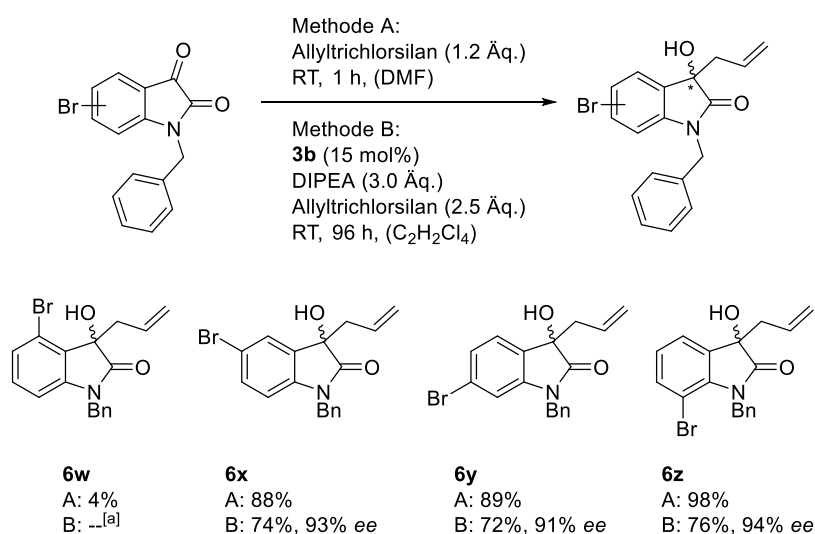
Schema 42: Allylierung von verschiedenen Isatin-Derivaten; [a] Kein Umsatz.

Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Reaktion sowohl elektronenarme, als auch elektronenreiche Aromaten toleriert, wobei die Anwesenheit einer Nitro-Gruppe (**6p**) zu keinem Umsatz führt. Des Weiteren wurde festgestellt, dass elektronendonierende Gruppen wie eine Methoxy-Einheit in 6-Position (**6n**), d.h. in *para*-Stellung zum Keton, zur Verringerung der Enantioselektivität führten (81% *ee*). Außerdem wurde herausgefunden, dass die Anwesenheit eines Substituenten in 4-Position ebenfalls zu keiner Reaktion des Isatins führte (**6q**). Auch die fluorierten Derivate (**6s–u**) konnten erfolgreich allyliert werden, wobei lediglich der Trifluormethyl-Ether (**6u**) zu einer Verringerung des Enantiomerenüberschuss auf 85% *ee* führte. Hervorzuheben ist, dass das Azaisatin **6v** ebenfalls mit einer Enantioselektivität von 86% *ee* erhalten werden konnte.

Weiterhin wurde eine Reihe von verschiedenen Bromisatinen allyliert (**6w–z**) (Schema 43). Diese Reihe diente nicht nur für die Erweiterung der Substratbandbreite, sondern auch zur Untersuchung des Einfluss der vier verschiedenen Positionen des Isatin-

3. Ergebnisse und Diskussion

Grundgerüsts. Die Wahl fiel dabei auf die verschiedenen Bromisatine, da diese einfach zugänglich waren.



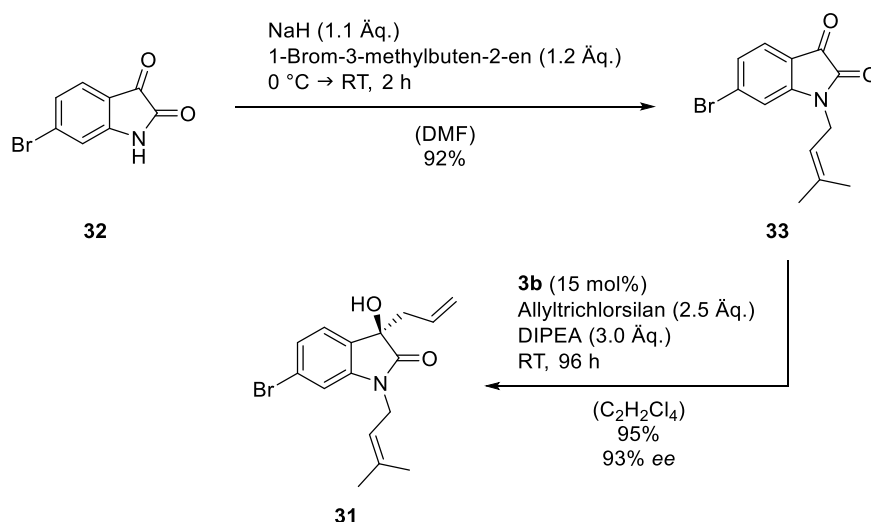
Schema 43: Allylierung verschiedener Bromisatine; [a] Kein Umsatz.

Bis auf **6w**, welches an Position 4 einen Substituenten trägt, zeigen die anderen drei Brom-substituierten Isatine gute Ausbeuten von 72–88% und sehr gute Enantioselektivitäten von 91–94% *ee*. Dies ließ darauf zurückschließen, dass die 4-Position am Aromaten, wie durch die Beispiele von **6q** (Schema 42) und **6w** (Schema 43) gezeigt wurde, für eine erfolgreiche Allylierung mit dem Organokatalysator **3b** keinen Substituenten tragen durfte.

3.3.3. Totalsynthese von Flustraminol B

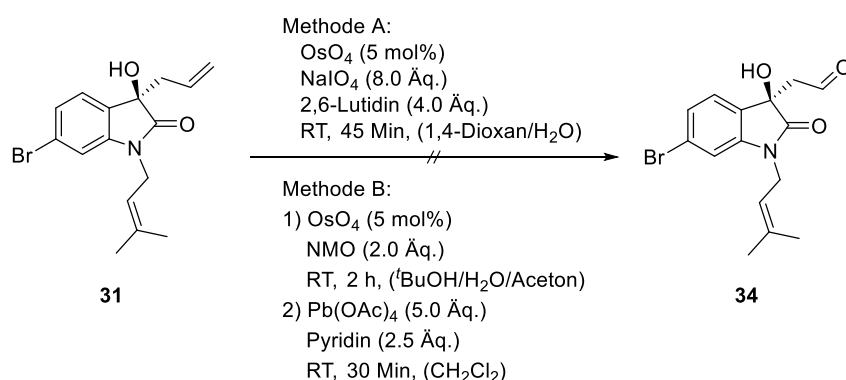
Um die Anwendbarkeit der Reaktion auf ein reelles Beispiel zu übertragen, fiel die Wahl auf den Naturstoff Flustraminol B (**30**), ein Meeresalkaloid, welches aus dem Bryozoa *Flustra foliacea* von Christophersen *et al.* 1981 isoliert wurde.^[143] Bei diesem Alkaloid handelt es sich um einen Pyrroloindolin-Gerüst, welches durch die Brom-Substitution am C6-Kohlenstoff zu einer außergewöhnlichen Untergruppe der Pyrroloindolin-Naturstoffe gehört.^[144] Durch erste biologische Studien konnte festgestellt werden, dass Flustraminol B spannungsaktivierte Kaliumkanäle blockiert und sowohl skelett- als auch muskelrelaxierende Eigenschaften besitzt.^[144,145] Die erste Totalsynthese des Racematen

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 45: Prenylierung und Schlüsselschritt zur Synthese von Flustraminol B (30).

Im Anschluss galt es, die C-C-Doppelbindung der Allylgruppe selektiv, in Gegenwart der Prenylgruppe, oxidativ zu spalten und in den Aldehyd zu überführen. Dies erwies sich als schwieriger als zuvor geplant, da die Doppelbindung der Prenylgruppe eine höhere Elektronendichte vorwies als die der Allylgruppe. Die gängigen Spaltungsreaktionen reagierten bevorzugt mit dem elektronenreicheren System der Prenylgruppe. In diesem Rahmen wurden zwei Reaktionen getestet (Schema 46). Zum einen wurde eine *Lemieux-Johnson*-Reaktion^[151] mit katalytischen Mengen Osmiumtetroxid und Natriumperiodat (Methode A) durchgeführt und zum anderen eine *Upjohn*-Dihydroxylierung^[152] mit anschließender Glykolspaltung durch Blei(IV)-acetat (Methode B).



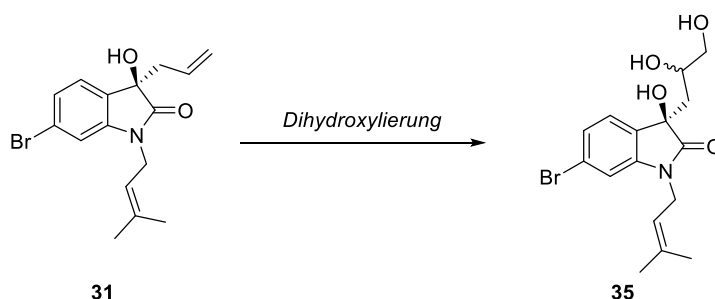
Schema 46: Untersuchungen zur oxidativen C-C-Bindungsspaltung der Allylgruppe.

Beide Versuche zur C=C-Bindungsspaltung blieben erfolglos, weswegen von der direkten Glykolspaltung abgesehen wurde. Stattdessen wurde der Ansatz der

3. Ergebnisse und Diskussion

Dihydroxylierung weiter verfolgt (Tabelle 9). Jedoch konnten auch hier die bereits erwähnten Selektivitätsprobleme beobachtet werden.

Tabelle 9: Untersuchungen zur Dihydroxylierung von **31**.



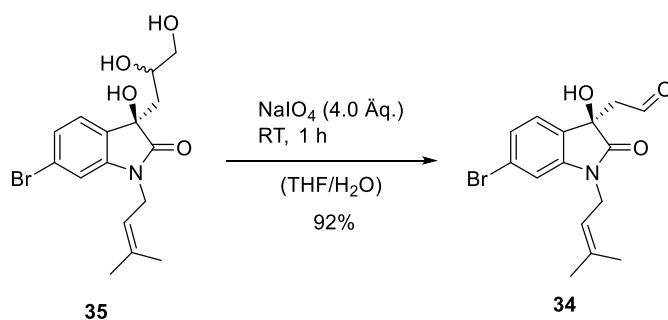
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute [%]
1	AD-Mix α , (^t Butanol/H ₂ O), RT, 20 h	--
2	AD-Mix β , (^t Butanol/H ₂ O), RT, 20 h	--
3	1) VO(acac) ₂ (1.5 mol%), TBHP (1.1 Äq.), (DCM), RT, 18 h 2) HClO ₄ , (H ₂ O/Aceton), RT, 1 h	--
4	1) VO(acac) ₂ (27 mol%), TBHP (1.2 Äq.), Molsieb 4Å, (Benzol), RT, 18 h 2) HClO ₄ , (H ₂ O/Aceton), RT, 1 h	--
5	1) Ti(O ⁱ Pr) ₄ (1.0 Äq.) (-)-DET (1.2 Äq.), TBHP (2.0 Äq.), (CH ₂ Cl ₂), -20 °C, 30 Min. 2) 2) HClO ₄ , (H ₂ O/Aceton), RT, 1 h	--
6	B ₂ pin ₂ (2.0 Äq.), Cs ₂ CO ₃ (0.3 Äq.), MeOH (17.0 Äq.), (THF), 70 °C, 16 h, dann H ₂ O ₂ (23.0 Äq.), NaOH _{aq} (6.0 Äq.), 0 °C → RT, 4 h	85%

Die Durchführung einer asymmetrischen *Sharpless*-Dihydroxylierung^[153] sowohl mit AD-mix α (Eintrag 1), als auch AD-mix β (Eintrag 2) lieferten keine Ergebnisse, genauso wie die Vanadylacetoacetonat vermittelten Epoxidierung^[154] mit anschließender Öffnung der Epoxids lieferte nicht das gewünschte Triol **35** (Einträge 3–4).^[155] Des Weiteren konnte auch mittels *Sharpless*-Epoxidierung^[156] und anschließender Öffnung des

3. Ergebnisse und Diskussion

Epoxids keine Produktbildung festgestellt werden (Eintrag 5). Es wurde vermutet, dass die Epoxidierungsreaktionen auf Grund der Distanz zwischen dem Alkohol und der Doppelbindung der Allylgruppe keine Ergebnisse lieferten. Schließlich wurde eine Methode zur zweifachen Hydroborierung von Homoallylalkoholen mit Bispinakolatodibor und Cäsiumcarbonat nach *Morken et al.* durchgeführt.^[157] Dabei koordiniert das Cäsium die freie Hydroxy-Gruppe des Homoallylalkohols. Im Anschluss darauf konnte eine Diborierung mit Hilfe des Bispinakolatodibor stattfinden. Das Zwischenprodukt dieser Addition lagerte durch die Zugabe von basischem Wasserstoffperoxid zum gewünschten Produkt um und lieferte dieses in 85% Ausbeute (Eintrag 5).

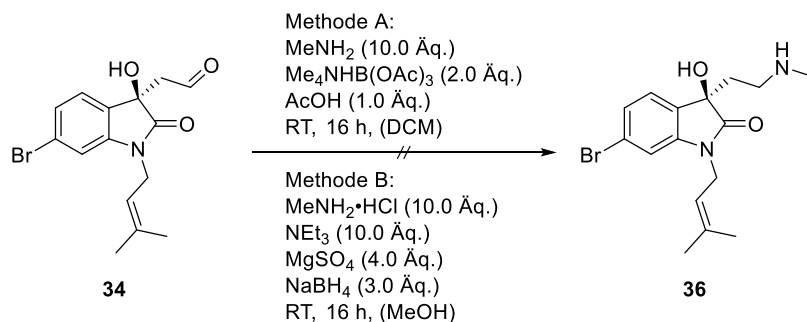
Mit dem Triol **35** zur Verfügung war es nun möglich die Glykolspaltung zum korrespondierenden Aldehyd **34** mit Hilfe von Natriumperiodat in einer sehr guten Ausbeute von 92% durchzuführen (Schema 47).



Schema 47: Glykolspaltung des Triols **35** zum Aldehyd **34**.

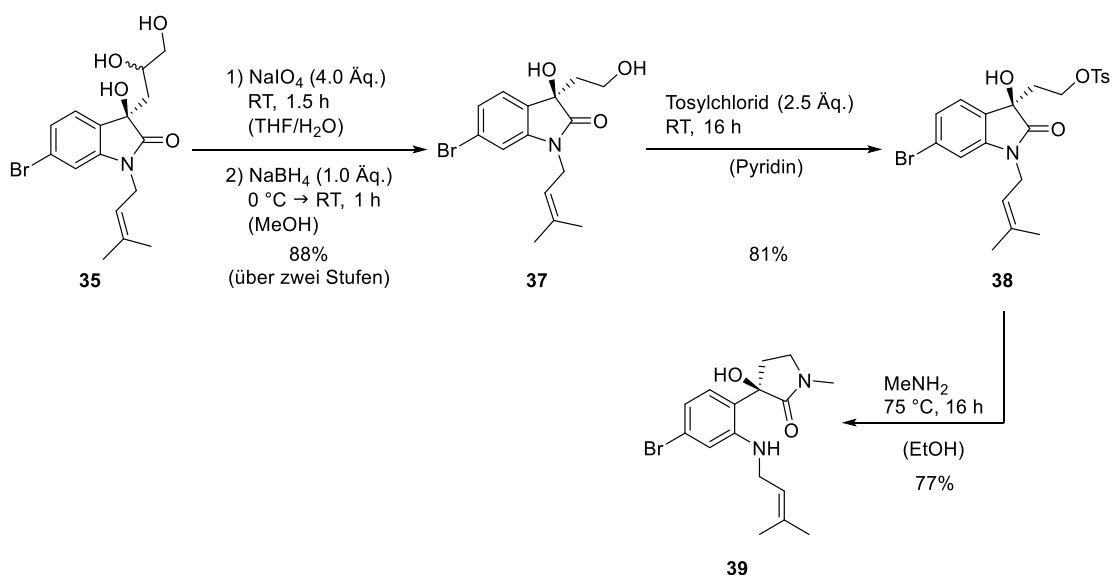
Daraufhin sollte der Aldehyd **34** über eine reduktive Aminierung mit Methylamin zum sekundären Amin **36** überführt werden (Schema 48). Hierzu wurden zwei literaturbekannte Methoden mit Methylamin und Natriumtriacetoxyborhydrid als Reduktionsmittel (Methode A) sowie Methylamin Hydrochlorid und Natriumborhydrid in Anwesenheit von Triethylamin und Magnesiumsulfat (Methode B) durchgeführt.^[158] Die Bildung des Produktes konnte bei beiden Reaktionen mittels Massenspektrometrie der Reaktionsgemische nachgewiesen werden, dass sich das gewünschte Produkt gebildet hatte. Jedoch konnte das Amin **36** nicht sauber von diversen Nebenprodukten abgetrennt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 48: Versuche zur reduktiven Aminierung.

Nachdem die reduktive Aminierung erfolglos blieb, wurde der Aldehyd **34** mit Hilfe von Natriumborhydrid zum Alkohol **37** in 88% über zwei Stufen reduziert, welcher anschließend mit Tosylchlorid in das Tosylat **38** in einer Ausbeute von 81% überführt werden konnte (Schema 49). Durch Erhitzen des Tosylats **38** in Anwesenheit von Methylamin konnte nach einer S_N2-Reaktion das gewünschte Amin **39** mit einer Ausbeute von 77% erhalten werden. Aus den NMR-spektroskopischen Daten konnte entnommen werden, dass das Amin **39** nicht wie zuvor angenommen in einer offenkettigen Form (**36**) vorlag, sondern dass das Gleichgewicht auf der Seite des abgebildeten Pyrrolidin-2-ons (Schema 49) lag.



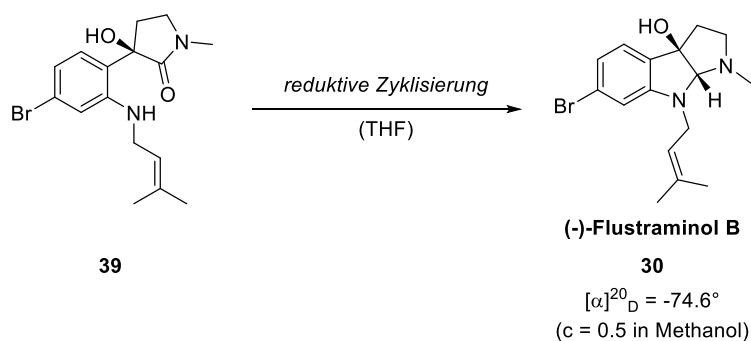
Schema 49: Synthesesequenz des Amins **39** ausgehend vom Triol **35**.

Letztendlich fehlte nur noch die reduktive Zyklisierung des Amins zum Flustraminol B (**30**), welche sich als schwieriger erwies als zuvor angenommen. Da die ersten Versuche

3. Ergebnisse und Diskussion

für diese Reaktion erfolglos blieben, wurden an dieser Stelle verschiedenen Reduktionsmittel bei variierenden Temperaturen und Zeiten verwendet, um geeignete Bedingungen für diese Reaktion zu finden (Tabelle 10).

Tabelle 10: Letzte Stufe der Synthese von (-)-Flustraminol B (**30**).



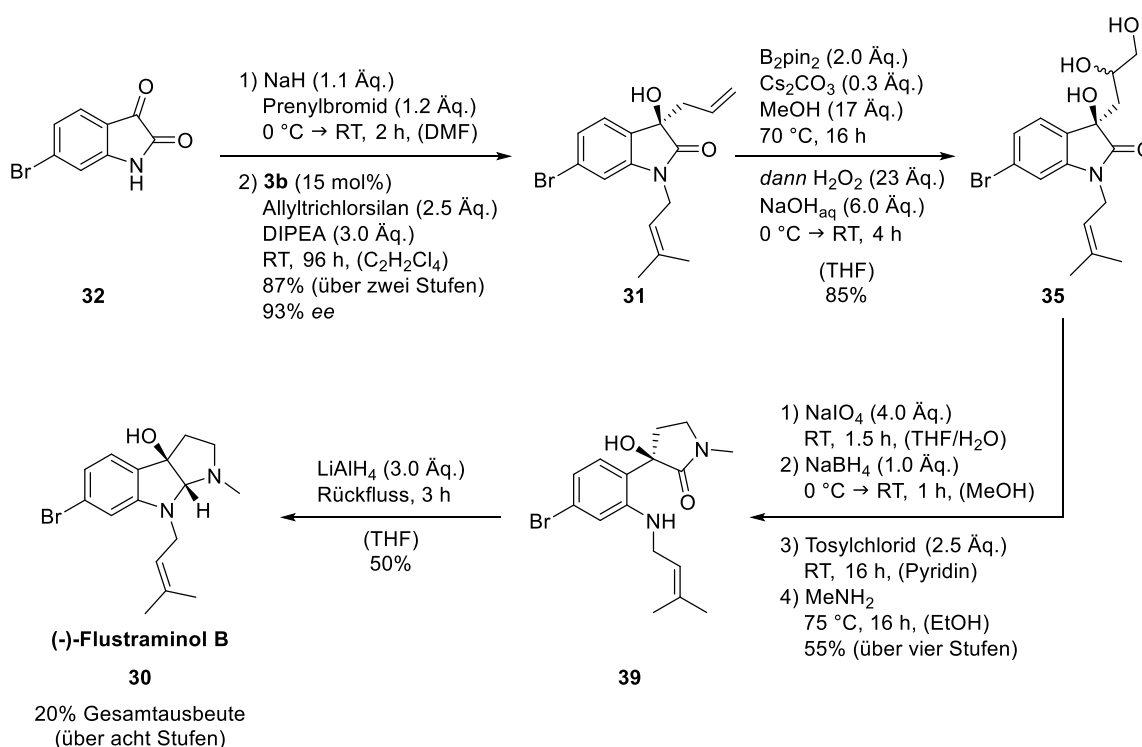
Eintrag	Reduktionsmittel	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^a
1	LAH (5.0 Äq.)	Rückfluss	16	-- ^b
2	LAH (5.0 Äq.)	0 → Rückfluss	1	-- ^b
3	DIBAL-H (5.0 Äq.)	75	16	25
4	DIBAL-H (5.0 Äq.)	75	2.5	28
5	DIBAL-H (5.0 Äq.)	60	2.5	22
6	DIBAL-H (5.0 Äq.)	RT	20	31
7	Red-Al [®] (5.0 Äq.)	RT	18	35
8	LAH (3.0 Äq.)	Rückfluss	3	50

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung. [b] Zersetzung.

Erste Versuche, die Reduktion mit 5.0 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid (LAH) unter Rückfluss durchzuführen, führten zur Zersetzung des eingesetzten Materials (Tabelle 10, Einträge 1–2). Erste Erfolge konnten daraufhin durch den Einsatz von dem vergleichsweise milderen Reduktionsmittel Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) bei 75 °C erhalten werden, jedoch nur mit einer geringen Ausbeute von 25%, da es erneut zur Bildung von Zersetzungsprodukten kam (Tabelle 10, Eintrag 3). Daraufhin wurde die Reaktion drei weitere Male mit DIBAL-H durchgeführt, wobei die Bedingungen soweit verändert wurden, dass die Zersetzung weitestgehend unterdrückt werden sollten. Die

3. Ergebnisse und Diskussion

Reduktion wurde bei 75 °C, 60 °C und Raumtemperatur durchgeführt (Tabelle 10, Einträge 4–6). Gleichzeitig wurde die Reaktionszeit bei allen drei Reaktionen verändert. Die ersten beiden Reaktionen wurden bereits nach 2.5 Stunden abgebrochen, da durch Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt werden konnte, dass ab diesem Punkt die Zersetzung eintrat. Dahingegen verlief die Reaktion bei Raumtemperatur äußerst langsam, weswegen diese schließlich 20 Stunden lang gerührt wurde. Bedauerlicherweise lieferten diese drei Reaktionen, trotz ständiger Reaktionskontrollen, das gewünschte Produkt nur in geringen Ausbeuten von 22–31%. Aus diesem Grund wurde Red-Al® ebenfalls als mögliches Reagenz getestet, wobei auch hier keine signifikante Steigerung der Ausbeute (35%) möglich war (Tabelle 10, Eintrag 7). Abschließend wurde ein letzter Versuch mit 3.0 Äquivalente LAH bei 80 °C mit drei Stunden Reaktionszeit durchgeführt, was zu einer Ausbeute von 50% führte (Tabelle 10, Eintrag 8). Dies erwies sich als die beste Methode zur Darstellung von Flustraminol B (**30**). Die spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20} = -74.6^\circ$, $c = 0.5$ in Methanol) weist darauf hin, dass das (-)-Enantiomer des Flustraminol B (**30**) gebildet wurde.



Schema 50: Totalsynthese von (-)-Flustraminol B (**30**).

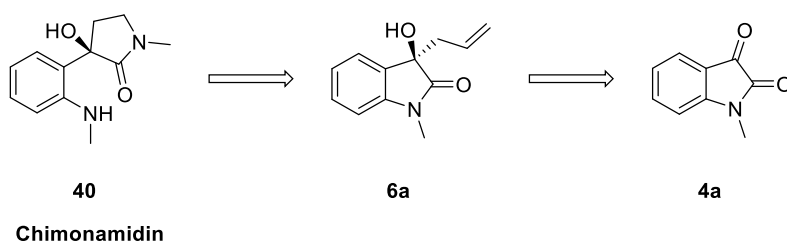
Leider kann nicht verifiziert werden, ob das natürlich vorkommende Enantiomer dargestellt wurde, da die Gruppe von *Christophersen* bei der Isolierung des Flustraminol B keine Bestimmung der optischen Rotation durchgeführt hat. Die Synthese des Naturstoffes konnte somit in 20% über acht Stufen erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 50).

3.3.4. Totalsynthese von Chimonamidin

Im Anschluss zu der erfolgreichen Synthese von Flustraminol B (**30**) sollte ein weiterer kleiner Naturstoff, das Chimonamidin (**40**), dargestellt werden. Chimonamidin ist ein Indolalkaloid, welches aus der *Chimonanthus praecox* 2003 von *Takayama et al.* isoliert wurde.^[159] Diese Gruppe stellte Chimonamidin auch als erste Gruppe racemisch dar. Da *Chimonanthus praecox* in der chinesischen Volksmedizin zur Behandlung von rheumatischer Arthritis verwendet wird, ist die Synthese dieses kleinen Moleküls von großem Interesse. Bisher wurden neben der ersten Synthese von *Takayama et al.* fünf weitere Totalsynthesen von Chimonamidin publiziert. Dabei nutzen *Yuan et al.* und *Nakano et al.* Aldol-Reaktionen zwischen Isatin und Acetaldehyd als Schlüsselschritt.^[160,161] *Jiang et al.* entschieden sich ebenfalls für eine Aldol-Reaktion, wobei hier organokatalysiert Allylketone mit Isatinen umgesetzt wurden.^[162] *Wolf et al.* nutzen eine Kupfer-katalysierte Addition von Inamiden an Isatine für die erfolgreiche Darstellung von Chimonamidin.^[163] *Carreaux et al.* nutzten einen BINOL-Katalysator zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen und konnten in fünf Stufen (*R*)-Chimonamidin erfolgreich darstellen.^[120]

Auch hier wurde ein kurzer retrosynthetischer Plan dargestellt (Schema 51). Chimonamidin sollte ausgehend von 3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (**6a**) als Schlüsselintermediat dargestellt werden. Das wiederum konnte, ausgehend von *N*-Methylisatin (**4a**) nach asymmetrischer Allylierung erhalten werden.

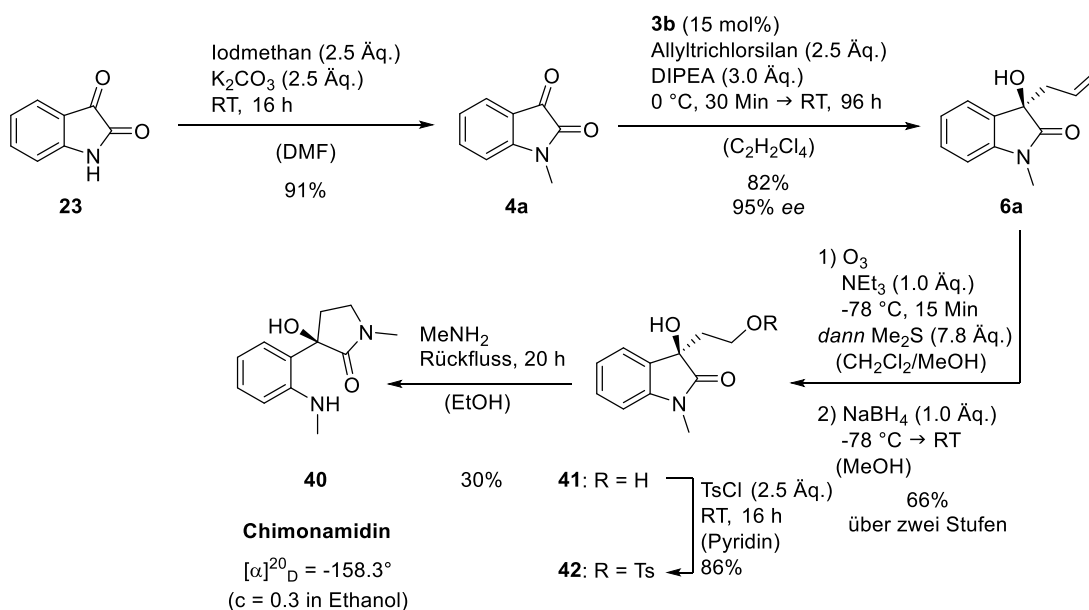
3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 51: Retrosynthese von Chimonamidin.

Wie in *Kapitel 3.3.* beschrieben, konnte *N*-Methylisatin durch die Methylierung von Isatin mit Iodmethan erhalten werden. Die anschließende Allylierung konnte mit einer guten Ausbeute von 82% und einem hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 95% *ee* durchgeführt werden. Da sich im Vergleich zum Flustraminol B (**30**) im Chimonamidin keine weitere Doppelbindung im Molekül vorhanden war, wurde an dieser Stelle eine reduktive Ozonolyse mit Dimethylsulfid zum korrespondierenden Aldehyd durchgeführt, welche anschließend mit Natriumborhydrid zum Alkohol **41** in 66% Ausbeute über zwei Stufen reduziert wurde. Auf Grund der strukturellen Ähnlichkeiten zu den Zwischenstufen des Flustraminol B (**31**) wurde auch im Fall des Chimonamidins eine Syntheseroute über eine S_N2 -Reaktion, anstatt einer reduktiven Aminierung, zum Amin gewählt. Dafür wurde der primäre Alkohol **41** mit Tosylchlorid in das Tosylat **42** überführt, welches abschließend in einer S_N2 -Reaktion mit Methylamin (-)-Chimonamidin (**40**) lieferte.^[120]

3. Ergebnisse und Diskussion



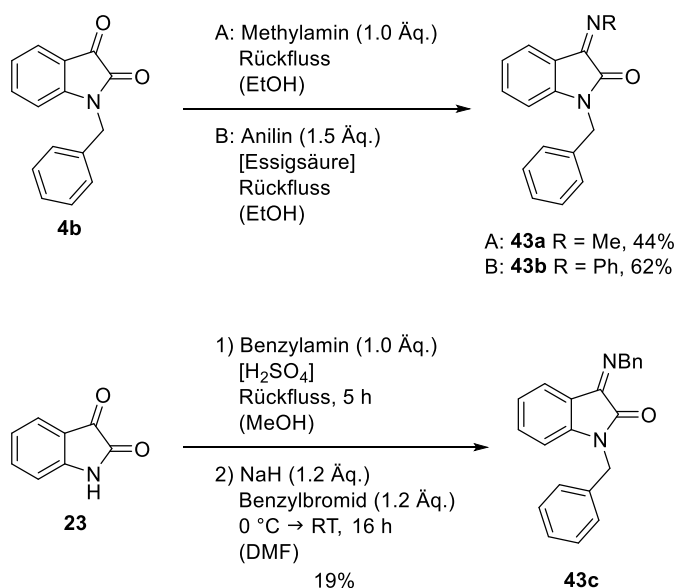
Schema 52: Synthese von (-)-Chimonamidin (**40**) ausgehend von Isatin (**23**).

Chimonamidin (**40**) konnte in einer Gesamtausbeute von 13% über fünf Stufen dargestellt werden. Die spezifische Rotation $[\alpha]_D^{20} = -158.3^\circ$ (c = 0.3 in Ethanol) weist darauf hin, dass (-)-Chimonamidin (**40**) (Lit.: $[\alpha]_D^{19} = -12.6^\circ$ (c = 0.06 in Ethanol)^[159] gebildet wurde.

3.4. Weitere asymmetrische Allylierung von Carbonylen und Iminen

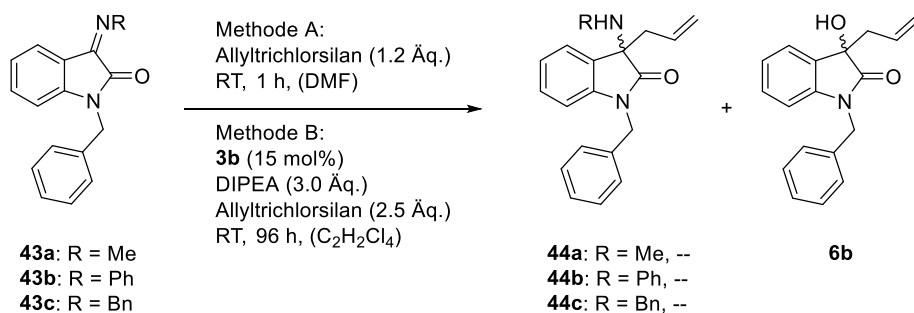
Abgeleitet von den Isatinen sollten auch 3-Iminooxindole auf ihre Tauglichkeit in Allylierungen untersucht werden. Die strukturelle Ähnlichkeit zu den Isatinen ließ zunächst auf eine ähnliche Reaktivität schließen. Die drei eingesetzten Substrate (**43a-c**) wurden wie folgt hergestellt: Methylimino- und Phenyliminooxindol (**43a-b**) konnten ausgehend von *N*-Benzylisatin (**4b**) durch Kondensation mit Methylamin (Methode A) beziehungsweise Anilin (Methode B) hergestellt werden. Benzyliminooxindol **43c** wurde über zwei Stufen ausgehend von Isatin (**23**) hergestellt. Dies erfolgte über eine Kondensation mit Benzylamin in Anwesenheit von katalytischen Mengen Schwefelsäure. Eine anschließende Benzylschützung ermöglichte die Erhaltung des gewünschten Iminooxindols **43c**.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 53: Synthese der Iminoindole **43a–c**.

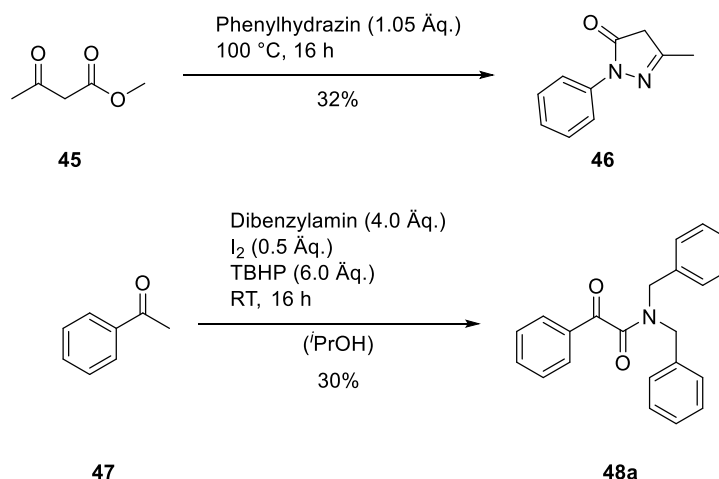
Die dargestellten Iminoindolen wurden daraufhin sowohl einer racemischen als auch einer asymmetrischen Allylierung unterzogen (Schema 54). Leider konnten in keinem einzigen Fall die Bildung der Homoallylamine (**44a–c**) beobachtet werden. In allen Fällen resultierte die durchgeführte Allylierung lediglich in den Hydrolyseprodukten, sprich den Isatinen, und den dementsprechenden Allylierungsprodukten.



Schema 54: Versuch zur racemischen und asymmetrische Allylierung der Iminoindole **43a–c**.

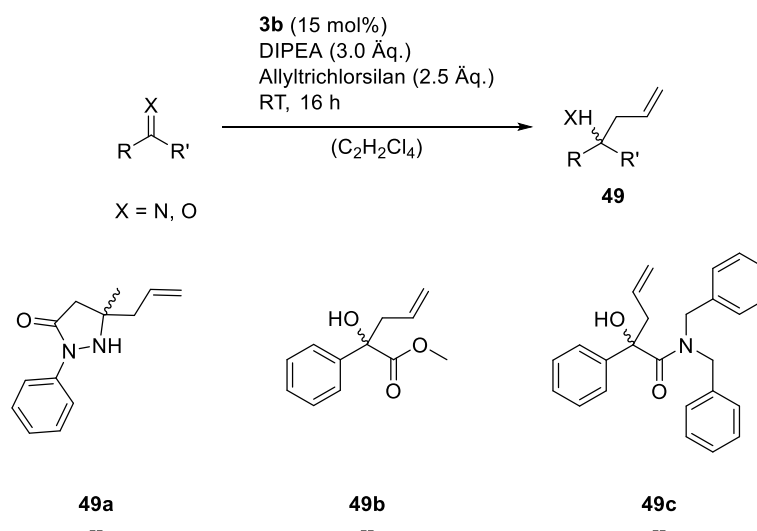
Als letztes wurden zwei weitere Substrate, ein Pyrazolon (**46**) und ein α -Ketoamid (**48a**), für die Untersuchung der Anwendung der Allylierungsreaktion dargestellt (Schema 55). Das Pyrazolon **46** konnte, ausgehend von Methylacetoacetat (**45**) und Phenylhydrazin in einer Ausbeute von 32% erhalten werden.^[164] α -Ketoamid **48a** wurde durch die oxidative Kupplung von Acetophenon (**47**) mit Dibenzylamin in 30% Ausbeute erhalten.^[165]

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 55: Synthese weiterer Substrate für die Anwendung der Allylierungsreaktion.^[164,165]

Die Allylierungsversuche von Pyrazolon **46**, Methylphenylglyoxalat als auch α -Ketoamid **48a** zeigten keinen Umsatz (Schema 56). Es konnten lediglich nur die Edukte wiedergewonnen werden. Trotz mehrerer Versuche konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

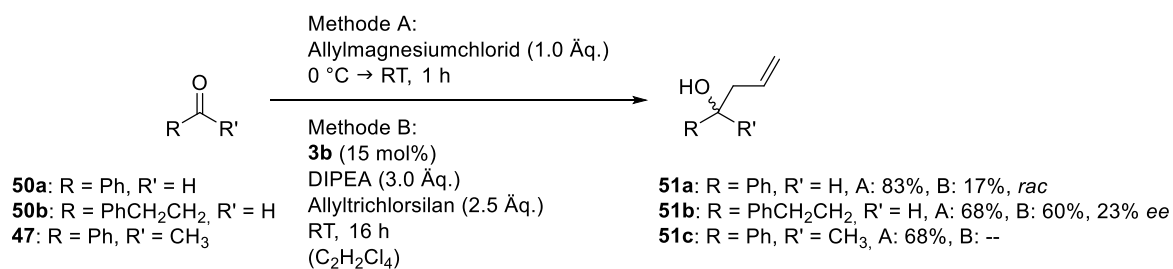


Schema 56: Anwendungsversuch der Allylierung auf ein Pyrazolon und azyklische Systeme.

Des Weiteren wurden einfache Systeme wie Benzaldehyd (**50a**), Hydrozimaldehyd (**50b**) und Acetophenon (**50c**) einer racemischen und asymmetrischen Allylierung unterzogen (Schema 54). Die racemische Allylierung wurde über eine simple *Grignard*-Addition mittels Allylmagnesiumchlorid durchgeführt (Methode A).^[166] Dabei konnten alle drei Substrate erfolgreich in Ausbeuten von 68–83% allyliert werden. Die

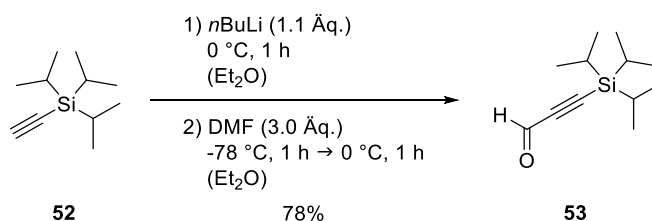
3. Ergebnisse und Diskussion

organokatalysierte Allylierung (Methode B) von Benzaldehyd (**50a**) lieferte lediglich ein racemisches Gemisch in einer Ausbeute von 17%. Im Vergleich dazu verlief die Allylierung des Hydrozimaldehyds (**50b**) besser, da das korrespondierende Allylierungsprodukt **51b** in 68% Ausbeute mit einem Enantiomerenüberschuss von 23% *ee* erhalten werden konnte. Als letztes wurde die asymmetrische Allylierung an Acetophenon (**47**) getestet, welches keinen Umsatz zeigte.



Schema 57: Racemische und enantioselektive Allylierung von Benzaldehyd (**50a**), Hydrozimaldehyd (**50b**) und Acetophenon (**47**).

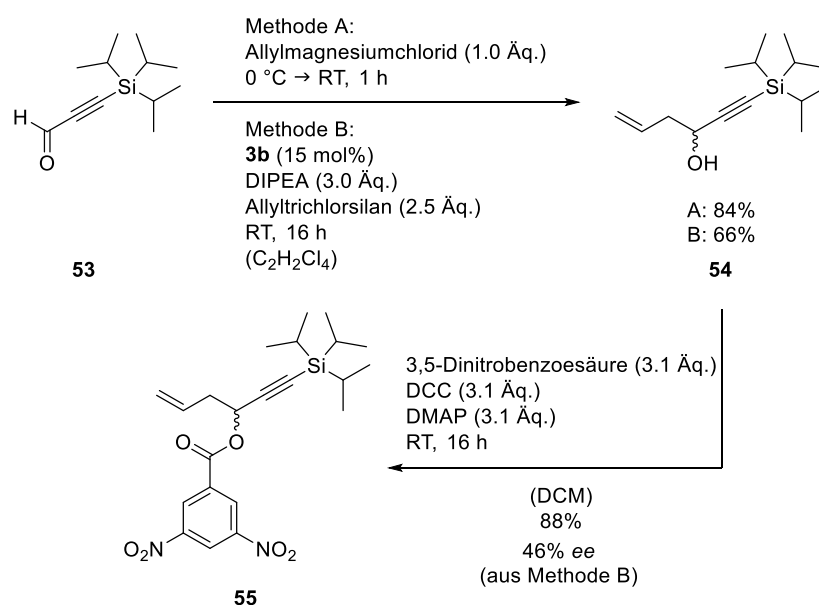
Neben einfachen Aldehyden, wie Benzaldehyd und Hydrozimaldehyd sollten ebenfalls Propargylaldehyde in der Lewis-Basen-katalysierten asymmetrischen Allylierung umgesetzt werden. Die daraus resultierenden chiralen Propargylalkohole können für die Darstellung von diversen Naturstoffen und Pharmazeutika als Leitmotiv genutzt werden. Die Gruppe von *Terada* entwickelte eine Methode zur asymmetrischen Allylierung von silylgeschützten Propargylaldehyden mit einer chiralen Phosphorsäure und Kupfer(I)-bromid.^[167] Für eine metallfreie Alternative sollte die in dieser Arbeit entwickelte asymmetrische Allylierung mit dem Organokatalysator **3b** an einem derartigen Beispiel angewendet werden. Dazu wurde der folgende Triisopropylsilyl-geschützte Propargylaldehyd (**52**) durch eine Formylierung des freien Alkins **52** mit *n*-Butyllithium und DMF in einer Ausbeute von 78% dargestellt (Schema 58).^[168]



Schema 58: Darstellung des Propargylaldehyds **53**.^[168]

3. Ergebnisse und Diskussion

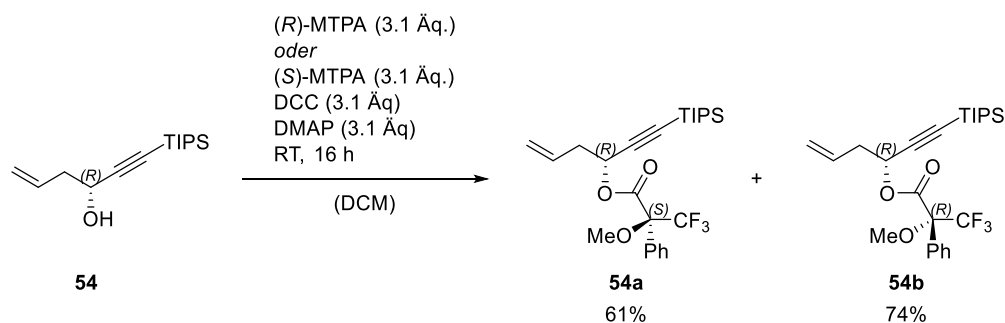
Dieser wurde anschließend in der asymmetrischen Allylierung sowohl racemisch (Methode A) als auch mit dem Organokatalysator **3b** (Methode B) zum korrespondierenden Homoallylalkohol **54** umgesetzt und konnte in Ausbeuten von 66–84% erhalten werden (Schema 59). Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde der Homoallylalkohol **54** in einer *Steglich*-Veresterung^[169] mit Dicyclohexylcarbodiimid, DMAP und 3,5-Dinitrobenzoesäure in das Dinitrobenzoat **55** überführt. Im Anschluss darauf konnte ein Enantiomerenüberschuss von 46% *ee* für Methode B bestimmt werden.



Schema 59: Allylierung und Derivatisierung des Propargylaldehyds **53**.

Anschließend wurde die Absolutkonfiguration des Homoallylalkohols **54** durch Derivatisierung mit (*S*)- bzw. (*R*)-*Mosher*-Säure zu den korrespondierenden Estern bestimmt (Schema 60). Beide Ester konnten in sehr guten Ausbeuten von 95% (**54a**) bzw. 87% (**54b**) erhalten werden.

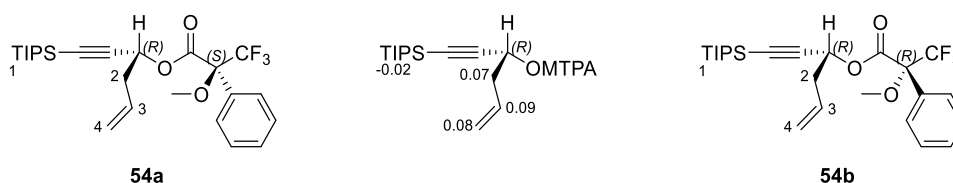
3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 60: Darstellung der *Mosher*-Ester ausgehend von **54** zur Bestimmung der Absolutkonfiguration.

Daraufhin wurden beide Ester (**54a** und **54b**) mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Die aus den Spektren resultierenden Verschiebungen können aus Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11: Tabellarischer Vergleich der chemischen Verschiebungen der Ester **54a** und **54b**.



Proton-Nr.	δ_S -Ester (54a) [ppm]	δ_R -Ester (54b) [ppm]	$\Delta\delta^{SR}$ ($=\delta_S-\delta_R$) [ppm]
1	1.04	1.06	-0.02
2	2.63	2.56	0.07
3	5.82	5.73	0.09
4	5.17	5.09	0.08

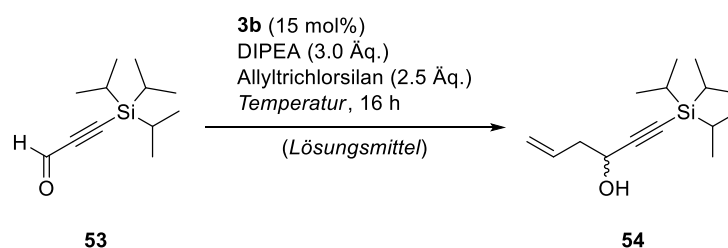
Es konnte beobachtet werden, dass Proton 1 von Verbindung **54a** durch den Anisotropie- bzw. Ringstromeffekt, welcher durch den Phenylring des *Mosher*-Esters induziert wird, eine Hochfeldverschiebung erfährt. In Verbindung **54b** konnte dieser Effekt für die Protonen 2, 3 und 4 beobachtet werden. Durch die Subtraktion der chemischen Verschiebungen des (*R*)-*Mosher*-Esters von denen des (*S*)-*Mosher*-Esters ($\Delta\delta^{SR}$ ($=\delta_S-\delta_R$)) konnten Werte mit sowohl negativem als auch positivem Vorzeichen erhalten werden. Durch die unterschiedlichen Vorzeichen war es möglich die Lage der verschiedenen Protonen in den Molekülen festzustellen. Dazu wurden beide *Mosher*-Ester in Tabelle 11

3. Ergebnisse und Diskussion

so dargestellt, dass die Trifluormethyl-Gruppe in der Zeichenebene liegt. Protonen mit einem negativen Zahlenwert liegen somit hinter der Zeichenebene und welche mit positivem Zahlenwert vor der Zeichenebene. Mit Hilfe dieser Regel konnte festgestellt werden, dass die Absolutkonfiguration des Hauptenantomers von Homoallylalkohol **54** (Tabelle 12, Eintrag 5) (*R*)-konfiguriert ist.

Die viel versprechenden Ergebnissen aus Schema 59 lieferten Grund zu der Annahme, dass der erhaltene Enantiomerenüberschuss durch eine Optimierung der Reaktionsbedingungen noch weiter gesteigert werden könnte. Dazu wurde zuerst die Reaktionstemperatur variiert. (Tabelle 12).

Tabelle 12: Reaktionsoptimierung der Allylierung des Propargylaldehyds **53**.



Eintrag	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%] ^a	% ee ^b	Enantiomer ^{b,c}
1	Chloroform	-60	14	21	(<i>S</i>)
2	1,1,2,2-Tetrachlorethan	-40	35	23	(<i>S</i>)
3	1,1,2,2-Tetrachlorethan	0	60	<i>rac</i>	(<i>R</i>) und (<i>S</i>)
4^d	1,1,2,2-Tetrachlorethan	RT	66	46	(<i>R</i>)
5	1,1,2,2-Tetrachlorethan	40	85	51	(<i>R</i>)

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung nach Derivatisierung zum Dinitrobenzoat **55** mittels chiraler HPLC; [c] Retentionszeiten; (*S*)-Enantiomer $t_r = 14.760$ Min, (*R*)-Enantiomer: $t_r = 17.121$ Min; [d] Vergleichswerte aus Schema 59.

Zunächst wurde die Reaktion bei -60 °C in Chloroform durchgeführt, was zu einem Abfall der Ausbeute auf 14% und einem Abfall der Enantioselektivität auf 21% *ee* führte (Eintrag 1). Des Weiteren konnte beobachtet werden, dass sich im Vergleich zur Reaktion bei Raumtemperatur (Eintrag 4) sich bei dieser Temperatur das (*S*)-Enantiomer des

Propargylalkohols **54** gebildet hatte. Dies konnte auch bei Eintrag 2 beobachtet werden, als die Allylierung bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Tetrachlorethan durchgeführt wurde. Neben einer niedrigen Ausbeute von 35% und einem niedrigen Enantiomerenüberschuss von 23%, wurde auch hier die bevorzugte Bildung des (*S*)-Enantiomers beobachtet. Wurde die Reaktion weiter auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt, so konnte die Bildung eines racemischen Gemischs mit einer Ausbeute von 60% erhalten werden (Eintrag 3). Abschließend wurde die Reaktion bei $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durchgeführt (Eintrag 5). Auch hier konnte, wie während der Reaktion bei Raumtemperatur beobachtet werden, dass sich bevorzugt das (*R*)-Enantiomer des Propargylalkohols **54** bildete. Außerdem konnte hierbei die Ausbeute auf 85% und der Enantiomerenüberschuss auf 51% erhöht werden.

Die temperaturabhängige Bildung verschiedener Enantiomere ist ein äußerst interessantes Thema. Leider konnte diese besondere Reaktivität im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden.

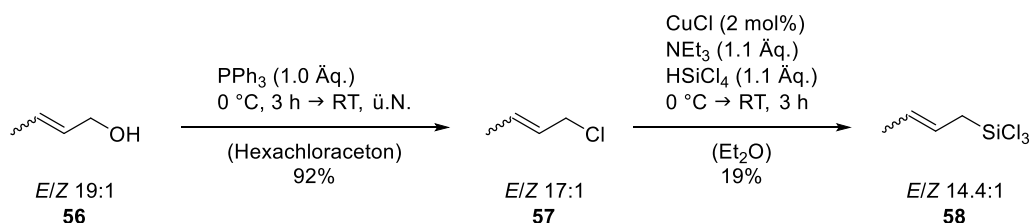
3.5. Asymmetrische Crotylierung mit Crotyltrichlorsilan

Die sehr guten Ergebnisse, welche bei der Allylierung der Isatine erzielt werden konnten, ermöglichten die Untersuchung einer Crotylierung solcher Systeme. Asymmetrische Crotylierungen sind im Bereich der Totalsynthesen von nicht aromatischen Polyketiden von besonderem Interesse und finden bereits in vielen Totalsynthesen Anwendung.^[170,171] Trotz des hohen Bedarfs sind im Vergleich zu den enantioselektiven Allylierungen nicht viele Methoden bekannt. Die gängigsten Methoden dafür sind die Anwendung der Crotylborane, welche von *Brown et al.* entwickelt wurden, und die Crotylboronate von *Roush et al.*^[171]

Zu Beginn wurde *trans*-Crotyltrichlorsilan (**58**) ausgehend von *trans*-Crotylalkohol (**56**) dargestellt (Schema 61). Dazu wurde *trans*-Crotylalkohol in Gegenwart von Triphenylphosphan und Hexachloraceton chloriert und anschließend mit Hilfe von Kupfer(I)-chlorid und Trichlorsilan in das *trans*-Crotylchlorid (**57**) überführt. Während der Synthese änderte sich das Doppelbindungsverhältnis von *E/Z* 19:1 (*trans*-Crotylalkohol (**56**)) zu *E/Z* 14.4:1 (*trans*-Crotyltrichlorsilan (**58**)). Das *trans*-Crotyltrichlorsilan (**58**) konnte in einer niedrigeren Ausbeute von 19% erhalten werden.

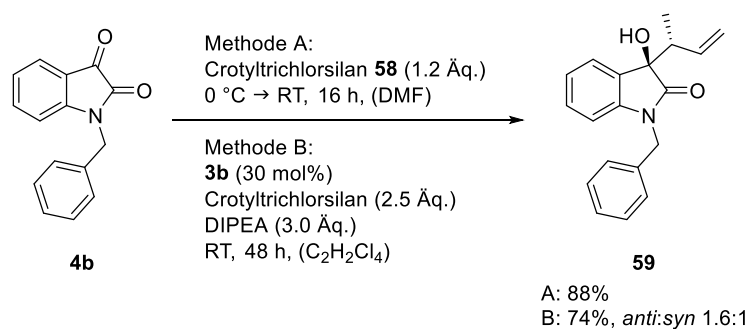
3. Ergebnisse und Diskussion

Dies lässt sich zum einen auf die Hydrolyseempfindlichkeit des Silans und zum anderen auf die Reinigung des Rohprodukts zurückführen. Es musste zweimal destilliert werden, um eine hohe Reinheit des Silans zu gewährleisten, was im Umkehrschluss mit Ausbeuteverlusten einherging.



Schema 61: Darstellung des Crotyltrichlorsilans **58**.^[171]

Im Anschluss darauf konnten erste Versuche zur organokatalysierten Crotylierung durchgeführt werden. Als erstes wurde *N*-Benzylisatin (**4b**), welches zuvor als Standardsubstrat in der Reaktionsoptimierung der asymmetrischen Allylierung verwendet wurde, eingesetzt. Es wurde sowohl eine racemische (Methode A), als auch eine enantioselektive Crotylierung (Methode B) des Isatins **4b** durchgeführt (Schema 62). Im Falle von Methode B wurden hier statt 15 mol% 30 mol% des Lewis-Basen-Katalysators **3b** verwendet, um innerhalb 48 Stunden das Ergebnis dieser Reaktion zu erhalten. Beide Reaktionen lieferten gute Ausbeuten von 88% bzw. 74%.

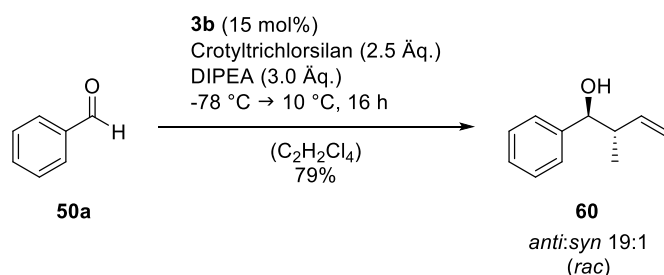


Schema 62: Crotylierung von *N*-Benzylisatin (**4b**).

Des Weiteren lieferte Methode B eine Diastereomerenverhältnis von *anti:syn* 1.6:1. Auf Grund dieser geringen Selektivität wurde hier auf eine Bestimmung des Enantiomerenüberschusses verzichtet und die Crotylierung der Isatine nicht weiter verfolgt. Stattdessen wurde als nächstes die Crotylierung an Benzaldehyd (**50a**) getestet. Auf Grund der aus den vorherigen Untersuchungen bekannten hohen Reaktivität der

3. Ergebnisse und Diskussion

Aldehyde wurde die Reaktion mit 15 mol% des Organokatalysators **3b** bei -78 °C durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam erwärmt, da es bei dieser niedrigen Temperatur erstarrte. Trotz dessen lieferte diese Reaktion sowohl eine gute Ausbeute von 79% als auch ein sehr gutes Diastereomerenverhältnis von *anti:syn* 19:1, jedoch keine Enantioselektivität.

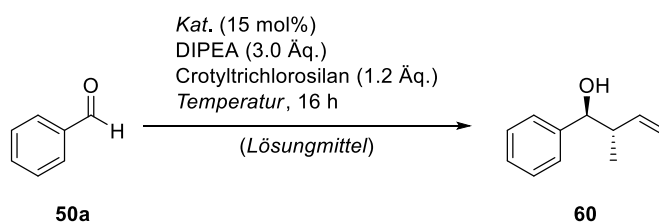


Schema 63: Crotylierung von Benzaldehyd (**50a**).

Da diese Reaktion gute Diastereoselektivitäten und keine Enantioselektivität lieferte wurden an diesem Punkt der Einfluss von diversen Reaktionsbedingungen und beider Lewis-Basen-Katalysatoren (**3a** und **3b**) untersucht. Neben der Änderung der Reaktionstemperatur wurde zuzüglich das Lösungsmittel variiert, um Temperaturen zu erreichen, die durch den vergleichsweise hohen Schmelzpunkt von -42.5 °C des 1,1,2,2-Tetrachlorethans nicht erreicht werden konnten (Tabelle 13). Die Crotylierung von Benzaldehyd (**50a**) wurde in Chloroform, Dichlormethan, Tetrahydrofuran und Acetonitril in einem Temperaturbereich von -78–45 °C durchgeführt. Wurde die Reaktion in Chloroform bei -78 °C begonnen und langsam auf Raumtemperatur erwärmt, konnte das gewünschte Produkt in Ausbeuten von 4–21% erhalten werden (Tabelle 13, Einträge 1–2). Beide Reaktionen lieferten eine Diastereoselektivität von *anti:syn* 15:1. Auffällig war jedoch, dass bei der Nutzung der Organokatalysators **3a** statt des Katalysators **3b** die Enantioselektivität von 9% *ee* auf 12% *ee* gesteigert werden konnte. Wurde die Reaktion in Dichlormethan bei -78 °C durchgeführt konnte das Produkt zwar mit 13% bzw. 8% Ausbeute erhalten werden, doch waren beide Chargen des Alkohols **60** verunreinigt, weswegen es nicht möglich war den Enantiomerenüberschuss oder die Diastereoselektivität zu bestimmen (Tabelle 13, Einträge 3–4).

3. Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 13: Variation der Reaktionstemperatur und des Lösungsmittels für die Crotylierung von Benzaldehyd **50a**.



Eintrag	Kat.	LM	T [°C]	Ausbeute [%] ^a	% ee ^b	<i>anti:syn</i> ^c
1	3b	CHCl ₃	-78 → RT	21	9	15:1
2	3a	CHCl ₃	-78 → RT	4	12	15:1
3	3b	CH ₂ Cl ₂	-78	13	-- ^d	-- ^d
4	3a	CH ₂ Cl ₂	-78	8	-- ^d	-- ^d
5	3b	THF	-78	--	--	--
6	3a	THF	-78	--	--	--
7	3b	MeCN	-45	7	4	11:1
8	3a	MeCN	-45	6	<i>rac</i>	12:1

[a] Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] Bestimmung mittels chiraler HPLC; [c] Bestimmung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie; [d] Bestimmung nicht möglich.

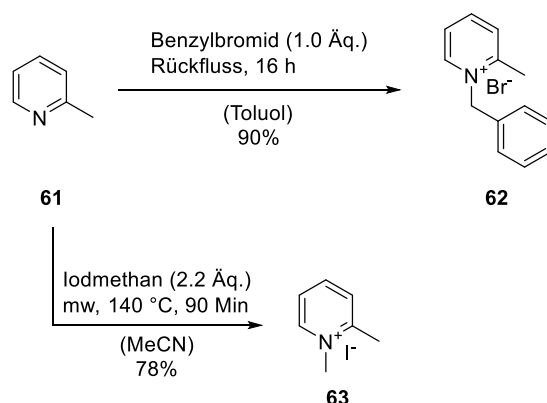
Tetrahydrofuran lieferte in beiden Fällen, in denen es als Lösungsmittel eingesetzt wurde, keine Produktbildung (Tabelle 13, Einträge 5–6). Schließlich wurde die Reaktion mit beiden Katalysatoren in Acetonitril bei -45 °C durchgeführt (Tabelle 13, Einträge 7–8). Beide Reaktionen lieferten ähnliche Ergebnisse: Neben der geringen Ausbeuten von 6–7% konnte im Fall der Reaktion mit dem Katalysator **3b** ein Enantiomerenüberschuss von 4% *ee* erhalten werden (Tabelle 13, Eintrag 7), wohingegen die Reaktion mit dem Katalysator **3a** ein racemischen Gemisch lieferte (Tabelle 13, Eintrag 8). Auch konnte ermittelt werden, dass die Diastereoselektivität im Vergleich zu den vorherigen Versuchen etwas abnahm und auf *anti:syn* 12:1 bzw. 11:1 abfiel. Die asymmetrische Crotylierung von Benzaldehyd lieferte trotz guter Diastereomerenverhältnisse von bis zu 19:1 leider niedrige Enantiomerenüberschüsse, weswegen die Untersuchungen an diesem Substrat eingestellt wurden.

3.6. Trichlorsilan-vermittelte asymmetrische Reduktion von Iminium-Salzen, Iminen und Carbonylen

In weiteren Studien wurde die Anwendbarkeit des Organokatalysators **3b** in Trichlorsilan-vermittelten asymmetrischen Reduktionen von Imino-Gruppen und diversen Carbonylverbindungen untersucht.

In erster Linie sollte die Reduktion von *N*-Heterozyklen zu den korrespondierenden Aminen erörtert werden. Der Grund weswegen ein besonderes Augenmerk auf diese Verbindungsklasse geworfen wurde ist, dass stickstoffhaltige Heterozyklen einen besonderen Stellenwert in der organischen Synthese haben. Sie sind nicht nur in der Natur weit verbreitet, sondern auch Strukturmotiv für viele Verbindungen in der pharmazeutischen Chemie und Agrochemie.^[172–175]

Zu Beginn sollten Pyridinium-Salze einer asymmetrischen Reduktion unterzogen werden. Dazu wurden zwei einfache Beispielsysteme (**62** und **63**) ausgehend von 2-Picolin (**61**) dargestellt. Das benzylierte Pyridiniumbromid (**62**) konnte mit Hilfe von Benzylbromid bei erhöhter Temperatur in einer sehr guten Ausbeute von 90% dargestellt werden.^[176] Dahingegen wurde das methylierte Pyridiniumiodid (**63**) durch die Bestrahlung von 2-Picolin und Iodmethan in einem Mikrowellenreaktor in einer guten Ausbeute von 78% synthetisiert (Schema 64).^[177]

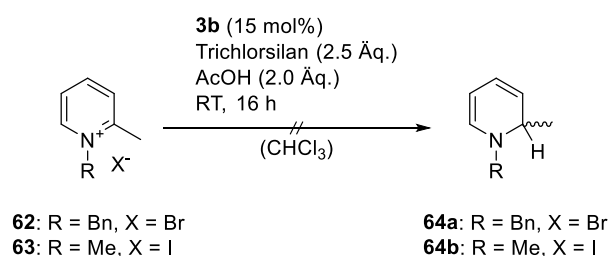


Schema 64: Synthese der Pyridinium-Salze **62** und **63**.^[176,177]

Im Anschluss zur Darstellung der Pyridinium-Salze wurden beide einer Reduktion mit dem Lewis-Basen-Katalysator **3b**, Trichlorsilan und Essigsäure unterzogen. Dabei wurden die bereits von *Christian Wagner* aus dem Arbeitskreis von *Kirsch* entwickelten

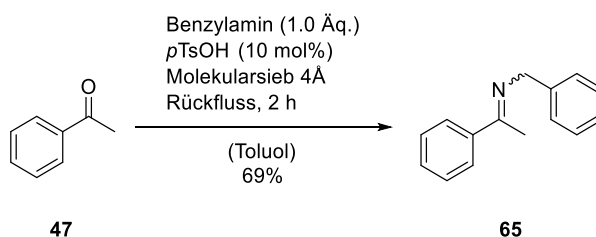
3. Ergebnisse und Diskussion

Bedingungen zur Reduktion von Imidazolinonen genutzt.^[132,133] Es wurde lediglich die Katalysatorbeladung von 10 mol% auf 15 mol% erhöht (Schema 65).



Schema 65: Reduktionsversuch der Pyridinium-Salze **62** und **63**.

Leider erwies sich diese Reaktion als nicht realisierbar. Es konnte kein Umsatz zu den gewünschten Produkten festgestellt werden. Aus diesem Grund wurde an diesem Punkt ein Testsubstrat (**65**) dargestellt, um die allgemeine Anwendbarkeit der Reduktion an Iminen zu testen. Dieses konnte durch eine einfache säurekatalysierte Kondensation zwischen Acetophenon (**47**) und Benzylamin in 69% Ausbeute hergestellt werden (Schema 66).

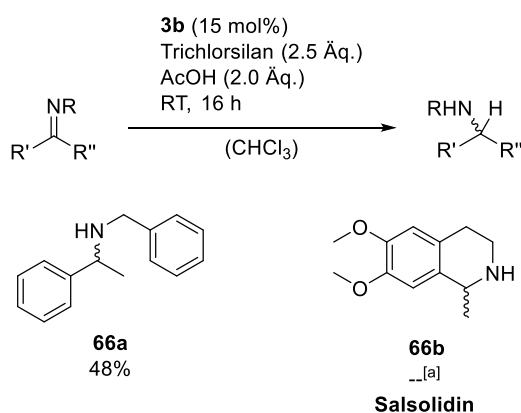


Schema 66: Darstellung des Imins **65**.

Neben dem dargestellten Imin **65** wurde auch 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisoquinolin in der asymmetrischen Reduktion mit den zuvor genutzten Bedingungen (s. Schema 65) zu den korrespondierenden Aminen umgesetzt. Das Benzylamin **66a** konnte in einer Ausbeute von 48% erhalten werden. Jedoch war es an diesem Punkt leider nicht möglich den Enantiomerenüberschuss für dieses Substrat zu bestimmen, da es zu stark verunreinigt war. Die Reduktion zum Salsolidin (**66b**), einem Tetrahydroisoquinolin Alkaloid aus der *salsola arbuscula*, konnte ebenfalls beobachtet werden. Dieses erwies sich jedoch schwierig in der Handhabung, da die saubere Isolierung der Salsolidins (**66b**) aus der Reaktionsmischung nicht möglich war, weswegen auch keine Bestimmung des Enantiomerenüberschuss stattfand. Die

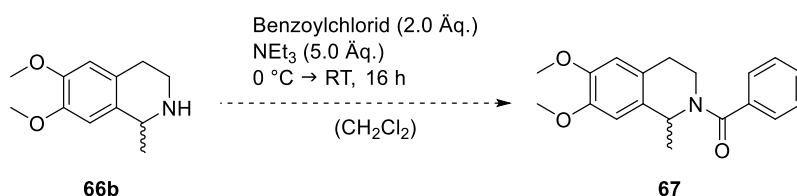
3. Ergebnisse und Diskussion

Produktbildung konnte mit Hilfe von NMR-Spektroskopie und Massenspektrometrie des verunreinigten Gemisches nachgewiesen werden (Schema 67).



Schema 67: Asymmetrische Reduktion von Imin **65** und eines Dihydroisoquinolins; [a] Das Produkt konnte massenspektrometrisch nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden.

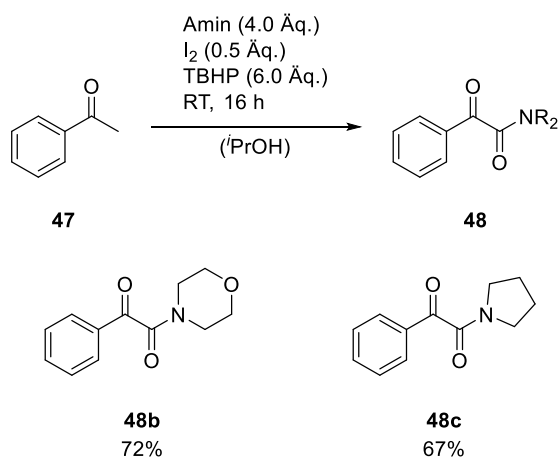
Auch eine Derivatisierung des Salsolidins (**66b**) in das Benzamid konnte nicht durchgeführt werden, da das Produkt nicht sauber isoliert werden konnte, weswegen auch hier keine Bestimmung der Ausbeute oder des Enantiomerenüberschusses durchgeführt werden konnte (Schema 68).



Schema 68: Benzoylierung von Salsolidin (**66b**).

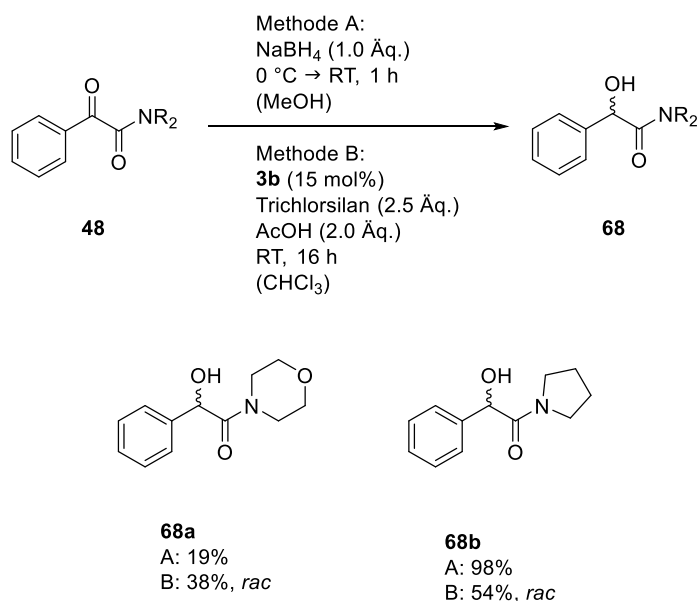
Diese ernüchternden Ergebnisse veranlassten zu einem Wechsel des eingesetzten Substrates. Dabei sollten von nun an wieder Carbonylverbindungen in den Fokus gerückt werden. Daher wurden weitere α -Ketoamide (**48b-c**) ausgehend von Acetophenon (**47**) und Morpholin bzw. Pyrrolidin analog zur ersten Synthese (s. Schema 55) dargestellt. Beide α -Ketoamide konnten in 67–72% Ausbeute hergestellt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion



Schema 69: Synthese weiterer α -Ketoamide.^[165]

Anschließend wurden beide α -Ketoamide (**48b–c**) zu den α -Hydroxyamiden (**68a–b**) reduziert. Die Reduktion wurde sowohl racemisch (für die Bestimmung auf der chiralen HPLC) als auch asymmetrisch mit dem Lewis-Basen-Katalysator **3b** durchgeführt (Schema 70).



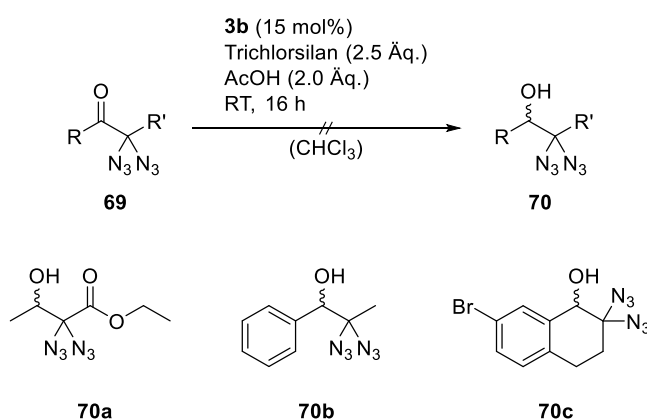
Schema 70: Reduktion der α -Ketoamide mit Natriumborhydrid, dem Katalysator **3b** und Trichlorsilan.

Die racemische Reduktion wurde mit Natriumborhydrid durchgeführt und lieferte die α -Hydroxyamide in Ausbeuten von 19–98%. Die Reduktionen mit Hilfe des Katalysators und Trichlorsilan lieferten moderate Ausbeuten von 38–54%. In keinem der zwei Fälle konnte eine Enantioselektivität festgestellt werden. Ein Grund für den Mangel an

3. Ergebnisse und Diskussion

Enantioselektivität könnte sein, dass die Amide selbst ein Lewis-Säure-Base-Addukt mit dem Trichlorsilan bilden, weswegen die chirale Induktion des Katalysators nicht mehr gegeben wäre. An dieser Stelle wurden keine weiteren Versuche zur asymmetrischen Reduktion dieser Substrate durchgeführt.

Als letztes wurden drei α,α -Diazidoketone (**69**), welche im Arbeitskreis *Kirsch* dargestellt wurden, mit den gegebenen Reduktionsbedingungen umgesetzt. Die dargestellten drei Produkte stellen ein mögliches Produkt dieser Reaktion dar, bei der die Ketofunktionalität reduziert wird. Die Reduktion könnte aber auch an einem bzw. an beiden Azid-Funktionalitäten stattfinden. Denkbar wären ein Azid-Hydrid-Austausch oder die Reduktion des Azids, unter Stickstoff-Abspaltung, zum Amin. Eine genauere Reaktivität zwischen Aziden und Trichlorsilan ist bis *dato* unbekannt und sollte durch diese Versuche genauer untersucht werden (Schema 71).

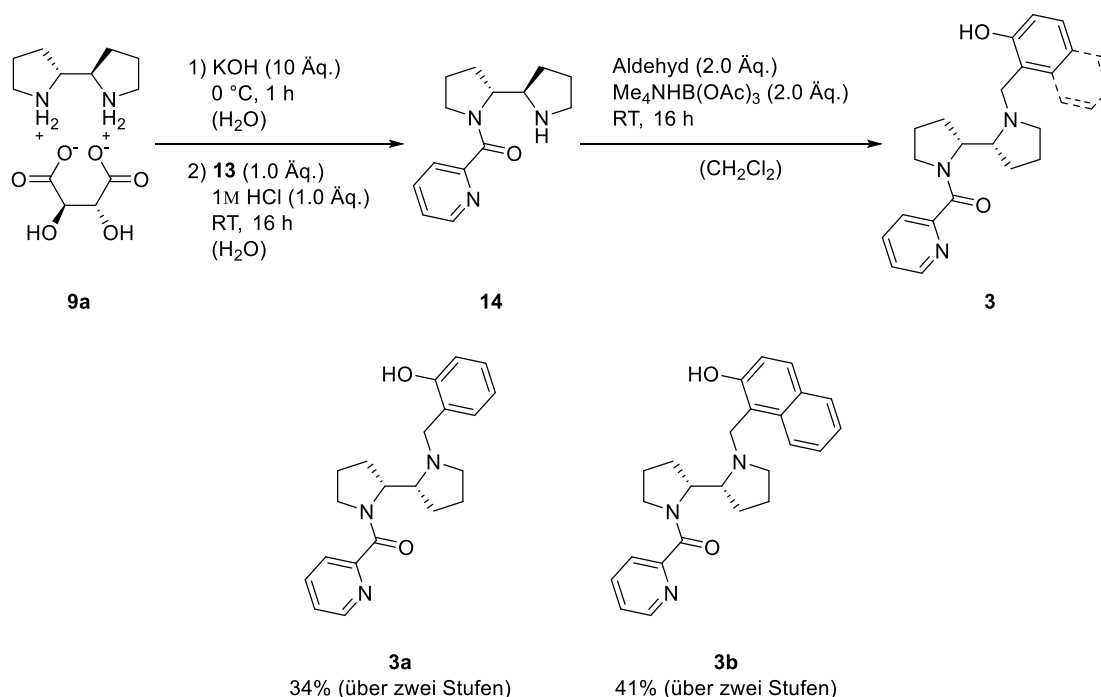


Schema 71: Reduktion von α,α -Diazidoketonen mit Trichlorsilan und dem Katalysator **3b**.

Es wurden α,α -Diazido-Derivate von Ethyloxobutanoat (**69a**), Propiophenon (**69b**) und Bromtetralon (**69c**) in dieser Reaktion eingesetzt. Leider konnte in allen drei Reaktionen kein Umsatz festgestellt werden. Die fehlende Reaktivität dieser Substrate konnte an dieser Stelle nicht erklärt werden und wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter erforscht.

4. Zusammenfassung

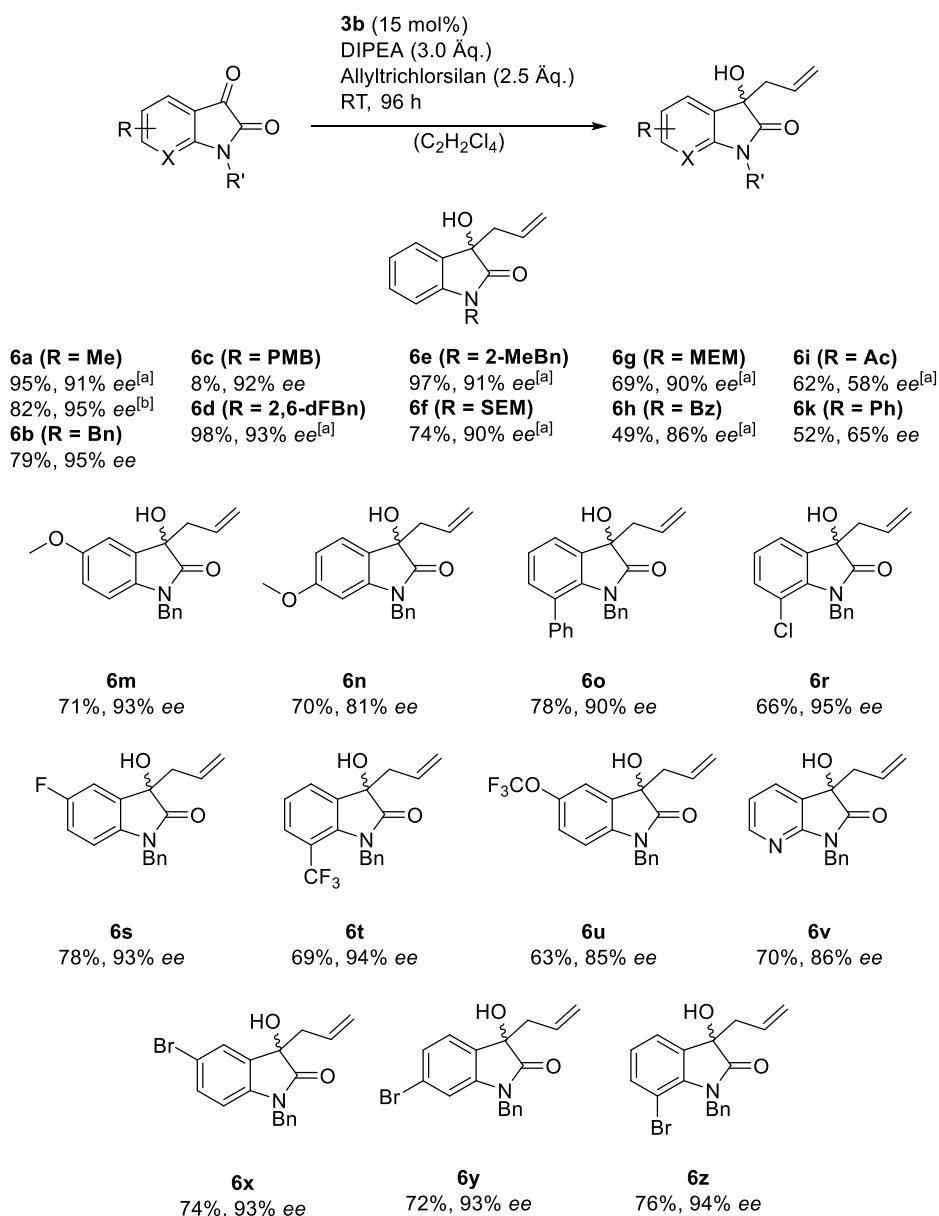
Zusammenfassend konnten zwei Lewis-Base-Katalysatoren (**3a** und **3b**) über zwei Stufen, ausgehend von dem Tartrat-Salz des Bispyrrolidins (**9a**), erfolgreich dargestellt werden. Dabei konnte die Zwischenstufe durch eine Amidkupplung mit einem zuvor selbsthergestellten Aktivester (**13**) erhalten werden. Die Katalysatoren konnten durch eine abschließende reduktive Aminierung mit Salicylaldehyd bzw. 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd in 34–41% Ausbeute über zwei Stufen erhalten werden (Schema 72).



Schema 72: Synthese der Lewis-Basen-Katalysatoren **3a** und **3b**.

Nach einer anschließenden Reaktionsoptimierung konnten 21 unterschiedlich geschützte bzw. substituierte Isatine mit Hilfe des chiralen Lewis-Basen-Katalysators in Ausbeuten von 8–98% und Enantiomerenüberschüssen von 58–95% allyliert werden (Schema 73). Diese Methode bietet unter der Nutzung von Allyltrichlorsilan eine gänzlich metallfreie Variante von bereits bekannten Allylierungsreaktionen, welche häufig Allylstannane und Organokatalysatoren oder Allyltrichlorsilan und Übergangsmetallkatalysatoren verwenden.

4. Zusammenfassung

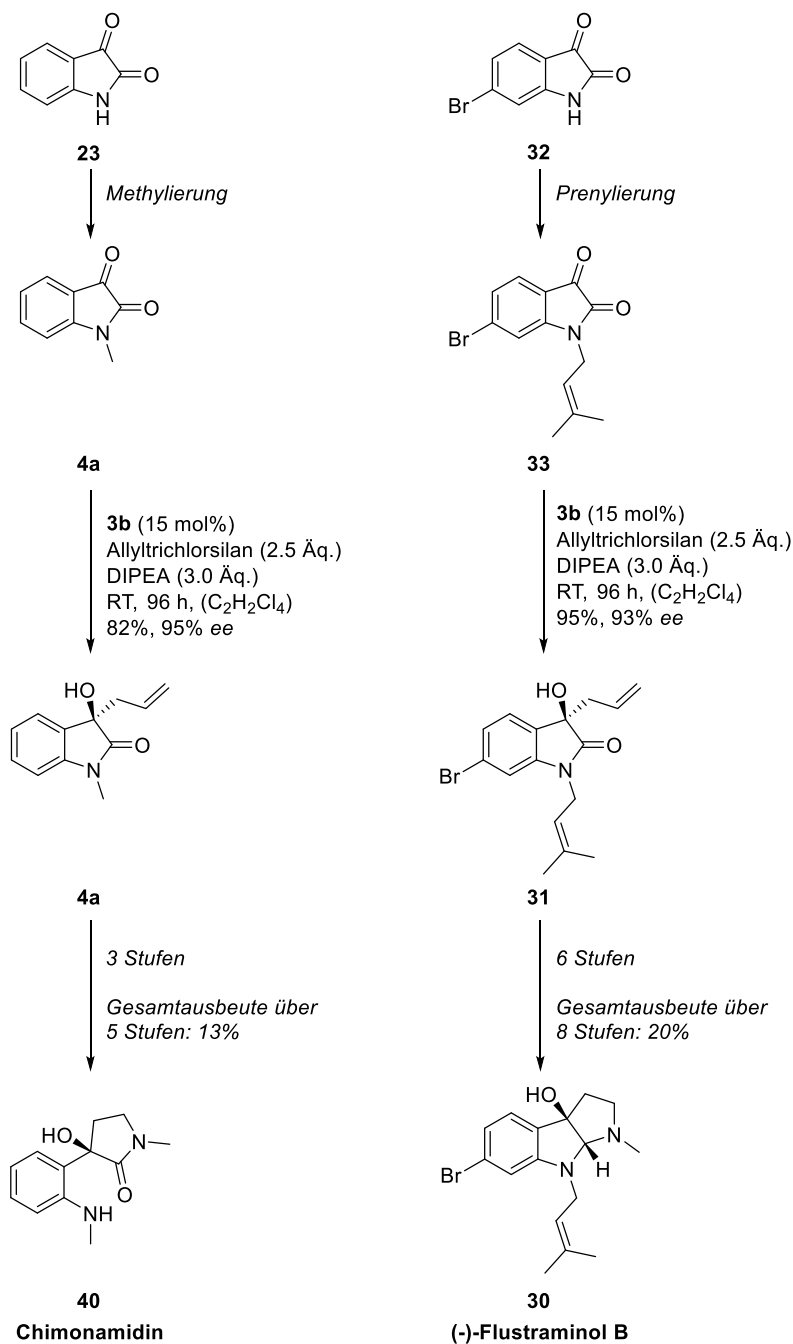


Schema 73: Erfolgreich allylierte Isatine; [a] Die Reaktion wurde mit 50 mol% **3b** in Chloroform durchgeführt; [b] Die Reaktion wurde im 2 mmol Maßstab durchgeführt.

Ein weiterer Vorteil dieser Reaktion ist, dass sie je nach Anforderungen angepasst werden kann. Das heißt, dass 1,1,2,2-Tetrachlorethan einfach durch Chloroform als Lösungsmittel substituiert werden kann. Außerdem kann durch Erhöhung der Katalysatorbeladung die Reaktion um ein (30 mol%) bis zwei Tage (50 mol%) beschleunigt werden.

4. Zusammenfassung

Weiterhin konnte die asymmetrische Allylierung von Isatinen in zwei Naturstoffsynthesen als enantioselektiver Schlüsselschritt eingebaut werden (Schema 74).



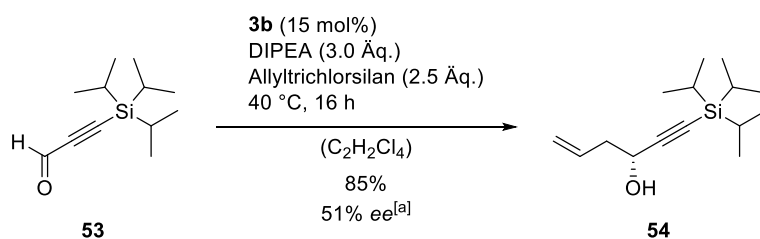
Schema 74: Zusammenfassung der Synthese von (-)-Flustraminol B (**30**) und Chimonamidin (**40**).

Das (-)-Flustraminol B (**30**) konnte nach einer achtstufigen Sequenz, angefangen bei 6-Bromisatin (**32**), mit einer Gesamtausbeute von 20% erhalten werden. Mit dem

4. Zusammenfassung

Wissen aus der Synthese von Flustraminol B (**30**) konnte Chimonamidin (**40**) mit einer Gesamtausbeute von 13% über fünf Stufen dargestellt werden. Der Schlüsselschritt beider Synthesen, die asymmetrische Allylierung der Isatine, lieferte für die Synthese von Chimonamidin (**40**) eine gute Ausbeute 83% und einen hervorragenden Enantiomerenüberschuss von 95% und für die Synthese von Flustraminol B (**30**) eine exzellente Ausbeute von 95% und einen sehr guten Enantiomerenüberschuss von 93%. Außerdem ist zu erwähnen, dass in beiden Routen auf die Nutzung von zusätzlichen Schutzgruppen verzichtet werden konnte.

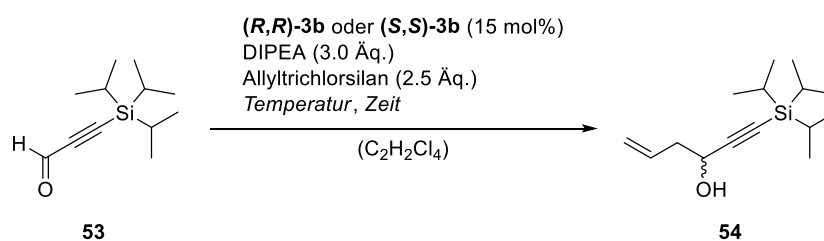
Weiterhin konnte nach der Darstellung des Propargylaldehyds **53** und einigen Testreaktionen, dieser in einer asymmetrischen Allylierung bei 40 °C mit Allyltrichlorsilan und dem Lewis-Basen-Katalysator **3b** in guten Ausbeuten von 85% und einer moderaten Enantioselectivität 51% *ee* umgesetzt werden (Schema 75).



Schema 75: Allylierung des TIPS-Propargylaldehyds **53**; [a] Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschuss wurde der Homoallylkohol in das 3,5-Dinitrobenzoat überführt.

5. Ausblick

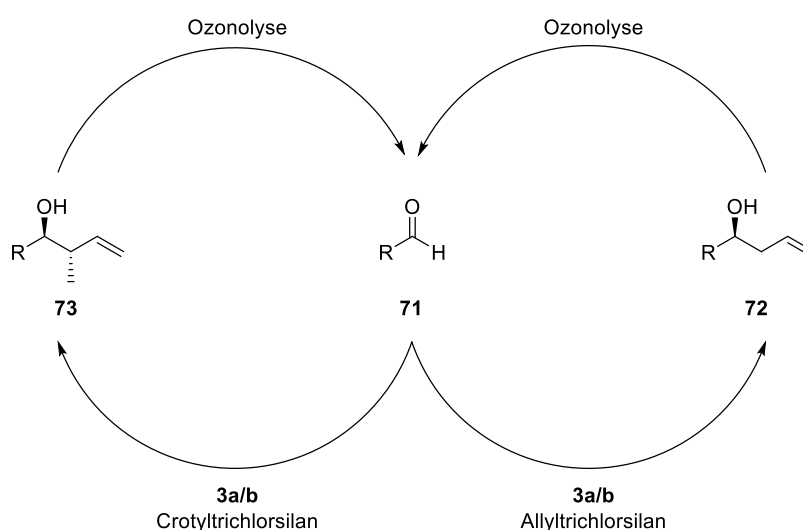
In weiteren Studien könnte die Allylierung der Propargylaldehyde soweit optimiert werden, dass diese nicht nur gute Ausbeuten sondern auch gute Enantiomerenüberschüsse liefern. Dies könnte durch die weitere Erhöhung der Temperatur stattfinden, da die bisherigen Untersuchungen darauf schließen lassen, dass dadurch die Enantioselektivität erhöht wird. Interessant wären zudem Untersuchungen zu der Temperaturabhängigkeit bei der Bildung beider Enantiomere und ob sich das (*S,S*)-Enantiomer des Katalysators **3b**, welcher in dieser Arbeit nicht eingesetzt wurde, identisch zum (*R,R*)-Katalysator verhält und somit ähnliche Temperaturabhängigkeiten zeigt oder alternative Ergebnisse liefert (Schema 76).



Schema 76: Weitere Untersuchungen zur Steigerung des Enantiomerenüberschuss des Alkohols **54**.

Neben der Reaktionsoptimierung für die Allylierung der Propargylaldehyde sollte ebenfalls die Allylierung bzw. Crotylierung von anderen Aldehyden mit Allyl-/Crotyltrimethylchlorosilan optimiert werden. Dazu sollte zunächst ein geeigneter Aldehyd als Standard für die Optimierungsreaktionen gewählt werden. Anschließend könnten diverse Variablen in der Reaktion, bspw. die Wahl des geeigneten Lewis-Basen-Katalysators aus dem Repertoire der Arbeitsgruppe (z.B. Katalysator **3a** oder **3b**), das Lösungsmittel, die Base und weitere Additive, verändert werden. Auch hier sollte, analog zu den Propargylaldehyden, eine Untersuchung der Temperaturabhängigkeit der Reaktion ermittelt werden. Bei erfolgreicher Optimierung könnten beide asymmetrischen Allylierungs-/Crotylierungsmethode zum Aufbau von Polyketiden über einen neuen iterativen Zyklus entwickelt werden. Dabei könnte, beginnend mit einem Aldehyd der Wahl, sowohl eine Crotylierung als auch eine Allylierung durchgeführt werden. Der erhaltene Homoallylalkohol könnte daraufhin mit einer Schutzgruppe der Wahl geschützt werden oder ohne Schutzgruppe in einer anschließenden Ozonolyse in den

korrespondierenden β -Hydroxyaldehyd überführt werden, welcher im Anschluss je nach Bedarf erneut allyliert bzw. crotyliert werden könnte (Schema 77).



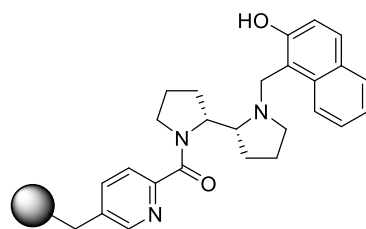
Schema 77: Mögliche Syntheseroute für die Darstellung von Polyketiden über die asymmetrische Allylierung/Crotylieung von Aldehyden.

Diese Methode bietet komplette Kontrolle über jedes einzelne Stereozentrum des zu synthetisierenden Naturstoffs und ermöglicht es innerhalb von drei bzw. vier Stufen, falls Schutzgruppen eingebaut werden, 1,3-Diole aufzubauen. Abhängig von der Stereoinformation des genutzten Katalysators wäre es möglich entweder *syn*- oder *anti*-Diole aufzubauen.

Die Bandbreite der Möglichkeiten, die sich durch Nutzung dieses einfachen Organokatalysators in der schnellen und einfachen Darstellung von diversen Polyketiden bietet, wäre exorbitant.

Es wäre ebenfalls interessant den Lewis-Basen-Katalysator an die feste Phase anzubringen. Dadurch könnte eine einfache Reisolation des Katalysators ermöglicht werden, welcher zusätzlich in mehreren Zyklen benutzt werden könnte (Abbildung 4).

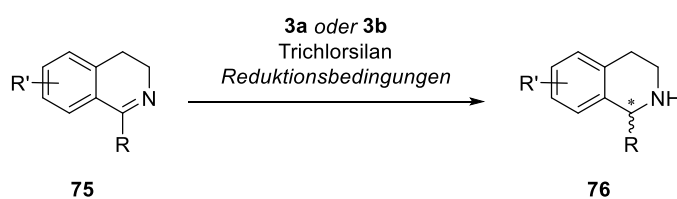
5. Ausblick



74

Abbildung 4: Mögliche Katalysatorsysteme für die Untersuchungen des Mechanismus und der Anwendbarkeit als Festphasensystem.

Abschließend könnte die Reduktion von Iminen, insbesondere die Gruppe der Dihydroquinoline (**75**), vertieft werden (Schema 78). Aus den vorherigen Tests geht bereits hervor, dass die Reduktion dieser Systeme stattfindet. Lediglich die saubere Isolierung des gewünschten Produkts erwies sich als herausfordernd (s. Schema 67).



Schema 78: Lewis-Basen-katalysierte enantioselektive Reduktion von Dihydroisoquinolinen.

II Experimenteller Teil

1. Allgemeine Arbeitstechniken

Luft- und Sauerstoffempfindlichkeit

Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten und unter Stickstoff- oder Argon-Atmosphäre durchgeführt.

Heizen und Kühlen

Zum Erwärmen von Reaktionen wurden Ölbäder mit Paraffinöl genutzt, deren Temperatur mittels Kontaktthermometer eingestellt wurde. Mikrowelleninduzierte Reaktionen wurden mit dem Gerät Initiator+ der Firma *Biotage* durchgeführt. Alle Reaktionen bei niedrigeren Temperaturen wurden in (Dewar-)Gefäßen mit Eis-Kochsalzbädern (-15 °C–0 °C), Aceton-Trockeneisbädern (-78 °C) oder mit einem Kryostaten der Firma *Jolabo Labortechnik* (Modell T902) durchgeführt.

Lösungsmittel und Reagenzien

Alle nicht getrockneten Lösungsmittel und Reagenzien, sowie die deuterierten Lösungsmittel für die NMR-Spektroskopie wurden kommerziell erworben. Die getrocknete Lösungsmittel DCM, MeCN, THF und Et₂O stammen aus dem Lösungsmittelaufreinigungssystem SPS 800 der Firma *MBraun GmbH*. Andere getrocknete Lösungsmittel wie DMF, Benzol, Methanol und Ethanol wurden kommerziell erworben. Das in der Chromatographie eingesetzte Cyclohexan (CH) und Ethylacetat (EtOAc) wurde zuvor destilliert. Alle kommerziell erworbenen Reagenzien wurden ohne weitere Reinigung verwendet.

Chromatographische Methoden

Dünnschichtchromatographie wurden auf Fertigplatten aus Aluminium der Firma *Merck* (Kieselgel 60, F₂₅₄) durchgeführt. Die Substanzen wurden entweder durch Fluoreszenzdetektion mittels UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder durch Eintauchen in eine Färbelösung und anschließender Wärmebehandlung sichtbar gemacht.

- Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 10 g Cer(IV)-sulfat, 25 g Ammoniummolybdat, 100 mL konzentrierte Schwefelsäure, 1 L Wasser

1. Allgemeine Arbeitstechniken

- Kaliumpermanganat-Lösung [KMnO₄]: 3 g Kaliumpermanganat, 20 g Kaliumcarbonat, 5 g Natriumhydroxid, 1 L Wasser
- Ninhydrin-Lösung [Ninhydrin]: 0.3 g Ninhydrin, 3 mL Essigsäure, 100 mL Ethanol

Für die säulenchromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma *VWR Chemicals* und *Fisher Scientific* (Korngröße 40-63 µm) verwendet.

Infrarotspektroskopie

Infrarot-Spektren (IR) wurden mit einem ALPHA Spektrometer der Firma *Bruker* im abgeschwächten Totalreflexionsverfahren (*attenuated total reflexion*, ATR) aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit der Software *OPUS 7*.

Kernresonanzspektroskopie

Kernresonanzspektren (NMR) wurden mit den Geräten *AVANCE 400* (Basisfrequenz 400.13 MHz) und *AVANCE III 600* (Basisfrequenz 600.14 MHz) der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit *MestReNova 10*.

Massenspektrometrie

Niedrigaufgelöste Massespektren (LRMS) wurden mit einem *1260 Infinity*-Flüssigchromatographen (LC) der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt, mit Hilfe eines *6120 Quadrupole* Massenspektrometer (*Agilent Technologies*) und Elektrosprayionisation (ESI). Weiterhin wurden niedrigaufgelöste Massenspektren mit einem Flüssigchromatographen der Firma *Agilent Technologies (1100 Series)* und Elektrosprayionisation (ESI) an einem *micrOTOF* Massenspektrometer durchgeführt.

Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden mit Hilfe Flowinjection und Elektrosprayionisation (ESI) an einem *micrOTOF* Massenspektrometer der Firma *Bruker* mit einem Flüssigchromatographen der Firma *Agilent Technologies (1100 Series)* aufgenommen.

Chirale HPLC

Für die Messung von Enantiomerenüberschüssen (% *ee*) wurde ein HPLC System der Firma *Agilent Technologies (1260 Infinity II)* mit chiralen Säulen (*CHIRALPAK IA, CHIRALCEL OJ, CHIRALCEL OD, CHIRACEL AD-H*) der Firma *Daicel Chemical Industries Ltd.* verwendet.

Polarimetrie

Die Messung des spezifischen Drehwerts ($[\alpha]_D$) erfolgte bei 20 °C an einem *P8000-T* Polarimeter der Firma *A. Krüss Optronic GmbH*. Die Proben wurden in den angegebenen Lösungsmitteln bei einer bestimmten Konzentrationen ($c = \text{g}/100 \text{ mL}$) gemessen.

2. Synthesevorschriften

2.1. Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Isatinen nach der Methode von Sandmeyer (AAV 1)^[135]

Chloralhydrat (1.0 Äq.) und Natriumsulfat (4.9 Äq.) wurden in Wasser ($c = 0.5\text{M}$) fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden sukzessiv Anilin (1.0 Äq.), Hydroxylamin Hydrochlorid (3.8 Äq.) und Salzsäure_(aq) (1M, 0.17 Äq.) hinzugegen und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Daraufhin wurde der Feststoff in konzentrierter Schwefelsäure (12.0 Äq.) aufgenommen und 15 Minuten bei 80 °C gerührt. Die heiße Lösung wurde in Eiswasser gegossen und der entstandene Feststoff abfiltriert und in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur N-Alkylierung von Isatinen (AAV 2)

Isatin (1.0 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in trockenem abs. DMF ($c = 1.0\text{M}$) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde das Alkylhalogenid (1.2 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NaCl-Lösung_(aq) beendet und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur racemischen Allylierung von Isatinen (AAV 3)^[125]

Das Isatin (1.0 Äq.) wurde in DMF ($c = 0.9\text{M}$) gelöst und mit Allyltrichlorsilan (1.2 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) beendet. Es wurde mit DCM (3x) extrahiert, die

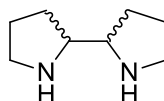
vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3 oder PE:EtOAc / 9:1 → 7:3) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur asymmetrischen Allylierung von Isatinen (AAV 4)

Isatin (1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (15-50 mol%) wurden in CHCl₃ oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan (c = 0.1M) gelöst. Anschließend wurden nacheinander DIPEA (3.0 Äq.) und Allyltrichlorsilan (2.5 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48–96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde dem Reaktionsgemisch ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) hinzugegeben und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt.

2.2. Katalysatorsynthese

2,2'-Bispyrrolidin (**8**)^[134]



140.23 g/mol

Ein mit Alufolie umwickelter 1-L-Dreihalskolben bestückt mit drei Quatzkühlern und drei Rückflusskühlern wurde mit Pyrrolidin (500 mL, 6.09 mol, 1.0 Äq.) und einem Tropfen Quecksilber befüllt. Die Apparatur wurde mit Hilfe von Stickstoff inertisiert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluss gekocht. Daraufhin wurden die Quecksilberlampen im Photofix Reaktor angeschaltet und die Quatzkühler zehn Tage bei 254 nm und unter Rückfluss bestrahlt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch in einen 500-mL-Rundkolben dekantiert und der Quecksilbertropfen reisoliert. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst bei Raumdruck destilliert, wobei nicht umgesetztes Pyrrolidin entfernt wurde. Anschließend wurde der Destillationssumpf

2. Synthesevorschriften

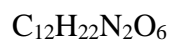
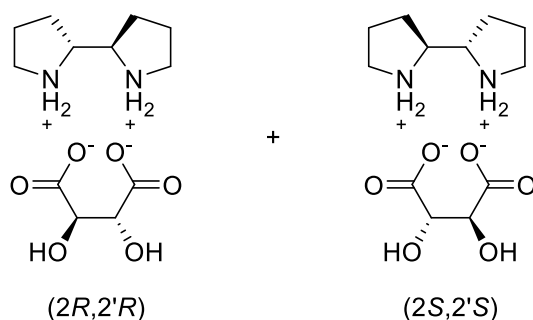
fraktioniert unter Vakuum destilliert. Das Produkt (142 g, 1.01 mol, 33%) konnte als klare, gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.00 – 2.92 (m, 3H), 2.90 – 2.81 (m, 3H), 1.94 – 1.64 (m, 8H), 1.51 – 1.30 (m, 2H).

Sdp.: 116-119 °C / 23 mbar (Lit.: 79-81 °C / 3 mmHg).^[134]

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[134]

(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) und (2*S*,2'*S*)-2,2'-Bispyrrolidin (*D*)-Tartrat (**9b**)^[134]



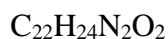
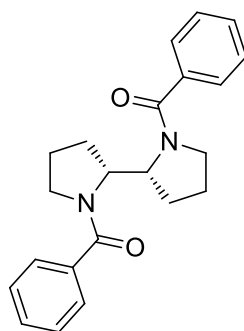
290.31 g/mol

Zu einer Lösung aus *D/L-meso*-2,2'-Bispyrrolidin (**8**) (142 g, 1.01 mol, 1.0 Äq.) in Wasser (507 mL, 2.0M) wurden (*L*)-(+)-Weinsäure (76.1 g, 507 mmol, 0.5 Äq.) und Essigsäure (58.0 mL, 1.01 mol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 90 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung für zwei Stunden in einem Eis-Wasser-Bad und über Nacht im Kühlschrank (T = 6 °C) gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Daraufhin wurde zweimal aus Wasser umkristallisiert und nach Trocknung unter Hochvakuum (1·10⁻³ mbar) konnte (2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (21.8 g, 74.9 mmol, 30% bezogen auf den Isomergehalt) als farbloser Feststoff erhalten werden.

2. Synthesevorschriften

Die erste Mutterlauge aus der ersten Umkristallisation von (2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) wurde etwa bis zur Hälfte eingengt (ca. 500 mL) eingengt, auf 0 °C gekühlt und langsam mit Kaliumhydroxid (85%ig, 167 g, 2.54 mol, 2.5 Äq.) versetzt. Nach 10-minütigem, starkem Rühren wurde Et₂O (500 mL) hinzugegeben und 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit Et₂O (4x) extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen wurden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der erhaltene Rückstand (74.8 g) wurde in Wasser (230 mL) gelöst und langsam mit (*D*)-(-)-Weinsäure (51.8 g, 345 mmol, 0.34 Äq.) und Essigsäure (40 mL, 0.71 mol, 0.70 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 90 °C bis zur Homogenisierung gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung über Nacht im Kühlschrank gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit eiskaltem Wasser gewaschen. Daraufhin wurde bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und anschließend zweimal aus Wasser umkristallisiert. Nach Trocknung unter Hochvakuum (1·10⁻³ mbar) konnte (2*S*,2'*S*)-2,2'-Bispyrrolidin (*D*)-Tartrat (21.1 g, 74.9 mmol, 30% bezogen auf den Isomergehalt) als farbloser Feststoff erhalten werden.

(2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) (**10**)^[134]



348.44 g/mol

(*R,R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) (0.20 g, 0.69 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (0.69 mL, 1.0M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydroxid (85%ig, 0.46 g, 6.9 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Et₂O bei

2. Synthesevorschriften

0 °C hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (80 mg, 0.57 mmol) ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe verwendet.

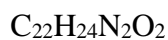
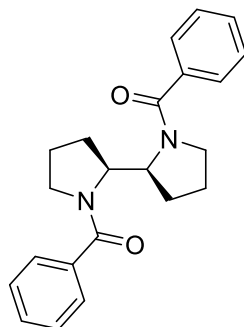
Zu einer Lösung aus (*R,R*)-2,2'-Bispyrrolidin (80 mg, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (0.57 mL, 1.0M) wurden Triethylamin (0.16 mL, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) und Benzoylchlorid (0.13 mL, 1.1 mmol, 2.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Wasser und EtOAc dem Reaktionsgemisch zugeführt und die wässrige Phase mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (ⁿHex:ⁱPrOH / 6:1) gereinigt. Das Produkt (0.16 g, 0.47 mmol, 82%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.44 – 7.40 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 6H), 4.62 (dt, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 3.80 (ddd, *J* = 10.6, 8.7, 5.2 Hz, 2H), 3.21 (ddd, *J* = 10.6, 8.1, 6.8 Hz, 2H), 2.23 (dt, *J* = 12.6, 8.9, 7.1 Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:IPA 70:30, Flussrate 0.8 mL/min, 220 nm) >99% *ee* ((*S,S*)-Enantiomer *t_r* = 9.807 min; (*R,R*)-Enantiomer 2 *t_r* = 15.549 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[134]

(2*S*,2'*S*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1,1'-diylbis(phenylmethanon) (**11**)^[134]



348.44 g/mol

(*S,S*)-2,2'-Bispyrrolidin (*D*)-Tartrat (**9b**) (0.20 g, 0.69 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (0.69 mL, 1.0M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydroxid (85%ig, 0.46 g, 6.9 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Et₂O bei 0 °C hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (83 mg, 0.59 mmol) ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe verwendet.

Zu einer Lösung aus (*S,S*)-2,2'-Bispyrrolidin (83 mg, 0.59 mmol, 1.0 Äq.) in DCM (0.59 mL, 1.0M) wurden Triethylamin (0.16 mL, 1.2 mmol, 2.0 Äq.) und Benzoylchlorid (0.14 mL, 1.2 mmol, 2.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Wasser und EtOAc dem Reaktionsgemisch zugeführt und die wässrige Phase mit EtOAc (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:*i*PrOH / 6:1) gereinigt. Das Produkt (0.17 g, 0.49 mmol, 84%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.44 – 7.40 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 6H), 4.62 (dt, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 2H), 3.80 (ddd, *J* = 10.6, 8.7, 5.2 Hz, 2H), 3.21 (ddd, *J* = 10.6, 8.1, 6.8

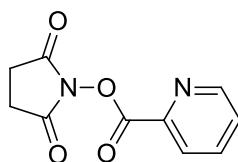
2. Synthesevorschriften

Hz, 2H), 2.23 (dtt, $J = 12.6, 8.9, 7.1$ Hz, 2H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.76 (m, 2H).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:IPA 70:30, Flussrate 0.8 mL/min, 220 nm) >99% *ee* ((*S,S*)-Enantiomer $t_r = 7.683$ min; (*R,R*)-Enantiomer $2 t_r = 11.670$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[134]

2,5-Dioxopyrrolidin-1-ylpicolinat (**13**)



220.18 g/mol

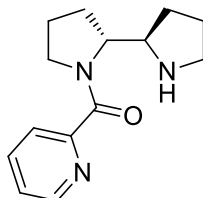
Picolinsäure (**12**) (3.00 g, 24.4 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (122 mL, 0.2M) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden Pyridin (5.91 ml, 73.1 mmol, 3.0 Äq.), EDC (6.54 g, 34.1 mmol, 1.2 Äq.) und *N*-Hydroxysuccinimid (3.65 g, 31.7 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung_(aq) abgebrochen. Das Gemisch wurde mit DCM (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lösung_(aq) und ges. NaCl -Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit DCM/Heptan trituiert. Das Produkt (3.68 g, 16.7 mmol, 63%, enthält 8% Pyridin) konnte in Form von hellbraunen Kristallen erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.81 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 2.90 (s, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 168.9, 160.5, 150.5, 144.2, 137.4, 128.5, 126.7, 25.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178]

(2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1-yl(pyridin-2-yl)methanon (**14**)^[132,133]



$C_{14}H_{19}N_3O$

245.32 g/mol

(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) (1.50 g, 5.17 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (5.2 mL, 1.0M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydroxid (85%ig, 3.41 g, 51.7 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Et₂O bei 0 °C hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (440 mg, 3.14 mmol, 61%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden und wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe verwendet.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 3.00 – 2.90 (m, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.89 – 1.61 (m, 6H), 1.40 – 1.30 (m, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 64.1, 46.7, 29.4, 25.7.

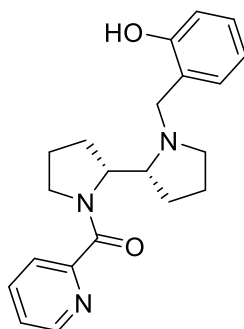
(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (220 mg, 1.57 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus Wasser (1.57 mL, 1.0M) und Salzsäure_(aq) (1M, 1.57 mL, 1.57 mmol, 1.0 Äq.) gelöst. Anschließend wurde 2,5-Dioxopyrrolidin-1-ylpicolinat (**13**) (321 mg, 1.57 mmol, 1.0 Äq.) und einige Tropfen Aceton hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden verworfen und die wässrige Phase mittels 10%-iger Natronlauge_(aq) basisch gestellt (pH ~12-14) und Natriumchlorid als Feststoff hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit DCM (5x) extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter

2. Synthesevorschriften

vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (310 mg, 1.26 mmol, 81%) wurde ohne weitere Aufarbeitung weiter umgesetzt.

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

(3a)^[132,133]



C₂₁H₂₅N₃O₂

351.45 g/mol

In einem ausgeheizten Kolben wurde (2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1-yl(pyridin-2-yl)methanon (**14**) (561 mg, 2.29 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und Salicylaldehyd (0.49 mL, 4.6 mmol, 2.0 Äq.), gelöst in abs. DCM (14 mL, 0.16M), hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (1.20 g, 4.57 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3 → CH:EtOAc:Et₃N / 7:3:0.5) gereinigt. Das Produkt (556 mg, 1.58 mmol, 69%) konnte als leicht gelbliches Harz erhalten werden.

DC: R_f = 0.20 (CH:EtOAc:Et₃N / 7:3:0.5 [UV, CAM]).

Im NMR-Spektrum wurden zwei Rotamere im Verhältnis 4:1 beobachtet.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 11.04 (s, 1H), 8.61 – 8.58 (m, 1H), 8.56 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 0.3H), 7.87 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.5 Hz, 0.5H), 7.83 (dt, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.0, 4.9, 1.5 Hz, 0.2H), 7.34 (ddd, *J* = 7.4, 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1.2H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m,

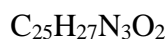
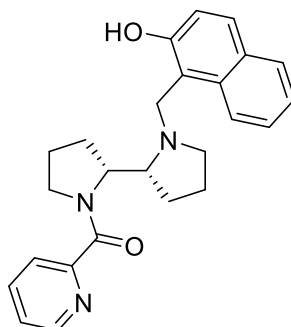
2. Synthesevorschriften

0.3H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 6.75 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 0.3H), 4.68 (td, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 4.12 (dq, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 0.5H), 3.80 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.67 (m, 1H), 3.53 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.50 – 3.42 (m, 0.3H), 3.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.04 – 2.93 (m, 0.3H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.24 (dtd, $J = 12.8, 8.0, 7.6, 2.4$ Hz, 1.3H), 2.06 – 1.88 (m, 4H), 1.87 – 1.60 (m, 5.6H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 167.5, 166.1, 157.7, 157.7, 154.5, 148.2, 147.9, 136.9, 128.8, 128.5, 125.0, 124.2, 119.3, 116.0, 64.0, 58.8, 58.1, 54.6, 54.3, 51.1, 25.6, 25.5, 23.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[132,133]

((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**)^[132,133]



401.50 g/mol

In einem ausgeheizten Kolben unter Stickstoffatmosphäre wurde (2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1-yl(pyridin-2-yl)methanon (**14**) (310 mg, 1.26 mmol, 1.0 Äq.) vorgelegt und 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (435 mg, 2.53 mmol, 2.0 Äq.) in DCM (8 mL, 0.16M) gelöst, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (665 mg, 2.53 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3 → CH:EtOAc:Et₃N 7:3:0.5) gereinigt.

2. Synthesevorschriften

Das Produkt (417 mg, 1.04 mmol, 82%) konnte als beiger, voluminöser Feststoff erhalten werden.

Im NMR-Spektrum wurden zwei Rotamere im Verhältnis 5:1 beobachtet.

DC: $R_f = 0.13$ (CH:EtOAc:Et₃N / 7:3:0.5 [UV, CAM]).

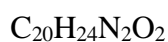
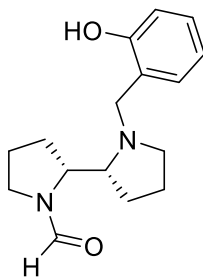
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.63 – 8.60 (m, 1H), 8.54 – 8.52 (m, 0.2H), 7.91 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 0.3H), 7.88 – 7.84 (m, 2.5H), 7.81 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1.2H), 7.77 – 7.73 (m, 1.5H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1.4H), 7.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 0.2H), 7.47 – 7.43 (m, 1.4H), 7.43 – 7.39 (m, 0.2H), 7.36 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1.5H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1.2H), 5.36 (m, 0.2H), 4.78 (td, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 15.0$ Hz, 0.3H), 4.15 (ddd, $J = 19.8, 11.4, 3.3$ Hz, 0.4H), 3.85 (ddd, $J = 8.8, 6.5, 4.3$ Hz, 1.2H), 3.82 – 3.77 (m, 2.5H), 3.55 (dt, $J = 12.3, 7.7$ Hz, 0.3H), 3.24 – 3.16 (m, 1.3H), 3.09 – 3.04 (m, 0.3H), 2.67 – 2.62 (m, 0.3H), 2.32 (tdd, $J = 10.0, 6.7, 2.2$ Hz, 2.7H), 2.21 – 2.09 (m, 0.4H), 2.09 – 1.94 (m, 4.5H), 1.90 – 1.68 (m, 6H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃, Hauptrotamer): [ppm] δ 167.5, 156.3, 154.6, 148.3, 137.0, 132.6, 129.2, 128.9, 128.6, 126.5, 125.0, 124.2, 122.6, 121.4, 119.1, 112.1, 64.0, 58.9, 55.2, 53.7, 51.2, 25.7, 25.34, 25.31, 23.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[132,133]

2. Synthesevorschriften

(2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-carbaldehyd (**3c**)



324.42 g/mol

(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (*L*)-Tartrat (**9a**) (1.00 g, 3.44 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (3.4 mL, 1.0M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und Kaliumhydroxid (85%ig, 2.27 g, 34.4 mmol, 10.0 Äq.) hinzugegeben und 10 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Et₂O bei 0 °C hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (402 mg, 2.87 mmol, 82%) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden und wurde ohne weitere Aufarbeitung in der nächsten Stufe verwendet.

(2*R*,2'*R*)-2,2'-Bispyrrolidin (392 mg, 2.80 mmol, 1.0 Äq.) wurde in DCM (1.4 mL, 2.0M) vorgelegt und mit 2-Hydroxy-1-naphthaldehyd (481 mg, 2.80 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde dem Reaktionsgemisch Tetramethylammoniumtriacetoxyborhydrid (809 mg, 3.08 mmol, 1.1 Äq.) zugeführt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde es mit Wasser verdünnt und mit 1M HCl_(aq) auf einen sauren pH-Wert eingestellt. Nach Extraktion mit DCM (3x) wurde die wässrige Phase mit 10%-iger NaOH-Lösung_(aq) basisch gestellt und erneut mit DCM (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet.

In einem 4-mL-Vial wurden zunächst Essigsäureanhydrid (0.10 mL, 1.1 mmol, 1.1 Äq.) vorgelegt, mit Stickstoff geflutet und auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wurde bei konstantem Stickstoffdruck über 10 Minuten Ameisensäure (84 µL, 2.2 mmol, 2.2 Äq.) langsam

2. Synthesevorschriften

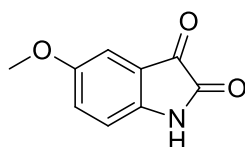
hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur aufgewärmt und dann eine Stunde bei 40 °C gerührt. Im Anschluss darauf wurde auf -78 °C gekühlt und langsam 1-((2*R*,2'*R*)-[2,2'-Bipyrrolidin]-1-ylmethyl)naphthalen-2-ol (**15**) (0.30 g, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (1.0 mL 1.0M) und bei konstantem Stickstoffdruck über 15 Minuten hinzugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde erneut auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in DCM aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) neutralisiert. Die wässrige Phase wurde mit DCM (2x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq), Wasser und ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc:Et₃N / 8:2:0.5 → 1:1:0.5) gereinigt. Das Produkt (73% Reinheit, 76 mg, 0.17 mmol, 5% über zwei Stufen) konnte als rotes Harz erhalten werden.

Die NMR-Spektren können aufgrund der starken Verunreinigung nicht deutlich angegeben werden.

LRMS (ESI):[m/z]: 323 [M+H]⁺.

2.3. Synthese und asymmetrische Allylierung von Isatinen

5-Methoxyisatin (**19a**)



177.16 g/mol

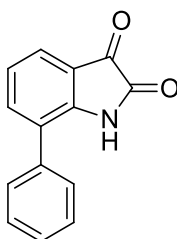
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 konnte, ausgehend von *p*-Anisidin (**18a**) (1.00 g, 8.12 mmol, 1.0 Äq.), 5-Methoxyisatin (0.17 g, 0.95 mmol, 12%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 6:4 → 4:6) als roter Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.16$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.68 (s, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 6.84 – 6.81 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[179]

7-Phenylisatin (**19c**)



$\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_2$

223.23 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 konnte, ausgehend von 2-Aminobiphenyl (**18c**) (1.37 g, 8.12 mmol, 1.0 Äq.), 7-Phenylisatin (496 mg, 2.22 mmol, 27%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

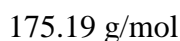
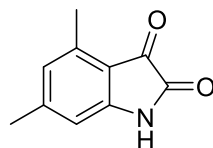
DC: $R_f = 0.34$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.82 (s, 1H), 7.62 (dt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183.1, 158.9, 146.2, 138.7, 135.2, 129.8, 129.0, 128.0, 126.5, 124.8, 124.3, 118.6.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[180]

4,6-Dimethylindolin-2,3-dion (**19e**)



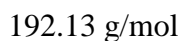
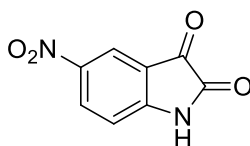
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 1 konnte, ausgehend von 3,5-Dimethylanilin (**18e**) (1.05 mL, 8.12 mmol, 1.0 Äq.), 4,6-Dimethylindolin-2,3-dion (343 mg, 1.96 mmol, 24%) nach Umkristallisation aus Ethanol als braune Kristalle erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 10.91 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 184.0, 159.7, 151.1, 149.5, 139.5, 125.4, 113.7, 110.1, 22.0, 17.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[180]

5-Nitroisatin (**19f**)^[136]



Kaliumnitrat (3.44 g, 34.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in konzentrierter Schwefelsäure (50 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde der Suspension bei 0 °C innerhalb einer Stunde eine Lösung aus Isatin (**23**) (5.00 g, 34.0 mmol, 1.0 Äq.) in konzentrierter Schwefelsäure (60 mL) hinzuge tropft. Der Reaktionsansatz wurde auf Eis

2. Synthesevorschriften

gegeben, filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Das Produkt (4.39 g, 22.9 mmol, 67%) wurde ohne weitere Reinigung als gelber Feststoff erhalten.

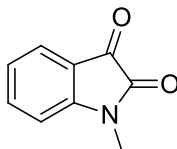
DC: $R_f = 0.31$ (DCM:MeOH / 9:1 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 11.64 (s, 1H), 8.44 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] 182.3, 159.8, 155.2, 142.6, 133.0, 119.5, 118.1, 112.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[136]

N-Methylisatin (**4a**)^[138]



$\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

161.16 g/mol

Isatin (**23**) (5.00 g, 34.0 mmol, 1.0 Äq.) wurde in abs. DMF (34 mL, 1.0M) vorgelegt. Anschließend wurden nacheinander Kaliumcarbonat (11.8 g, 85.0 mmol, 2.5 Äq.) und Methyljodid (5.30 mL, 85.0 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dem Reaktionsgemisch wurde Wasser (300 mL) zugeführt und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (PE:EtOAc / 8:2 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Produkt konnte als roter Feststoff (5.00 g, 31.0 mmol, 91%) isoliert werden.

DC: $R_f = 0.29$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

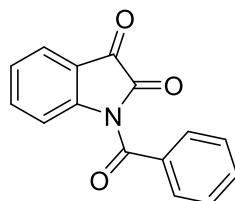
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.62 – 7.56 (m, 2H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.24 (s, 3H).

2. Synthesevorschriften

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183.4, 158.4, 151.6, 138.5, 125.4, 123.9, 117.6, 110.0, 26.3.

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

1-Benzoylindolin-2,3-dion (**4c**)^[139]



$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_3$

251.24 g/mol

Isatin (**23**) (2.00 g, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (15 mL, 0.90M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Benzoylchlorid (1.58 mL, 13.5 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser gegossen und der entstandene Feststoff filtriert. Nach Trocknung am Hochvakuum konnte das Produkt (3.21 g, 12.8 mmol, 94%) als gelber Feststoff erhalten werden.

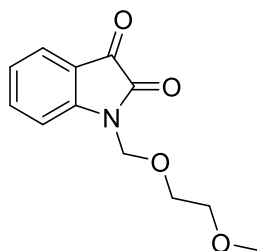
DC: $R_f = 0.53$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.05 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 3H), 7.71 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180.4, 168.1, 156.8, 149.0, 138.8, 133.7, 133.0, 129.8, 128.4, 125.9, 125.4, 119.3, 117.0.

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

1-((2-Methoxyethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4d**)^[140]



$C_{12}H_{13}NO_4$

235.24 g/mol

Zu einer Lösung aus Isatin (**23**) (1.00 g, 6.80 mmol, 1.0 Äq.) und DIPEA (4.8 mL, 27 mmol, 4.0 Äq.) in DCM (6.3 mL, 1.1M) wurde MEM-Cl (1.56 mL, 13.6 mmol, 2.0 Äq.) tropfenweise bei 0 °C hinzugegeben. Nach 15-minütigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch aufgewärmt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktion wurde MeOH (6.3 mL) hinzugegeben und zehn Minuten gerührt. Das Lösungsmittelgemisch wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in DCM aufgenommen. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung_(aq) (2x) gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE:EtOAc / 8:2 → 1:1) gereinigt. Das Produkt konnte als oranger Feststoff (1.57 g, 6.67 mmol, 98%) erhalten werden.

DC: $R_f = 0.45$ (PE:EtOAc / 1:1 [UV]).

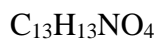
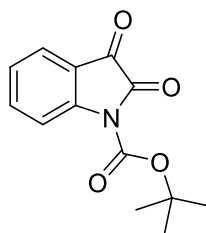
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.71 – 7.52 (m, 2H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.75 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 183.0, 158.5, 150.3, 138.7, 125.5, 124.4, 117.7, 111.8, 71.6, 70.8, 68.7, 59.1.

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

2. Synthesevorschriften

tert-Butyl-2,3-dioxindolin-1-carboxylat (**4e**)^[137]



247.25 g/mol

Isatin (**23**) (1.01 g, 6.86 mmol, 1.0 Äq.) und DMAP (85 mg, 0.69 mmol, 0.1 Äq.) wurden in THF (27 mL, 0.25M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Boc_2O (1.85 g, 8.47 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und 60 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Salzsäure_(aq) (1M, 15 mL) versetzt und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 9:1 → 65:35) konnte das Produkt (1.14 g, 4.60 mmol, 68%) als gelber Feststoff erhalten werden.

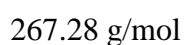
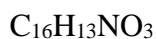
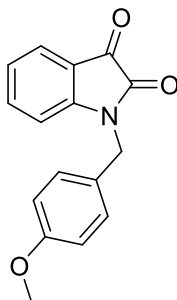
DC: $R_f = 0.44$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.08 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (ddd, $J = 7.5, 1.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 8.3, 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 1.65 (s, 9H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180.4, 155.8, 148.53, 148.52, 138.9, 125.5, 125.4, 118.8, 117.0, 85.7, 28.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur nicht überein.^[181]

1-(4-Methoxybenzyl)indolin-2,3-dion (**4f**)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von Isatin (**23**) (500 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) und 4-Methoxybenzylchlorid (0.62 mL, 4.4 mmol, 1.3 Äq.), 1-(4-Methoxybenzyl)indolin-2,3-dion (828 mg, 3.10 mmol, 91%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

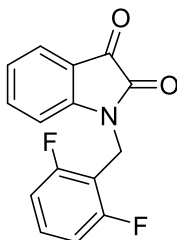
DC: $R_f = 0.23$ (CH:EtOAc / 8:2 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.59 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 7.07 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183.5, 159.6, 158.3, 150.9, 138.4, 129.0, 126.6, 125.5, 123.9, 117.8, 114.5, 111.1, 55.4, 43.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[182]

1-(2,6-Difluorobenzyl)indolin-2,3-dion (**4g**)



$C_{15}H_9F_2NO_2$

273.23 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von Isatin (**23**) (500 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) und 2,6-Difluorobenzylbromid (844 mg, 4.08 mmol, 1.2 Äq.), 1-(2,6-Difluorobenzyl)indolin-2,3-dion (716 mg, 2.62 mmol, 77%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 → 6:4) als oranger Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.52$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.60 (ddd, $J = 7.5, 1.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J = 8.4, 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 7.5, 0.8$ Hz, 1H), 6.97 – 6.86 (m, 3H), 5.02 (t, $J = 1.0$ Hz, 2H).

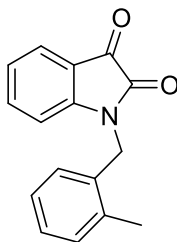
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 183.0, 161.7 (dd, $J_{C-F} = 250.6, 7.5$ Hz), 157.7, 150.5, 138.5, 130.7 (t, $J_{C-F} = 10.4$ Hz), 125.5, 123.9, 118.0, 112.0 (d, $J_{C-F} = 6.0$ Hz), 111.9 (d, $J_{C-F} = 6.0$ Hz), 110.4 (t, $J_{C-F} = 2.6$ Hz), 32.4 (t, $J_{C-F} = 4.0$ Hz).

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] -112.9.

LRMS (ESI): [m/z] 274 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): [m/z] 296.0496 (berechnet für $[C_{15}H_9F_2NNaO_2]$: 296.0494 [M+Na]⁺).

1-(2-Methylbenzyl)indolin-2,3-dion (**4h**)



$C_{16}H_{13}NO_2$

251.28 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von Isatin (**23**) (500 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) und α -Bromo-*o*-xylen (755 mg, 4.08 mmol, 1.2 Äq.), 1-(2-Methylbenzyl)indolin-2,3-dion (650 mg, 2.59 mmol, 76%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 \rightarrow 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.64$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

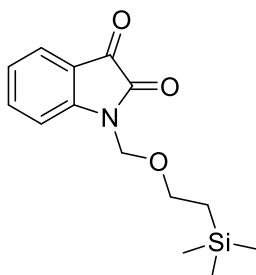
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.63 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 183.3, 158.4, 151.1, 138.5, 135.9, 132.0, 131.0, 128.1, 126.6, 126.5, 125.5, 124.0, 117.8, 111.4, 42.4, 19.5.

LRMS (ESI): [m/z] 252 [M+H] $^+$.

HRMS (ESI): [m/z] 274.0839 (berechnet für $[C_{16}H_{13}NNaO_2]$: 274.0838 [M+Na] $^+$).

1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4i**)



$C_{14}H_{19}NO_3Si$

277.39 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von Isatin (**23**) (500 mg, 3.40 mmol, 1.0 Äq.) und 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (0.72 mL, 4.0 mmol, 1.2 Äq.), 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (826 mg, 2.98 mmol, 88%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

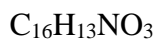
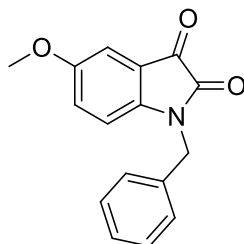
DC: $R_f = 0.50$ (PE:EtOAc / 8:2 [UV, CAM]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.73 – 7.46 (m, 2H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 183.2, 158.4, 150.5, 138.7, 125.5, 124.3, 117.7, 111.8, 69.9, 66.9, 18.0, -1.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[183]

1-Benzyl-5-methoxyindolin-2,3-dion (**4j**)



267.28 g/mol

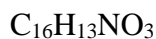
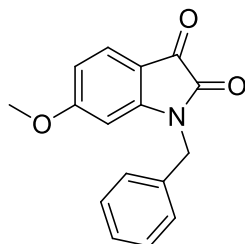
Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 5-Methoxyindolin-2,3-dion (**19a**) (0.17 g, 0.95 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.2 Äq.), 1-Benzyl-5-methoxyindolin-2,3-dion (0.18 g, 0.66 mmol, 69%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 8:2 → 6:4) als violetter Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.19$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.38 – 7.27 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183.7, 158.5, 156.7, 144.7, 134.7, 129.2, 128.2, 127.5, 124.8, 118.3, 112.1, 109.7, 56.1, 44.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

1-Benzyl-6-methoxyindolin-2,3-dion (**4k**)^[185]

267.28 g/mol

Chloralhydrat (1.08 g, 6.50 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (13 mL) gelöst, mit Natriumsulfat (4.33 g, 30.5 mmol, 4.7 Äq.) versetzt und fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden nacheinander portionsweise *m*-Anisidin (**18b**) (0.73 mL, 6.5 mmol, 1.0 Äq.), eine Lösung aus Hydroxylamin Hydrochlorid (1.72 g, 24.7 mmol, 3.8 Äq.) in Wasser (2 mL, 1.0M) und Salzsäure_(aq) (1M, 1.08 mL, 1.08 mmol, 0.17 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei 60 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und getrocknet. Anschließend wurde es in konzentrierter Schwefelsäure (4.3 mL, 78 mmol, 12 Äq.) gelöst und bei 80 °C 15 Minuten gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Gemisch in eiskaltes Wasser gegossen und der entstandene Feststoff abfiltriert und getrocknet. Das Zwischenprodukt (414 mg, 2.34 mmol) wurde zusammen mit Kaliumcarbonat (969 mg, 7.01 mmol, 3.0 Äq.) in abs. DMF (2.4 mL, 1.0M) suspendiert und mit Benzylbromid (0.43 mL, 3.5 mmol, 1.5 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in Wasser gegeben. Die wässrige Lösung wurde mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (43 mg, 0.16 mmol, 2%) konnte als oranger Feststoff erhalten werden.

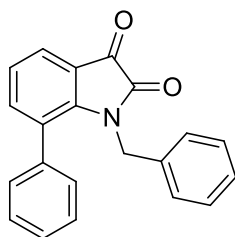
DC: $R_f = 0.36$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 6.51 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180.6, 168.3, 159.8, 153.3, 134.8, 129.1, 128.2, 128.1, 127.5, 111.5, 108.1, 98.4, 56.1, 44.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[185]

1-Benzyl-7-phenylindolin-2,3-dion (**4I**)



$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

313.35 g/mol

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus Natriumhydrid (25 mg, 0.62 mmol, 1.1 Äq.) in abs. DMF (2.6 mL, 0.22M) wurde 7-Phenylisatin (**19e**) (0.13 g, 0.56 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (80 μL , 0.67 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 95:5 \rightarrow 8:2) gereinigt. Das Produkt (0.14 g, 0.45 mmol, 80%) konnte als roter Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.33$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.66 (dd, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 2H), 7.12 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 6.57 – 6.51 (m, 2H), 4.69 (s, 2H).

2. Synthesevorschriften

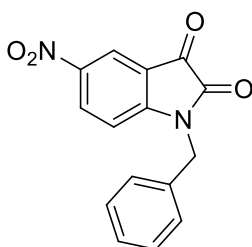
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 183.4, 159.8, 147.0, 141.9, 136.9, 134.8, 129.6, 128.3, 128.3, 128.1, 128.1, 127.2, 126.0, 124.7, 123.6, 119.2, 45.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3061, 3033, 2981, 1733, 1594, 1495, 1476, 1416, 1337, 1148, 1089, 821, 779, 761, 734, 699, 627, 565, 530.

LRMS (ESI): $[m/z]$ 314.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 336.0989 (berechnet für $[\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NNaO}_2]$: 336.0995 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

1-Benzyl-5-nitroindolin-2,3-dion (**4m**)



$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$

282.25 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 5-Nitroisatin (**19f**) (1.00 g, 5.30 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.76 mL, 6.3 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-5-nitroindolin-2,3-dion (1.08 g, 3.83 mmol, 73%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 8:2 \rightarrow 4:6) als roter Feststoff erhalten werden.

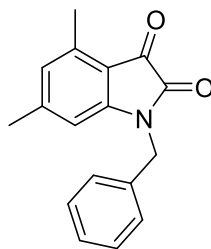
DC: $R_f = 0.24$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 181.2, 158.0, 154.9, 144.4, 133.6, 133.5, 129.5, 128.8, 127.6, 121.1, 117.5, 111.4, 44.7.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[186]

1-Benzyl-4,6-dimethylindolin-2,3-dion (**4n**)



$C_{17}H_{15}NO_2$

265.32 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 4,6-Dimethylindolin-2,3-dion (**19e**) (0.10 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (81 μ L, 0.68 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-4,6-dimethylindolin-2,3-dion (60 mg, 0.23 mmol, 40%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 8:2) als oranger Feststoff erhalten werden.

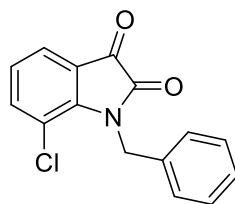
DC: $R_f = 0.32$ (CH:EtOAc / 8:2 [UV]).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.37 – 7.29 (m, 5H), 6.66 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.28 (s, 3H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 183.0, 159.1, 151.3, 149.8, 141.4, 135.1, 129.1, 128.1, 127.4, 126.9, 114.0, 109.2, 44.0, 22.9, 18.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[185]

1-Benzyl-7-chlorindolin-2,3-dion (**4o**)



$C_{15}H_{10}ClNO_2$

271.70 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 7-Chlorisatin (187 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-7-chlorindolin-2,3-dion (0.24 g, 0.86 mmol, 86%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

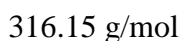
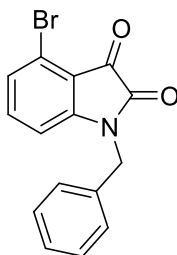
DC: $R_f = 0.36$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.58 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 182.4, 159.0, 146.4, 140.8, 136.2, 128.9, 127.8, 126.8, 125.0, 124.3, 120.7, 117.7, 45.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

1-Benzyl-4-bromindolin-2,3-dion (**4p**)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 4-Bromisatin (231 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-4-bromindolin-2,3-dion (0.30 g, 0.95 mmol, 95%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 8:2 → 6:4) als oranger Feststoff erhalten werden.

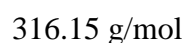
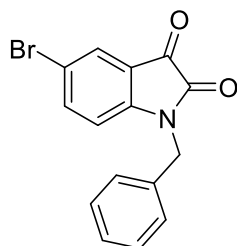
DC: $R_f = 0.36$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.38 – 7.27 (m, 6H), 7.21 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180.7, 157.5, 152.3, 138.4, 134.3, 129.2, 128.7, 128.4, 127.5, 121.8, 116.6, 109.9, 44.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[186]

1-Benzyl-5-bromindolin-2,3-dion (**4q**)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 5-Bromisatin (**19d**) (336 mg, 1.49 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.21 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-5-bromindolin-2,3-dion (0.19 g, 0.61 mmol, 41%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

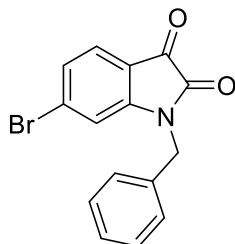
DC: $R_f = 0.32$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 182.2, 157.7, 149.5, 140.6, 134.2, 129.3, 128.5, 128.3, 127.5, 119.0, 116.9, 112.8, 44.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188]

1-Benzyl-6-bromindolin-2,3-dion (**4r**)



316.15 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 6-Bromisatin (0.20 g, 0.88 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.13 mL, 1.1 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-6-bromindolin-2,3-dion (0.26 g, 0.81 mmol, 91%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 95:5 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

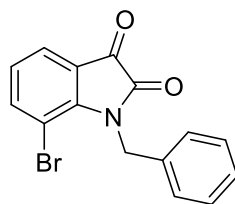
DC: $R_f = 0.35$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.31 (m, 3H), 7.25 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 182.0, 158.2, 151.6, 134.2, 133.7, 129.3, 128.5, 127.5, 127.3, 126.5, 116.5, 114.6, 44.4.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[187]

1-Benzyl-7-bromindolin-2,3-dion (**4s**)



$C_{15}H_{10}BrNO_2$

316.15 g/mol

Zu einer auf 0 °C gekühlten Suspension aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 44 mg, 1.1 mmol, 1.1 Äq) in abs. DMF (4.5 mL, 0.2M) wurde 7-Bromisatin (231 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzutropft und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 8:2) gereinigt. Das Produkt (0.27 g, 0.84 mmol, 84%) konnte als roter Feststoff erhalten werden.

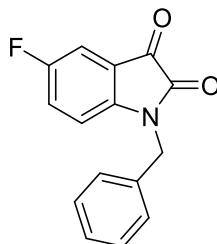
DC: $R_f = 0.27$ (CH:EtOAc / 8:2 [UV]).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.66 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.37 – 7.24 (m, 5H), 7.00 (dd, $J = 8.1, 7.3$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 182.4, 159.1, 147.9, 144.2, 136.2, 128.9, 127.8, 126.6, 125.4, 124.9, 121.0, 104.6, 44.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[189]

1-Benzyl-5-fluorindolin-2,3-dion (**4t**)



$C_{15}H_{10}FNO_2$

255.25 mol/g

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 5-Fluorisatin (168 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-5-fluorindolin-2,3-dion (81 mg, 0.32 mmol, 32%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) als roter Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.29$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

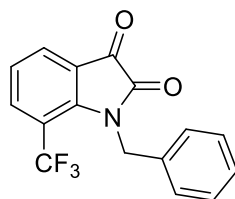
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.40 – 7.29 (m, 6H), 7.19 (td, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.6, 3.6$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 182.8, 159.5 (d, $J_{C-F} = 246.1$ Hz), 158.2, 146.9 (d, $J_{C-F} = 2.1$ Hz), 134.3, 129.6 – 128.94 (m), 128.5, 127.5, 124.7 (d, $J_{C-F} = 24.1$ Hz), 118.5 (d, $J_{C-F} = 7.0$ Hz), 112.6 (d, $J_{C-F} = 24.3$ Hz), 112.3 (d, $J_{C-F} = 7.1$ Hz), 44.4.

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] -117.98.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[188]

1-Benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2,3-dion (**4u**)



$C_{16}H_{10}F_3NO_2$

305.26 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 7-(Trifluormethyl)isatin (220 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2,3-dion (0.21 g, 0.68 mmol, 68%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.31$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

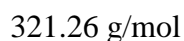
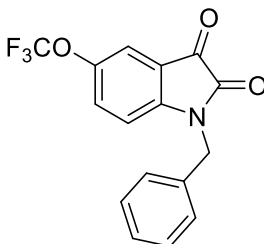
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.22 (s, 2H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 181.6, 159.4, 148.9 (d, $J_{C-F} = 1.7$ Hz), 136.0 (q, $J_{C-F} = 6.0$ Hz), 135.1, 129.1, 128.8, 127.6, 126.0, 123.8, 122.6 (d, $J_{C-F} = 272.6$ Hz), 120.4, 115.1 (q, $J_{C-F} = 33.8$ Hz), 46.3 (q, $J_{C-F} = 5.0$ Hz).

^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] -55.59.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[190]

1-Benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2,3-dion (**4v**)



Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 2 konnte, ausgehend von 5-(Trifluormethoxy)isatin (236 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) und Benzylbromid (0.14 mL, 1.2 mmol, 1.2 Äq.) 1-Benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2,3-dion (0.22 g, 0.67 mmol, 67%) nach Säulenchromatographie (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) als oranger Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.27$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

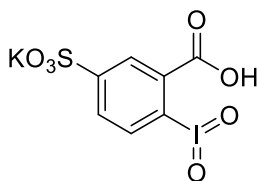
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.49 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 6H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 182.3, 158.1, 149.2, 145.6, 134.1, 131.1, 129.4, 128.6, 127.6, 120.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 258.5$ Hz), 118.6, 118.4, 44.5.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] -58.56.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[184]

Kalium-3-carboxy-4-iodylbenzensulfonat (IBX-SO₃K) (**26**)^[141]



398.16 g/mol

4-Ammonio-3-carboxybenzensulfonat (**24**) (10 g, 46 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Wasser (100 mL, 0.46M) gelöst und mit einer wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung (10M, 4.6 mL, 46 mmol, 1.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -10 °C gekühlt und tropfenweise konzentrierte Schwefelsäure (50 mL, 0.92 mol, 20 Äq.) hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde eine eiskalte wässrige Kaliumnitrit-Lösung (1.35M, 37.5 mL, 50.6 mmol, 1.1 Äq.) bei -10 °C langsam hinzugegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die Innentemperatur nicht über 5 °C stieg. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei -5 °C gerührt und anschließend portionsweise mit Harnstoff (5.53 g, 92.1 mmol, 2.0 Äq.) bei dieser Temperatur versetzt. Nach weiterem Rühren bei -5 °C wurde das Reaktionsgemisch in eine auf 0 °C gekühlte, wässrige Kaliumiodid-Lösung (2.3M, 30 mL, 69 mmol, 1.5 Äq.) langsam hinzugegeben, das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 16 Stunden gerührt. Daraufhin wurde ges. Na₂SO₃-Lösung_(aq) bis zur vollständigen Entfärbung hinzugegeben und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und mit eiskaltem Wasser und kaltem Aceton gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt (2.63 g, 7.18 mmol, 16%) konnte als beiger Feststoff erhalten werden und wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet.

Zu einer Lösung aus Kalium-3-carboxy-4-iodbenzensulfonat (**25**) (2.63 g, 7.18 mmol, 1.0 Äq.) in Wasser (33 mL, 0.22M) wurde Oxone[®] (6.62 g, 21.6 mmol, 3.0 Äq.) hinzugegeben und drei Stunden bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff mit eiskaltem Wasser und eiskaltem Aceton gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Das Produkt (1.38 g, 3.46 mmol, 48%) konnte als beiger Feststoff erhalten werden.

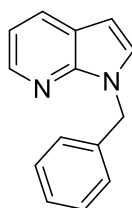
2. Synthesevorschriften

¹H-NMR (600 MHz, D₂O): δ [ppm] 8.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, D₂O): δ [ppm] 173.4, 148.4, 134.6, 133.1, 130.9, 129.5, 126.0.

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

1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**29**)



C₁₄H₁₂N₂

208.26 g/mol

Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 203 mg, 5.08 mmol, 1.2 Äq.) in abs. DMF (19 mL, 0.2M) wurde bei 0 °C 7-Azaindol (**27**) (500 mg, 4.23 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Benzylbromid (0.60 mL, 5.1 mmol, 1.2 Äq.) langsam bei 0 °C hinzugegeben und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine weitere Stunde gerührt. Nach beendeter Reaktion wurde dem Reaktionsgemisch eiskaltes Wasser hinzugegeben und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (751 mg, 3.61 mmol, 85%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 9:1) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (CH:EtOAc / 9:1 [UV]).

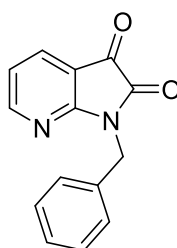
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 8.37 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.24 – 7.20 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.52 (s, 2H).

2. Synthesevorschriften

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 147.9, 143.2, 138.0, 128.9, 128.8, 128.0, 127.7, 127.6, 120.6, 116.0, 100.2, 47.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[191]

1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2,3-dion (**4w**)



$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$

238.25 g/mol

1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin (**29**) (0.10 g, 0.48 mmol, 1.0 Äq.) wurde in einem Gemisch aus DMSO/Wasser (2/1, 4.8 mL, 1.0M) gelöst. Anschließend wurden IBX- SO_3K (**26**) (574 mg, 1.44 mmol, 3.0 Äq.) und Natriumiodid (86 mg, 0.58 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 18 Stunden bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser (50 mL) gegeben und mit DCM (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (36 mg, 0.15 mmol, 31%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) als gelber Feststoff erhalten werden.

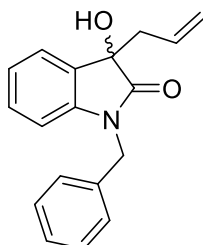
DC: $R_f = 0.35$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.46 (dd, $J = 5.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 7.4, 5.3$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 182.0, 163.7, 158.2, 156.0, 135.6, 133.0, 129.0, 128.9, 128.2, 119.8, 112.3, 42.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[192]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxyindolin-2-on (**6b**)



$C_{18}H_{17}NO_2$

279.33 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von *N*-Benzylisatin (**4b**) (0.15 g, 0.62 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzylindolin-2-on (87 mg, 0.31 mmol, 50%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von *N*-Benzylisatin (**4b**) (12 mg, 50 μ mol, 1.0 Äq.) und ((*2R,2'R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (3.0 mg, 7.5 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.5 mL), (*R*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzylindolin-2-on (11 mg, 39 μ mol, 79%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.33$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV, CAM]).

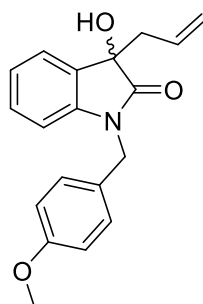
1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.43 – 7.37 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 5H), 7.20 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.70 (dt, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.63 (dddd, $J = 16.6, 10.0, 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.19 – 5.06 (m, 2H), 5.02 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 1H), 2.71 (ddt, $J = 12.3, 8.8, 1.2$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 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.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 93% *ee*
(Enantiomer 1 t_r = 15.515 min; Enantiomer 2 t_r = 21.329 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

3-Allyl-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)indolin-2-on (**6c**)



$C_{19}H_{19}NO_3$

309.36 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-(4-Methoxybenzyl)indolin-2,3-dion (**4f**) (106 mg, 398 μ mol, 1.0 Äq.) in DMF/ $CHCl_3$ (2/1, 0.44 mL, 0.1M), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)indolin-2-on (28 mg, 90 μ mol, 23%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-(4-Methoxybenzyl)indolin-2,3-dion (**4f**) (53 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((*2R,2'R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (1.0 mL), (*R*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-(4-methoxybenzyl)indolin-2-on (5.0 mg, 16 μ mol, 8%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.21 (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm] 7.39 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 7.05 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.85 – 6.81 (m, 2H), 6.72 (dt, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 5.62 (dddd, J = 17.1, 10.1, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 5.17 – 5.11 (m, 1H), 5.10 – 5.07 (m, 1H), 4.94 (d,

2. Synthesevorschriften

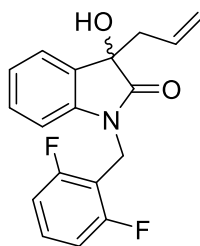
$J = 15.5$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.80 (ddt, $J = 13.3$, 6.2, 1.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.66 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ [ppm] 177.9, 159.3, 142.7, 130.7, 129.8, 129.7, 128.8, 127.7, 124.2, 123.1, 120.7, 114.3, 109.6, 76.0, 55.4, 43.5, 43.2.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 92% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 12.575$ min; Enantiomer 2 $t_r = 14.419$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[194]

3-Allyl-1-(2,6-difluorbenzyl)-3-hydroxyindolin-2-on (**6d**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_2$

315.31 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-(2,6-Difluorbenzyl)indolin-2,3-dion (**4g**) (0.10 g, 0.37 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-1-(2,6-difluorbenzyl)-3-hydroxyindolin-2-on (22 mg, 70 μmol , 19%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-(2,6-Difluorbenzyl)indolin-2,3-dion (**3b**) (12 mg, 42 μmol , 1.0 Äq.) und ((*2R,2'R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μmol , 50 mol%) in CHCl_3 (0.4 mL, 0.1M), 3-Allyl-1-(2,6-difluorbenzyl)-3-hydroxyindolin-2-on (13 mg, 41 μmol , 98%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.45$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

2. Synthesevorschriften

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.05 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (dt, *J* = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 5.70 (dddd, *J* = 16.8, 10.1, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 3H), 4.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.73 (ddt, *J* = 13.5, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 2.61 (ddt, *J* = 13.5, 8.2, 0.9 Hz, 1H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.2, 161.8 (dd, *J*_{C-F} = 250.3, 7.6 Hz), 142.2, 130.2 (d, *J*_{C-F} = 20.9 Hz), 130.2 (d, *J*_{C-F} = 67.3 Hz), 130.0 (d, *J*_{C-F} = 40.3 Hz), 124.3, 123.1, 120.6, 111.8 (d, *J*_{C-F} = 25.1 Hz), 111.8 (d, *J*_{C-F} = 12.8 Hz), 111.3 (t, *J*_{C-F} = 18.2 Hz), 108.9 (t, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 75.7, 43.2, 32.3 (t, *J*_{C-F} = 4.0 Hz).

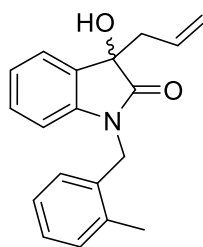
¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] -113.13.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3320, 3080, 2945, 2921, 2904, 2852, 1704, 1615, 1493, 1469, 1437, 1354, 1301, 1236, 1181, 1088, 1055, 1014, 990, 927, 828, 780, 758, 620, 547.

HRMS (ESI): [m/z] 338.0958 (berechnet für [C₁₈H₁₅F₂NNaO₂]: 338.0963 [M+Na]⁺).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 96:4, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 93% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 17.553 min; Enantiomer 2 *t_r* = 19.188 min).

3-Allyl-3-hydroxy-1-(2-methylbenzyl)indolin-2-on (**6e**)



C₁₉H₁₉NO₂

293.36 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-(2-Methylbenzyl)indolin-2,3-dion (**4h**) (0.10 g, 0.40 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-(2-methylbenzyl)indolin-2-on (22 mg, 70 μmol, 19%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

2. Synthesevorschriften

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-(2-Methylbenzyl)indolin-2,3-dion (**4h**) (11 mg, 42 μ mol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μ mol, 50 mol%) in CHCl_3 (0.4 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-(2-methylbenzyl)indolin-2-on (12 mg, 41 μ mol, 97%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.47$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

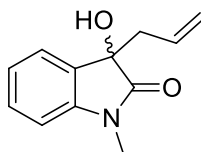
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.42 (ddd, $J = 7.4, 1.4, 0.6$ Hz, 1H), 7.22 – 7.15 (m, 3H), 7.11 – 7.05 (m, 2H), 7.05 – 7.01 (m, 1H), 6.60 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.72 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.88 – 2.77 (m, 2H), 2.70 (ddt, $J = 13.4, 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 177.9, 142.9, 135.7, 133.0, 130.7, 130.7, 129.9, 129.7, 127.7, 126.5, 126.3, 124.3, 123.2, 120.9, 109.8, 75.9, 43.3, 42.1, 19.4.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 96:4, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 91% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 13.327$ min; Enantiomer 2 $t_r = 17.809$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (**6a**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

203.24 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von *N*-Methylisatin (**4a**) (0.10 g, 0.62 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (109 mg, 0.54 mmol, 86%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 \rightarrow 6:4) als farbloser Feststoff erhalten werden.

2. Synthesevorschriften

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von *N*-Methylisatin (**4a**) (5.0 mg, 31 μ mol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (6.2 mg, 16 μ mol, 50 mol%) in CHCl₃ (0.3 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (6 mg, 29 μ mol, 95%) nach Säulenchromatographie (PE:EtOAc / 9:1 \rightarrow 6:4) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode C: *N*-Methylisatin (**4a**) (322 mg, 2.00 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (120 mg, 0.30 mmol, 15 mol%) und DIPEA (1.10 mL, 6.00 mmol, 3.0 Äq.) wurden in 1,1,2,2-Tetrachloroethan (20 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit Allyltrichlorsilan (0.74 mL, 5.00 mmol, 2.5 Äq.) versetzt, 30 Minuten bei 0 °C und 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung abgebrochen und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM:EtOAc / 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Das Produkt (340 mg, 1.65 mmol, 83%, Reinheit: 98.4%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.30$ (DCM:EtOAc / 8:2 [UV, CAM]).

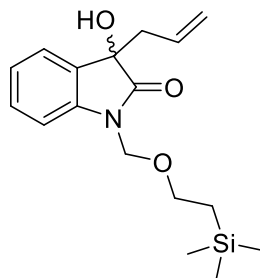
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.39 (ddd, $J = 7.3, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 7.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.65 (dddd, $J = 16.6, 10.1, 8.3, 6.4$ Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.77 – 2.71 (m, 1H), 2.60 (ddt, $J = 13.4, 8.3, 0.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 177.9, 143.4, 130.7, 129.9, 129.7, 124.2, 123.1, 120.4, 108.5, 76.0, 43.0, 26.3.

HPLC: (Chiracel OJ, Heptan:^{*i*}PrOH 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 95% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 12.662$ min; Enantiomer 2 $t_r = 15.425$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[193]

3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2-on (**6f**)



$C_{17}H_{25}NO_3Si$

319.47 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4i**) (0.10 g, 0.36 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2-on (81 mg, 0.25 mmol, 70%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4i**) (12 mg, 42 μ mol, 1.0 Äq.) und ((*2R,2'R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μ mol, 50 mol%) in $CHCl_3$ (0.4 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)indolin-2-on (10 mg, 30 μ mol, 74%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.34$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.40 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.56 (dddd, $J = 16.7, 10.2, 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.77 (ddt, $J = 13.4, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.65 (dd, $J = 13.4, 8.5$ Hz, 1H), 0.90 (ddd, $J = 10.1, 6.6, 2.6$ Hz, 2H), -0.04 (s, 9H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 178.4, 141.9, 130.5, 129.9, 129.4, 124.2, 123.6, 120.5, 110.1, 76.5, 69.8, 66.3, 43.1, 17.9, -1.3.

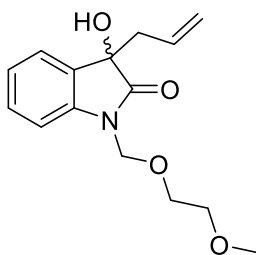
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3331, 3081, 2952, 2899, 2859, 1699, 1614, 1489, 1469, 1353, 1286, 1248, 1200, 1076, 1058, 1002, 923, 858, 831, 783, 755, 693, 641, 558.

2. Synthesevorschriften

HRMS (ESI): $[m/z]$ 342.1496 (berechnet für $[C_{17}H_{25}NNaO_3Si]$: 342.1496 $[M+Na]^+$).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:IPA 95:5, Flussrate 0.8 mL/min, 220 nm) 90% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 8.960 min; Enantiomer 2 t_r = 9.791 min).

3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-methoxyethoxy)methyl)indolin-2-on (**6g**)



$C_{15}H_{19}NO_4$

277.32 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-((2-Methoxyethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4d**) (0.10 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-methoxyethoxy)methyl)indolin-2-on (60 mg, 0.22 mmol, 51%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-((2-Methoxyethoxy)methyl)indolin-2,3-dion (**4d**) (10 mg, 42 μ mol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μ mol, 50 mol%) in $CHCl_3$ (0.4 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-((2-methoxyethoxy)methyl)indolin-2-on (8 mg, 29 μ mol, %) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.13 (PE:EtOAc / 7:3 [UV, CAM]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 5.55 (dddd, J = 17.1, 10.1, 8.5, 6.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 5.10 – 5.02 (m,

2. Synthesevorschriften

2H), 3.60 (td, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 2H), 3.46 (ddd, $J = 6.4, 3.2, 2.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.63 (ddt, $J = 13.3, 8.4, 0.9$ Hz, 1H).

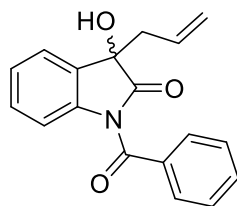
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.5, 141.7, 130.5, 129.9, 129.4, 124.3, 123.7, 120.5, 110.1, 76.4, 71.5, 70.5, 68.0, 59.0, 42.9.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3385, 3078, 2979, 2925, 2894, 2824, 1714, 1613, 1487, 1468, 1345, 1285, 1195, 1069, 922, 845, 753, 627, 552.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 300.1208 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4]$: 300.1206 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 96:4, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 90% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 25.593$ min; Enantiomer 2 $t_r = 27.718$ min).

3-Allyl-1-benzoyl-3-hydroxyindolin-2-on (**6h**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

293.32 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzoylindolin-2,3-dion (**4c**) (0.10 g, 0.40 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzoylindolin-2-on (65 mg, 0.22 mmol, 56%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzoylindolin-2,3-dion (**4c**) (11 mg, 42 μmol , 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μmol , 50 mol%) in CHCl_3 (0.4 mL, 0.1M), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzoylindolin-2-on (6 mg, 0.02 mmol, 49%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.27$ (PE:EtOAc / 7:3 [UV]).

2. Synthesevorschriften

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.83 (dt, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.41 (td, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 5.67 – 5.54 (m, 1H), 5.22 – 5.20 (m, 1H), 5.20 – 5.17 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.80 (ddt, *J* = 13.4, 6.0, 1.4 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 13.4, 9.0 Hz, 1H).

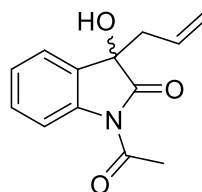
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.6, 169.1, 139.9, 134.0, 133.2, 130.3, 130.1, 129.5, 129.2, 128.3, 125.5, 124.2, 121.4, 115.4, 76.2, 43.8.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3441, 2957, 2921, 2851, 1786, 1660, 1606, 1467, 1345, 1288, 1151, 1107, 1068, 947, 857, 806, 786, 755, 722, 695, 671, 528.

HRMS (ESI): [m/z] 316.0942 (berechnet für [C₁₈H₁₅NNaO₃]: 316.0944 [M+Na]⁺).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 86% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 16.785 min; Enantiomer 2 *t_r* = 23.773 min).

1-Acetyl-3-allyl-3-hydroxyindolin-2-on (**6i**)



C₁₃H₁₃NO₃

231.25 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Acetylundolin-2,3-dion (0.10 g, 0.53 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-1-Acetyl-3-allyl-3-hydroxyindolin-2-on (80 mg, 0.35 mmol, 65%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Acetylundolin-2,3-dion (8 mg, 0.04 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (8.5 mg, 21 μmol, 50 mol%) in CHCl₃ (0.4 mL, 0.1M), 1-Acetyl-3-allyl-3-hydroxyindolin-2-on (6 mg, 0.03 mmol, 62%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.30$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

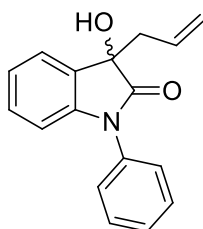
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.19 – 8.13 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.35 (td, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.23 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.49 (dddd, $J = 16.7, 10.3, 8.6, 6.1$ Hz, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 2H), 3.42 (s, 1H), 2.74 – 2.70 (m, 1H), 2.64 (ddt, $J = 13.3, 8.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.7, 170.8, 139.6, 130.2, 129.8, 128.9, 125.7, 123.8, 121.2, 116.8, 76.1, 43.8, 26.5.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 96:4, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 58% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 13.974$ min; Enantiomer 2 $t_r = 14.855$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-3-hydroxy-1-phenylindolin-2-on (**6k**)



$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

265.31 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Phenylindolin-2,3-dion (0.10 g, 0.43 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-phenylindolin-2-on (85 mg, 0.32 mmol, 74%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Phenylindolin-2,3-dion (44 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-phenylindolin-2-on (22 mg, 80 μmol , 42%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.35$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

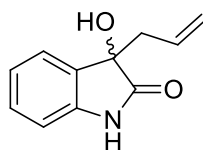
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.80 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 5.67 (dddd, $J = 17.2, 10.2, 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 2H), 2.84 (ddt, $J = 13.2, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.75 (ddt, $J = 13.2, 8.5, 0.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 177.3, 143.5, 134.2, 130.5, 129.8, 129.7, 129.4, 128.4, 126.6, 124.5, 123.6, 120.8, 109.8, 76.2, 43.6.

HPLC: (CHIRALCEL OD, Heptan:IPA 90:10, Flussrate 0.8 mL/min, 220 nm) 65% *ee* (Enantiomer 1: $R_t = 6.678$ min, Enantiomer 1: $R_t = 7.664$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-3-hydroxyindolin-2-on (**6l**)



$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$

189.21 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von Isatin (**23**) (82 mg, 0.56 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxyindolin-2-on (87 mg, 0.46 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

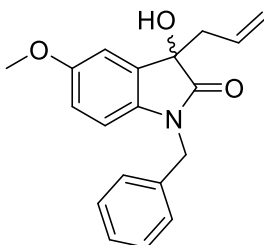
DC: $R_f = 0.13$ (CH:EtOAc / 1:1 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.36 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.71 – 5.62 (m, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 13.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.4, 8.3$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 180.2, 140.4, 130.4, 130.3, 129.8, 124.6, 123.2, 120.7, 110.5, 76.4, 43.0.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-methoxyindolin-2-on (**6m**)



309.37 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-methoxyindolin-2,3-dion (**4j**) (27 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-methoxyindolin-2-on (25 mg, 81 μmol , 81%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-methoxyindolin-2,3-dion (**4j**) (53 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-methoxyindolin-2-on (44 mg, 0.14 mmol, 71%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

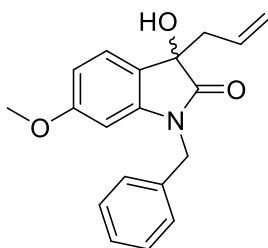
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.35 – 7.19 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.64 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 8.4, 6.2$ Hz, 1H), 5.21 – 5.06 (m, 2H), 4.99 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.80 (ddt, $J = 13.3, 6.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.69 (ddt, $J = 13.3, 8.5, 0.9$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.8, 156.5, 135.9, 135.7, 131.0, 130.6, 128.9, 127.8, 127.4, 120.7, 114.3, 111.4, 110.1, 76.4, 56.0, 44.1, 43.3.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 8:2, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 93% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 13.945 min; Enantiomer 2 t_r = 17.011 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-6-methoxyindolin-2-on (**6n**)



$C_{19}H_{19}NO_3$

309.37 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-6-methoxyindolin-2,3-dion (**4k**) (15 mg, 56 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-6-methoxyindolin-2-on (10 mg, 32 μ mol, 58%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-6-methoxyindolin-2,3-dion (**4k**) (53 mg, 0.20 mmol, 1.0 \ddot{A} q.) und ((2*R*,2'*R*)-1-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-6-methoxyindolin-2-on (43 mg, 0.14 mmol, 70%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.19 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.33 – 7.25 (m, 6H), 6.54 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.64 (dddd, J = 17.2, 10.2, 8.5, 6.2 Hz, 1H), 5.19 – 5.07 (m, 2H), 4.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.78 (ddt, J = 13.3, 6.2, 1.4 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.66 (ddt, J = 13.3, 8.5, 0.9 Hz, 1H).

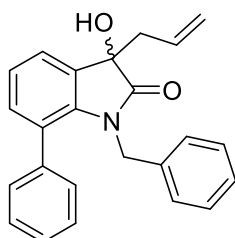
2. Synthesevorschriften

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177.6, 156.5, 135.9, 135.7, 131.0, 130.6, 128.9, 127.8, 127.4, 120.8, 114.4, 111.4, 110.2, 76.3, 56.0, 44.1, 43.3.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:Ethanol 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 81% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 13.939.626 min; Enantiomer 2 t_r = 25.570 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-7-phenylindolin-2-on (**6o**)



$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2$

355.44 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-phenylindolin-2,3-dion (**4l**) (9.0 mg, 29 μmol , 1.0 \AA q.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-phenylindolin-2-on (6.0 mg, 17 μmol , 59%) als rotes Harz erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-phenylindolin-2,3-dion (**4l**) (9.0 mg, 29 μmol , 1.0 \AA q.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (1.7 mg, 4.3 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.29 mL, 0.1M), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-phenylindolin-2-on (8 mg, 0.02 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.38 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.43 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (tt, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.09 (td, J = 7.4, 2.1 Hz, 2H), 7.07 – 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.54 – 6.47 (m, 2H), 5.78 (dddd, J = 16.7, 10.2, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 5.24

2. Synthesevorschriften

– 5.17 (m, 2H), 4.69 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.86 (ddt, $J = 13.3, 6.3, 1.4$ Hz, 1H), 2.79 – 2.72 (m, 1H).

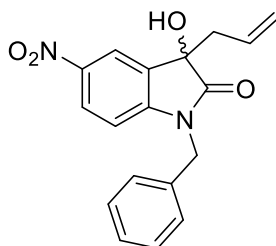
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 179.3, 139.1, 138.4, 135.8, 133.3, 131.0, 130.7, 130.0, 129.9, 128.2, 127.6, 126.9, 126.6, 126.1, 123.3, 122.8, 120.9, 75.1, 45.2, 43.5.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3326, 3031, 2956, 2919, 2850, 1704, 1603, 1497, 1439, 1359, 1257, 1164, 1083, 987, 919, 793, 749, 698, 566, 537.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 378.1465 (berechnet für $[\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2]$: 378.1464 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

HPLC: (CHIRACEL OD, Heptan:IPA 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 91% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 7.686$ min, Enantiomer 2 $t_r = 12.572$ min).

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-nitroindolin-2-on (**6p**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$

324.34 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-nitroindolin-2,3-dion (**4m**) (28 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-methoxyindolin-2-on (30 mg, 93 μmol , 93%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.20$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

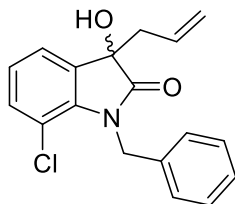
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.36 – 7.22 (m, 5H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.60 (dddd, $J = 17.1, 10.1, 8.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 2H), 5.03 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 2.91 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 1H).

2. Synthesevorschriften

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.3, 148.1, 143.9, 134.4, 130.8, 129.5, 129.2, 128.3, 127.4, 126.7, 121.8, 120.3, 109.3, 75.7, 44.4, 42.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-7-chlorindolin-2-on (**6r**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$

313.78 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-chlorindolin-2,3-dion (**4o**) (54 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-chlorindolin-2-on (43 mg, 0.14 mmol, 69%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-chlorindolin-2,3-dion (**4o**) (54 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-chlorindolin-2-on (41 mg, 0.13 mmol, 66%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.29$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.35 – 7.16 (m, 7H), 7.02 (dd, $J = 8.2, 7.3$ Hz, 1H), 5.60 (dddd, $J = 16.9, 10.4, 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 2.78 (ddt, $J = 13.3, 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.70 (ddt, $J = 13.3, 8.5, 0.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.8, 138.7, 137.2, 132.8, 132.3, 130.2, 128.7, 127.3, 126.7, 124.2, 122.9, 121.1, 115.9, 75.4, 45.1, 43.4.

2. Synthesevorschriften

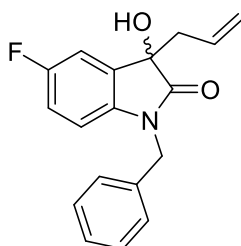
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3347, 3025, 2971, 2925, 2904, 2851, 1698, 1612, 1498, 1454, 1354, 1285, 1172, 1128, 995, 930, 792, 763, 729, 695, 673, 562, 520.

LRMS (ESI): [m/z] 314.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): [m/z] 336.0762 (berechnet für [C₁₈H₁₆ClNNaO₂]: 336.0762 [M+Na]⁺).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 95% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 9.189. min; Enantiomer 2 *t_r* = 11.765 min).

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-fluorindolin-2-on (**6s**)



C₁₈H₁₆FNO₂

297.33 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-fluorindolin-2,3-dion (**4t**) (26 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-fluorindolin-2-on (27 mg, 91 μ mol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-fluorindolin-2,3-dion (**4t**) (33 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (7.8 mg, 19 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (1.3 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-fluorindolin-2-on (30 mg, 0.10 mmol, 78%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: *R_f* = 0.25 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

2. Synthesevorschriften

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.41 – 7.26 (m, 5H), 7.17 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 1H), 6.97 – 6.85 (m, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 5.65 (dddd, *J* = 17.2, 10.1, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.83 (ddt, *J* = 13.3, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 2.71 (ddt, *J* = 13.4, 8.5, 0.9 Hz, 1H).

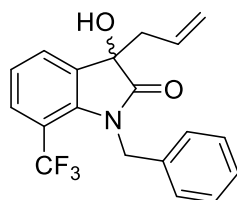
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.9, 159.6 (d, *J*_{C-F} = 242.2 Hz), 138.4 (d, *J*_{C-F} = 2.3 Hz), 135.2, 131.5 (d, *J*_{C-F} = 7.9 Hz), 130.2, 129.0, 128.0, 127.4, 121.1, 116.0 (d, *J*_{C-F} = 23.5 Hz), 112.5 (d, *J*_{C-F} = 24.9 Hz), 110.3 (d, *J*_{C-F} = 8.0 Hz), 76.3 (d, *J*_{C-F} = 1.8 Hz), 44.2, 43.2.

¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] -119.6.

HPLC (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 93% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 10.373 min; Enantiomer 2 *t_r* = 17.429 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-7-(trifluormethyl)indolin-2-on (**6t**)



C₁₉H₁₆F₃NO₂

347.34 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2,3-dion (**4u**) (31 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2-on (32 mg, 92 μmol, 92%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2,3-dion (**4u**) (61 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**)

2. Synthesevorschriften

(12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-(trifluormethyl)indolin-2-on (48 mg, 0.14 mmol, 69%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.22$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.61 (ddd, $J = 12.2, 7.8, 1.3$ Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 5.61 (dddd, $J = 16.7, 10.5, 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.15 – 5.08 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 2.79 (ddt, $J = 13.4, 6.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.69 (ddt, $J = 13.4, 8.4, 0.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 179.7, 140.9 (d, $J = 1.7$ Hz), 136.0, 132.8, 129.9, 128.5, 128.1, 127.9 (q, $J = 6.3$ Hz), 127.1, 125.9, 123.4 (d, $J = 272.0$ Hz), 122.9, 121.3, 113.5 (q, $J = 33.0$ Hz), 74.0, 45.8 (d, $J = 5.0$ Hz), 43.4.

$^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] -54.95.

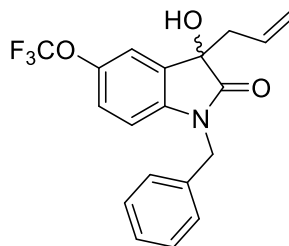
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3370, 3084, 2959, 2923, 2852, 1710, 1598, 1451, 1351, 1327, 1169, 1116, 1077, 1009, 934, 870, 813, 751, 727, 710, 693, 662, 599, 507.

LRMS (ESI): [m/z] 348.1 [M+H]⁺.

HRMS (ESI): [m/z] 370.1028 (berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NNaO}_2]$: 370.1025 [M+Na]⁺).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 94% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 7.620$ min; Enantiomer 2 $t_r = 8.772$ min).

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-(trifluormethoxy)indolin-2-on (**6u**)



$C_{19}H_{16}F_3NO_3$

363.34 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2,3-dion (**4v**) (32 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2-on (34 mg, 94 μ mol, 94%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2,3-dion (**4v**) (64 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-(trifluormethoxy)indolin-2-on (46 mg, 0.13 mmol, 63%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.20$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.37 – 7.24 (m, 6H), 7.06 (ddd, $J = 8.5, 2.4, 1.0$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.63 (dddd, $J = 16.8, 10.3, 8.5, 6.3$ Hz, 1H), 5.18 – 5.06 (m, 2H), 5.01 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 2.82 (ddt, $J = 13.3, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 1H).

^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 178.1, 145.2 (q, $J_{C-F} = 2.0$ Hz), 141.1, 135.0, 131.4, 130.0, 129.0, 128.1, 127.4, 122.7, 121.3, 120.6 (q, $J_{C-F} = 256.9$ Hz), 118.4, 110.2, 76.2, 44.2, 43.1.

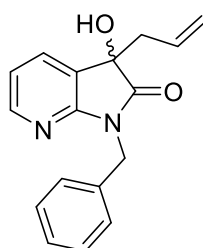
^{19}F -NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] -58.35.

2. Synthesevorschriften

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 85% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 7.668 min; Enantiomer 2 t_r = 9.194 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[185]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (**6v**)



$C_{17}H_{16}N_2O_2$

280.33 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2,3-dion (**4w**) (10 mg, 42 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.), (*rac*)-3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (8.8 mg, 31 μ mol, 75%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2,3-dion (**4w**) (10 mg, 42 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (2.5 mg, 6.3 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.42 mL), 3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-1,3-dihydro-2*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridin-2-on (8.2 mg, 29 μ mol, 70%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.26 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.60 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3, 5.3 Hz, 1H), 5.64 (dddd, J = 16.7, 10.2, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 2H), 2.85 (s, 1H), 2.76 (ddt, J = 13.5, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 2.58 (ddt, J = 13.5, 8.4, 0.9 Hz, 1H).

2. Synthesevorschriften

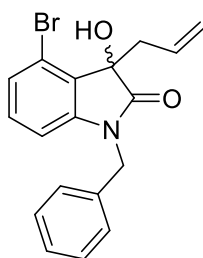
$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 177.4, 156.5, 148.7, 145.0, 136.4, 131.9, 130.0, 128.7, 127.8, 124.1, 121.3, 118.7, 75.5, 42.8.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3378, 2980, 2971, 2925, 1716, 1598, 1451, 1364, 1204, 1174, 1080, 987, 925, 780, 699, 629, 559.

HRMS (ESI): [m/z] 281.1284 (berechnet für $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2]$: 281.1285 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 86% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 9.747 min; Enantiomer 2 t_r = 10.723 min).

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-4-bromindolin-2-on (**6w**)



$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$

358.24 g/mol

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-4-bromindolin-2,3-dion (**4p**) (63 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-4-bromindolin-2-on (3 mg, 8 μmol , 4%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

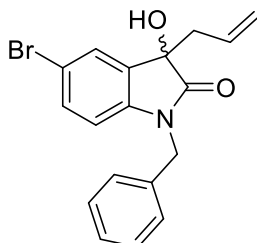
DC: R_f = 0.29 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.17 (m, 4H), 7.02 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 5.31 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 5.20 – 5.10 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.77 (ddt, J = 13.3, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 2.68 (ddt, J = 13.3, 8.3, 0.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.5, 138.8, 137.3, 132.7, 132.4, 130.1, 128.7, 127.4, 126.7, 124.2, 122.9, 121.2, 116.0, 75.3, 45.1, 43.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-5-bromindolin-2-on (**6x**)



$C_{18}H_{16}BrNO_2$

358.24 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-bromindolin-2,3-dion (**4q**) (10 mg, 32 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-bromindolin-2-on (10 mg, 28 μ mol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-5-bromindolin-2,3-dion (**4q**) (61 mg, 0.20 mmol, 1.0 \ddot{A} q.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-5-bromindolin-2-on (56 mg, 0.17 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.21$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

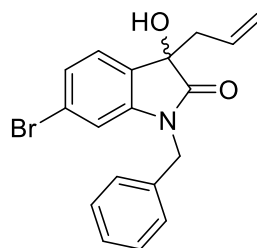
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.29 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.64 (dddd, $J = 16.7, 10.1, 8.5, 6.2$ Hz, 1H), 5.22 – 5.11 (m, 2H), 4.98 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.78 (ddt, $J = 13.4, 6.3, 1.3$ Hz, 1H), 2.71 – 2.65 (m, 1H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 177.3, 141.6, 135.1, 132.6, 131.7, 130.1, 129.0, 128.0, 127.6, 127.4, 121.3, 116.0, 111.1, 75.9, 44.1, 43.2.

HPLC: (CHIRACEL OJ, Heptan:IPA 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 93% *ee*
(Enantiomer 1 t_r = 10.991 min; Enantiomer 2 t_r = 16.918 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-6-bromindolin-2-on (**6y**)



$C_{18}H_{16}BrNO_2$

358.24 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-6-bromindolin-2,3-dion (**4r**) (29 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-6-bromindolin-2-on (30 mg, 89 μ mol, 89%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-6-bromindolin-2,3-dion (**4r**) (59 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((*2R,2'R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μ mol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-6-bromindolin-2-on (56 mg, 0.17 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: R_f = 0.23 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.37 – 7.26 (m, 4H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.62 (dddd, J = 17.2, 10.1, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.98 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.78 (ddt, J = 13.3, 6.3, 1.3 Hz, 1H), 2.65 (ddt, J = 13.3, 8.5, 0.9 Hz, 1H).

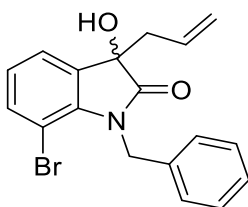
2. Synthesevorschriften

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.7, 144.0, 135.0, 130.2, 129.1, 128.6, 128.1, 127.4, 126.1, 125.6, 123.5, 121.2, 113.0, 75.7, 44.1, 43.1.

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 9:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 91% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 9.906 min; Enantiomer 2 *t_r* = 20.511 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

3-Allyl-1-benzyl-3-hydroxy-7-bromindolin-2-on (**6z**)



C₁₈H₁₆BrNO₂

358.24 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-bromindolin-2,3-dion (**4s**) (32 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-bromindolin-2-on (35 mg, 98 µmol, 98%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 1-Benzyl-7-bromindolin-2,3-dion (**4s**) (20 mg, 63 µmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (3.8 mg, 9.5 µmol, 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (0.63 mL), 3-Allyl-3-hydroxy-1-benzyl-7-bromindolin-2-on (20 mg, 56 µmol, 88%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: *R_f* = 0.25 (CH:EtOAc / 7:3 [UV, CAM]).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 6.96 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 5.63 (dddd, *J* = 17.5, 9.7, 8.4, 6.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 5.17 – 5.13 (m, 1H), 5.13 – 5.10 (m, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.77 (ddt, *J* = 13.3, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 2.68 (ddt, *J* = 13.3, 8.4, 0.9 Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 178.7, 140.3, 137.2, 135.7, 133.1, 130.1, 128.7, 127.3, 126.5, 124.6, 123.5, 121.3, 103.0, 75.2, 44.7, 43.5.

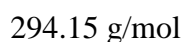
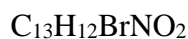
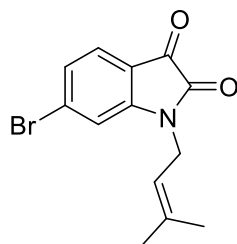
HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 94% *ee* (Enantiomer 1 t_r = 15.554 min; Enantiomer 2 t_r = 19.539 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[195]

2.4. Totalsynthesen von (-)-Flustraminol B und Chimonamidin

(-)-Flustraminol B

6-Brom-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2,3-dion (**32**)^[196]



Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60% in Mineralöl, 195 mg, 4.87 mmol, 1.1 Äq.) in abs. DMF (20 mL, 0.2M) wurde 6-Bromisatin (**33**) (1.00 g, 4.42 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und 20 Minuten gerührt. Anschließend wurde 1-Brom-3-methylbut-2-en (613 μL , 5.31 mmol, 1.2 Äq.) langsam hinzugegeben und eine Stunde bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (1.20 g, 4.08 mmol, 92%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 8:2) als oranger Feststoff erhalten werden.

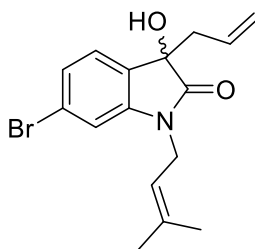
DC: $R_f = 0.38$ (CH:EtOAc / 8:2 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.15 (tt, $J = 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 182.5, 157.7, 151.8, 139.0, 133.5, 126.9, 126.3, 116.5, 116.5, 114.4, 38.5, 25.8, 18.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[196]

3-Allyl-6-brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**31**)



$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$

336.23 g/mol

Methode A: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 3 konnte, ausgehend von 6-Brom-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2,3-dion (**32**) (300 mg, 1.02 mmol, 1.0 Äq.), (*rac*)-3-Allyl-6-brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (0.33 g, 0.98 mmol, 96%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 6-Brom-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2,3-dion (**32**) (59 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), (*R*)-3-Allyl-6-brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (56 mg, 0.17 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

2. Synthesevorschriften

Methode C: Im Folgenden sollte die Reaktion in einem 1.4 mmol Maßstab durchgeführt werden. Dazu wurde die Reaktion wie folgt siebenmal im 0.2 mmol Maßstab (0.2 mmol Isatin **32** x 7 = 1.4 mmol Isatin) angesetzt:

6-Brom-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2,3-dion (**32**) (59 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 µmol, 15 mol%) und DIPEA (0.10 mL, 0.60 mmol, 3.0 Äq.) wurden in 1,1,2,2-Tetrachloroethan (2.0 mL) gelöst und mit Allyltrichlorsilan (74 µL, 0.50 mmol, 2.5 Äq.) versetzt und 96 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) die Reaktion abgebrochen und alle sieben Ansätze zusammen mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) gereinigt. (*R*)-3-Allyl-6-brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (445 mg, 1.32 mmol, 95%) konnte als beiger Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.24$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$[\alpha]_D^{20} = +15.8^\circ$ ($c = 1.03$, CHCl₃).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.92 (dd, $J = 1.5, 0.6$ Hz, 1H), 5.74 – 5.46 (m, 1H), 5.17 – 4.99 (m, 3H), 4.38 – 4.23 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 2.71 (ddt, $J = 13.4, 6.5, 1.2$ Hz, 1H), 2.57 (ddt, $J = 13.4, 8.4, 1.0$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.2, 144.1, 137.7, 130.3, 128.8, 125.7, 125.5, 123.4, 120.8, 117.6, 112.8, 75.7, 43.1, 38.4, 25.8, 18.3.

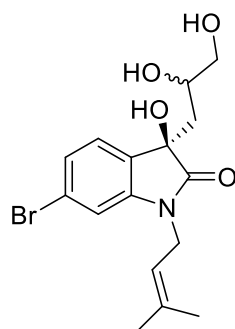
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3396, 2980, 2930, 2914, 1710, 1607, 1486, 1431, 1375, 1171, 1060, 991, 922, 814, 589, 515.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 358.0401 (berechnet für [C₁₆H₁₈BrNNaO₂]: 358.0413 [M+Na]⁺).

HPLC: (CHIRALPAK IA, Heptan:EtOH 98.5:1.5, Flussrate 0.8 mL/min, 220 nm) 93% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 33.920$ min; Enantiomer 2 $t_r = 37.241$ min).

2. Synthesevorschriften

(*R*)-6-Brom-3-(2,3-dihydroxypropyl)-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on
(35)



$C_{16}H_{20}BrNO_4$

370.24 g/mol

DC: $R_f = 0.16$ (EtOAc [UV, $KMnO_4$]).

$[\alpha]^{20}_D = +10.6^\circ$ ($c = 0.32$, $CHCl_3$).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.00 – 6.85 (m, 1H), 5.12 (tdd, $J = 6.7, 3.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.40 – 4.13 (m, 2H), 3.61 (dt, $J = 11.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.56 – 3.40 (m, 4H), 2.28 (dd, $J = 14.8, 10.4$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 14.8, 10.0$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.74 (t, $J = 1.2$ Hz, 3H).

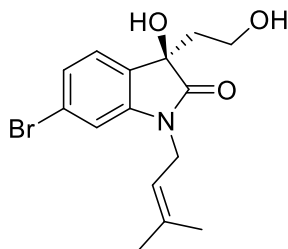
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 178.1, 143.6, 137.8, 130.1, 126.1, 125.2, 123.3, 117.5, 112.9, 75.6, 68.7, 66.9, 39.7, 38.5, 25.8, 18.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3348, 2967, 2917, 2859, 1704, 1604, 1485, 1428, 1374, 1334, 1170, 1058, 979, 909, 842, 813, 728, 587, 513.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 392.0463 (berechnet für $[C_{16}H_{20}BrNNaO_4]$: 392.0468 $[M+Na]^+$).

2. Synthesevorschriften

(*R*)-6-Brom-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**37**)



340.22 g/mol

(*R*)-6-Brom-3-(2,3-dihydroxypropyl)-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**35**) (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) wurde in THF/Wasser (1/1, 2.0 mL, 0.13M) gelöst und mit Natriumperodat (238 mg, 1.10 mmol, 4.0 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Wasser und EtOAc hinzugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion verwendet.

DC: $R_f = 0.35$ (CH:EtOAc / 1:1 [UV, CAM]).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN): δ [ppm] 9.71 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.19 (ddt, $J = 8.1, 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.27 – 4.22 (m, 2H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CD₃CN): δ [ppm] 200.6, 176.6, 145.5, 138.4, 130.4, 126.4, 126.2, 123.8, 118.7, 113.4, 73.9, 51.0, 38.8, 25.7, 18.3.

HRMS (ESI): [m/z] 360.0216 (berechnet für [C₁₅H₁₆BrNNaO₃]: 360.0206 [M+Na]⁺).

Das Rohprodukt wurde unter Stickstoffatmosphäre in Methanol (0.92 mL, 0.3M) gelöst und mit Natriumborhydrid (10 mg, 0.28 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C versetzt. Es wurde

2. Synthesevorschriften

zehn Minuten bei dieser Temperatur und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung_(aq) abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 3:7) konnte das Produkt (82 mg, 0.24 mmol, 88%) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_f = 0.30$ (CH:EtOAc / 3:7 [UV, CAM]).

$[\alpha]_D^{20} = +8.5^\circ$ ($c = 0.35$, CHCl_3).

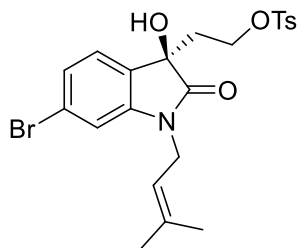
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.29 – 7.21 (m, 3H), 6.96 – 6.92 (m, 1H), 5.13 (tdt, $J = 6.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 4.35 – 4.16 (m, 2H), 4.00 (ddd, $J = 11.4, 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 3.92 (ddd, $J = 11.3, 5.9, 4.7$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 14.8, 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 14.8, 5.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.74 (q, $J = 1.3$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 177.7, 143.7, 137.9, 129.8, 126.0, 125.3, 123.5, 117.4, 112.9, 76.0, 58.7, 39.2, 38.4, 25.8, 18.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3349, 2969, 2928, 1858, 1711, 1606, 1485, 1430, 1375, 1335, 1215, 1172, 1118, 1060, 843, 815, 588, 515.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 362.0365 (berechnet für $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNNaO}_3]$: 362.0362 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).

(*R*)-2-(6-Brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxindolin-3-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonat (**38**)



$C_{22}H_{24}BrNO_5S$

494.40 g/mol

(*R*)-6-Brom-3-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**37**) (47 mg, 0.14 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (2.3 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Tosylchlorid (53 mg, 0.28 mmol, 2.0 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde Salzsäure_(aq) (1M, 1.5 mL) dem Reaktionsgemisch zugeführt und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Na₂CO₃-Lösung_(aq), ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (55 mg, 0.11 mmol, 81%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 8:2 → 6:4) als gelbliches Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.38$ (CH:EtOAc / 6:4 [UV, KMnO₄]).

$[\alpha]^{20}_D = +7.9^\circ$ (c = 0.71, CHCl₃).

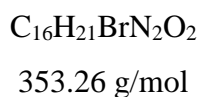
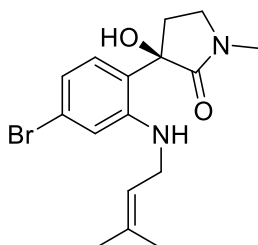
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.73 – 7.59 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 7.20 – 7.11 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.11 (ddq, $J = 8.1, 5.3, 1.4$ Hz, 1H), 4.26 – 4.15 (m, 2H), 4.15 – 4.03 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (ddd, $J = 14.3, 7.5, 6.7$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 14.3, 5.9$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 176.5, 145.1, 144.1, 138.0, 132.8, 130.0, 128.0, 127.9, 126.0, 125.5, 123.9, 117.3, 113.1, 74.4, 65.4, 38.5, 37.1, 25.7, 21.8, 18.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3399, 3065, 2968, 2926, 2858, 1712, 1606, 1486, 1431, 1360, 1175, 1095, 1060, 1019, 977, 923, 814, 774, 663, 553.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 516.0461 (berechnet für $[C_{22}H_{24}BrNNaO_5S]$: 516.0451 $[M+Na]^+$).

(*R*)-6-Brom-3-hydroxy-3-(2-(methylamino)ethyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**39**)



(*R*)-2-(6-Brom-3-hydroxy-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2-oxoindolin-3-yl)ethyl-4-methylbenzenesulfonat (**38**) (62 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äq.) und Methylamin (33% in Ethanol, 5 mL) wurden vier Stunden bei 75 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 6:4 → 1:1) gereinigt. Das Produkt (34 mg, 96 μ mol, 77%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.33$ (CH:EtOAc / 4:6 [UV, Ninhydrin]).

$[\alpha]^{20}_D = -47.0^\circ$ ($c = 0.2$, $CHCl_3$).

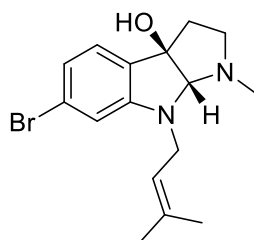
1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.32 (tdd, $J = 6.7, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.32 (ddd, $J = 10.2, 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 3.18 (td, $J = 9.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.64 (ddd, $J = 12.9, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 12.9, 9.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.73 – 1.68 (m, 3H).

^{13}C -NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 174.7, 127.0 (2C), 123.5 (2C), 120.76, 120.74, 116.2, 110.0, 79.6, 45.9, 33.3, 30.4, 25.8, 18.2.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3373, 3306, 2967, 2929, 2876, 1687, 1593, 1572, 1509, 1400, 1414, 1301, 1265, 1131, 1085, 1066, 1039, 915, 829, 721, 631.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 353.0861 (berechnet für $[C_{16}H_{22}BrN_2O_2]$: 353.0859 $[M+H]^+$).

(*R*)-6-Brom-1-methyl-8-(3-methylbut-2-en-1-yl)-2,3,8,8a-tetrahydropyrrolo[2,3-*b*]indol-3a(1*H*)-ol ((-)-Flustraminol B) (**30**)



$C_{16}H_{21}BrN_2O$

337.26 g/mol

(*R*)-6-Brom-3-hydroxy-3-(2-(methylamino)ethyl)-1-(3-methylbut-2-en-1-yl)indolin-2-on (**39**) (10 mg, 28 μ mol, 1.0 \ddot{A} q.) wurde in THF (1.4 mL, 0.02M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Lithiumaluminiumhydrid (3.2 mg, 85 μ mol, 3.0 \ddot{A} q.) hinzugegeben, drei Stunden bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und langsam mit ges. Kalium-Natrium-Tartrat-Lösung_(aq) versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Benzol:Aceton / 8:2 \rightarrow 4:6) gereinigt. Das Produkt (4.8 mg, 14 μ mol, 50%) konnte als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.13$ (Benzol:Aceton / 7:3 [UV, Ninhydrin]).

$[\alpha]^{20}_D = -74.6^\circ$ ($c = 0.5$, MeOH).

1H -NMR (600 MHz, Benzol- d_6): δ [ppm] 6.85 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (ddt, $J = 7.1, 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.58 (dd, $J = 16.1, 7.5$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 16.2, 5.5$ Hz, 1H), 2.57 (ddd, $J = 9.5, 6.8, 3.7$ Hz,

1H), 2.46 (td, $J = 9.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (ddd, $J = 12.3, 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 12.3, 5.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): [ppm] δ 152.5, 135.7, 131.5, 124.7, 123.9, 121.0, 120.0, 111.5, 95.8, 88.1, 53.3, 46.6, 40.2, 38.9, 25.8, 18.3.

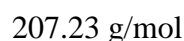
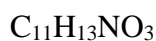
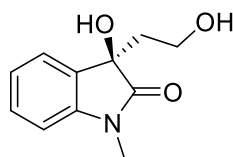
IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3334, 2956, 2924, 2854, 1670, 1608, 1487, 1465, 1259, 1158, 1098, 1027, 798, 743.

HRMS (ESI): [m/z] 337.0910 (berechnet für $[\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}]$: 337.0910 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[143,148]

Chimonamidin

(*R*)-3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-methylindolin-2-on (**41**)



(*R*)-3-Allyl-3-hydroxy-1-methylindolin-2-on (**6a**) (0.12 g, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) und Triethylamin (79 μL , 0.57 mmol, 1.0 Äq.) wurden in Methanol/DCM (1/5, 8.5 mL, 0.06M) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Ozon durch die Lösung geleitet bis eine Blaufärbung zu erkennen war (zehn Minuten). Das überschüssige Ozon wurde daraufhin durch das Durchleiten von Sauerstoff entfernt bis keine Blaufärbung erkennbar war (drei Minuten). Daraufhin wurde Dimethylsulfid (0.33 mL, 4.4 mmol, 7.8 Äq.) hinzugegeben und 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Nach Entfernen des Kühlbads wurde für eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine 1%-ige NaHCO_3 -Lösung_(aq) (1.4 mL) hinzugegeben und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden zweimal mit ges. NaCl -Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

DC: $R_f = 0.20$ (CH:EtOAc / 3:7 [UV, CAM]).

Das Rohprodukt wurde in Methanol (1.9 mL, 0.3M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Natriumborhydrid (22 mg, 0.57 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und zehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde für 30 Minuten weitergerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser abgebrochen. Daraufhin wurde mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (78 mg, 0.38 mmol, 66%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 1:1 → EtOAc) als gelbes Öl erhalten werden.

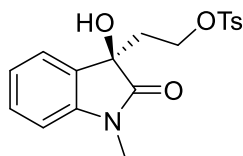
DC: $R_f = 0.28$ (EtOAc [UV, CAM]).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.41 (ddd, $J = 7.3, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.12 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.27 (dddd, $J = 13.3, 7.8, 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 14.8, 6.0, 4.3$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 178.4, 143.0, 130.8, 130.0, 124.0, 123.5, 108.7, 76.2, 58.8, 39.3, 26.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

(*R*)-2-(3-Hydroxy-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat (**42**)



C₁₈H₁₉NO₅S

361.41 g/mol

(*R*)-3-Hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-1-methylindolin-2-on (**41**) (22 mg, 0.11 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Pyridin (1.7 mL, 0.06M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend

2. Synthesevorschriften

wurde Tosylchlorid (51 mg, 0.27 mmol, 2.5 Äq.) hinzugegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde Salzsäure_(aq) (1M, 0.5 mL) hinzugegeben und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. Na₂CO₃-Lösung_(aq) und ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (33 mg, 91 µmol, 86%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 3:7) als gelbes Öl erhalten werden.

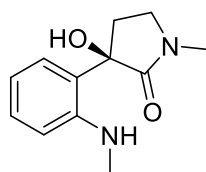
DC: $R_f = 0.36$ (CH:EtOAc / 3:7 [UV, KMnO₄]).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.35 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.33 – 7.30 (m, 3H), 7.09 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 7.5, 6.0, 2.3$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 2.25 (ddd, $J = 14.3, 6.3, 5.6$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 177.1, 145.0, 143.5, 133.0, 130.4, 130.0, 128.9, 128.1, 124.1, 123.4, 109.0, 74.7, 65.7, 37.2, 26.4, 21.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[120]

(*R*)-3-Hydroxy-1-methyl-3-(2-(methylamino)phenyl)pyrrolidin-2-on (Chimonamidin)
(40)



C₁₂H₁₆N₂O₂

220.27 g/mol

(*R*)-2-(3-Hydroxy-1-methyl-2-oxindolin-3-yl)ethyl-4-methylbenzensulfonat (42)
(33 mg, 91 µmol, 1.0 Äq.) wurde mit Methylamin (33% in Ethanol, 3.5 mL) versetzt und 20 Stunden bei 75 °C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH:EtOAc /

2. Synthesevorschriften

3:7 → EtOAc) gereinigt. Das Produkt (6.0 mg, 27 μmol, 30%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.18$ (CH:EtOAc / 4:6 [UV, Ninhydrin]).

$[\alpha]^{20}_D = -158.3^\circ$ ($c = 0.3$, EtOH); Lit.: -12.6° ($c = 0.06$ in Ethanol).^[159]

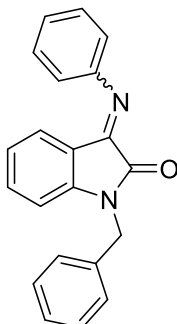
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.22 (ddd, $J = 8.1, 7.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.65 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 3.31 (ddd, $J = 10.2, 8.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.23 (td, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.72 (ddd, $J = 12.8, 6.2, 1.5$ Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 175.4, 148.5, 129.6, 125.6, 124.8, 116.8, 111.9, 79.9, 45.9, 33.3, 30.4, 30.3.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3390, 3249, 2982, 2918, 2884, 2814, 1670, 1604, 1584, 1516, 1404, 1313, 1264, 1083, 1034, 918, 758, 714, 629.

HRMS (ESI): $[m/z]$ 221.1288 (berechnet für [C₁₂H₁₇N₂O₂]: 221.1285 [M+H]⁺).

Die analytischen Daten stimmen mit Literatur überein.^[120]

2.5. Allylierung, Crotylierung und Reduktion weiterer Substrate1-Benzyl-3-(phenylimino)indolin-2-on (**43b**)^[197] $C_{21}H_{16}N_2O$

312.37 g/mol

N-Benzylisatin (**4b**) (237 mg, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) wurde in Ethanol (3.3 mL, 0.3M) gelöst und mit Anilin (0.14 mL, 1.5 mmol, 1.5 Äq.) und zwei Tropfen Essigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden unter Rückfluss gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gekühlt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert, mit einem Gemisch aus Ethanol/Hexan (9/1) gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Das Produkt (0.19 g, 0.62 mmol, 62%) konnte als gelber Feststoff erhalten werden.

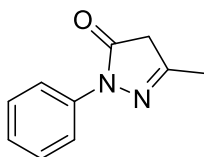
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.77 – 6.68 (m, 2H), 6.66 – 6.61 (m, 1H), 5.02 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 163.5, 154.3, 150.5, 147.3, 135.3, 134.1, 129.5, 129.0, 128.0, 127.6, 126.3, 125.4, 122.8, 117.9, 116.0, 110.4, 44.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[198]

2. Synthesevorschriften

5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-on (**46**)^[164]



C₁₀H₁₀N₂O

174.20 g/mol

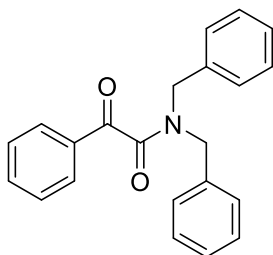
Methylacetoacetat (**45**) (3.00 mL, 27.8 mmol, 1.0 Äq.) und Phenylhydrazin (2.97 mL, 29.2 mmol, 1.05 Äq.) wurden 16 Stunden bei 100 °C gerührt und anschließend mit einem Gemisch aus Ethanol/Wasser (1/1, 9 mL) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol (20 mL) umkristallisiert. Das Produkt (1.55 g, 8.87 mmol, 32%) konnte in Form von braunen Kristallen erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.88 – 7.83 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 9.0, 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.17 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 2H), 2.20 – 2.15 (m, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.7, 156.4, 138.2, 128.9, 125.1, 119.0, 43.2, 17.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[164]

N,N-Dibenzyl-2-oxo-2-phenylacetamid (**48a**)^[165]



$C_{22}H_{19}NO_2$

329-40 g/mol

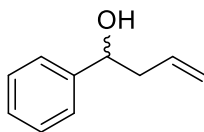
Acetophenon (**47**) (0.24 mL, 2.0 mmol, 1.0 Äq.), Dibenzylamin (1.6 mL, 8.0 mmol, 4.0 Äq.), Iod (0.26 g, 1.0 mmol, 0.5 Äq.) und TBHP (70% in Wasser, 1.9 mL, 12 mmol, 6.0 Äq.) wurden in *i*PrOH (8.0 mL, 0.25M) gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von ges. $Na_2S_2O_3$ -Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 100:0 → 9:1) gereinigt. Das Produkt (0.20 g, 0.61 mmol, 30%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.21$ (CH:EtOAc / 8:2 [UV]).

¹H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 8.03 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 6H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.31 (s, 2H).

¹³C-NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] 191.3, 167.5, 135.9, 134.8, 134.7, 133.4, 129.7, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.9, 50.1, 46.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]

1-Phenylbut-3-en-1-ol (**51a**)

148.20 g/mol

Methode A: In einem ausgeheizten Kolben wurde Benzaldehyd (**50a**) (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL, 0.1M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Allylmagnesiumchlorid (2M in THF, 0.50 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (0.12 g, 0.83 mmol, 83%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 8:2) als farbloses Öl erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von Benzaldehyd (**50a**) (20 μL , 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 1-Phenylbut-3-en-1-ol (5.0 mg, 34 μmol , 17%) als gelbliches Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.27$ (CH:EtOAc / 8:2 [KMnO_4]).

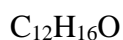
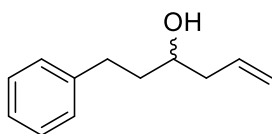
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.39 – 7.33 (m, 4H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 5.82 (dddd, $J = 16.9, 10.1, 7.5, 6.6$ Hz, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1H), 2.61 – 2.44 (m, 2H), 1.95 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 144.0, 134.6, 128.6, 127.7, 126.0, 118.5, 73.5, 44.0.

HPLC: (CHIRACEL OD, Heptan:IPA 99:1, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) *rac* (Enantiomer 1 t_r = 16.750 min; Enantiomer 2 t_r = 23.027 min)

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

1-Phenylhex-5-en-3-ol (**51b**)



176.25 g/mol

Methode A: In einem ausgeheizten Kolben wurde 3-Phenylpropionaldehyd (**50b**) (0.13 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (10 mL, 0.1M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Allylmagnesiumchlorid (2M in THF, 0.50 mL, 1.0 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl -Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (0.12 g, 0.68 mmol, 68%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 8:2) als farbloses Öl erhalten werden.

Methode B: Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV 4 konnte, ausgehend von 3-Phenylpropionaldehyd (**50b**) (26 μL , 0.20 mmol, 1.0 Äq.) und ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxybenzyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL), 1-Phenylhex-5-en-3-ol (21 mg, 0.12 mmol, 60%) als gelbliches Öl erhalten werden.

DC: R_f = 0.30 (CH:EtOAc / 8:2 [KMnO_4]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 5.87 – 5.79 (m, 1H), 5.22 – 5.08 (m, 2H), 3.69 (tt, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 13.7, 9.1,

2. Synthesevorschriften

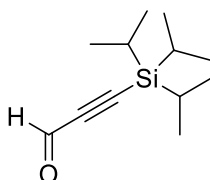
6.3 Hz, 1H), 2.70 (ddd, $J = 13.8, 9.2, 7.2$ Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 1.86 – 1.72 (m, 2H), 1.64 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 142.2, 134.7, 128.6, 128.5, 126.0, 118.4, 70.1, 42.2, 38.6, 32.2.

HPLC: (CHIRACEL OD, Heptan:IPA 95:5, Flussrate 1.0 mL/min, 220 nm) 23% *ee* (Enantiomer 1 $t_r = 5.986$ min; Enantiomer 2 $t_r = 7.039$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (**53**)^[168]



$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{OSi}$

210.39 g/mol

In einem ausgeheizten 10-mL-Rundkolben unter Stickstoffatmosphäre wurde Ethinyltriisopropylsilan (**52**) (1.04 mL, 4.50 mmol, 1.0 Äq.) in Et_2O (4.0 mL) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde über 30 Minuten $n\text{-Butyllithium}$ (2.5M in Hexan, 1.98 mL, 4.95 mmol, 1.1 Äq.) hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei 0°C gerührt. In einem ausgeheizten 50-mL-Rundkolben unter Stickstoffatmosphäre wurde abs. DMF (1.04 mL, 13.5 mmol, 3.0 Äq.) in trockenem Et_2O (1.33 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Die zuvor dargestellte Lithiumacetylid-Lösung wurde daraufhin über 30 Minuten in die gekühlte DMF-Lösung hinzuge tropft, eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt und dann binnen einer Stunde auf 0°C erwärmt. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C in Schwefelsäure_(aq) (5%, 10 mL) gegossen und eine Stunde stark gerührt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et_2O (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter

2. Synthesevorschriften

vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (777 mg, 3.51 mmol, 78%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:Et₂O / 97:3) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

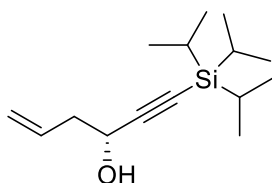
DC: $R_f = 0.44$ (CH:Et₂O / 97:3 [UV, KMnO₄]).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.21 (s, 1H), 1.18 – 1.06 (m, 21H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 176.7, 104.7, 100.9, 18.6, 11.1.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[168]

1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol (**54**)



C₁₅H₂₈OSi

252.47 g/mol

Methode A: In einem ausgeheizten Kolben wurde 3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (**53**) (42 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in THF (2.0 mL, 0.1M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde Allylmagnesiumchlorid (2M in THF, 0.10 mL, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) langsam hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (43 mg, 0.17 mmol, 84%) konnte nach säulenchromatographischer Reinigung (CH:EtOAc / 95:5) als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Methode B: 3-(Triisopropylsilyl)propionaldehyd (**53**) (22 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-(2-Hydroxynaphthalen)-[2,2'-bipyrrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon

2. Synthesevorschriften

(**3b**) (6.0 mg, 15 μmol , 15 mol%) und DIPEA (53 μL , 0.30 mmol, 3.0 Äq.) wurden in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (1.0 mL, 0.1M) gelöst, auf 40 °C erwärmt und mit Allyltrichlorsilan (37 μL , 0.25 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Es wurde 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur heruntergekühlt, ges. NaHCO_3 -Lösung_(aq) hinzugegeben und mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 97:3 \rightarrow 95:5) gereinigt. (*R*)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol (17 mg, 66 μmol , 66%) konnte als blassgelbe Flüssigkeit erhalten werden.

DC: $R_f = 0.15$ (CH:EtOAc / 95:5 [KMnO_4]).

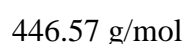
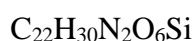
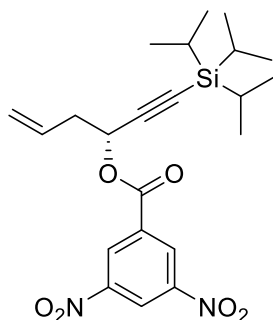
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.1$ Hz, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 2H), 4.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.54 – 2.42 (m, 2H), 1.88 (s, 1H), 1.09 – 1.03 (m, 21H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 133.1, 119.1, 108.2, 86.1, 62.2, 42.5, 18.7, 11.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde 1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol wie folgt in das 3,5-Dinitrobenzoat überführt:

(R)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-yl-3,5-dinitrobenzoat (55)



(R)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol (**54**) (17 mg, 66 μmol , 1.0 Äq.) und 3,5-Dinitrobenzoesäure (43 mg, 0.20 mmol, 3.1 Äq.) wurden in DCM (1.0 mL, 0.06M) vorgelegt und sukzessiv mit DCC (42 mg, 0.20 mmol, 3.1 Äq.) und DMAP (25 mg, 0.20 mmol, 3.1 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 97:3) gereinigt. Das Produkt (26 mg, 58 μmol , 88%) als blaugelbes Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (CH:EtOAc / 95:5 [KMnO_4]).

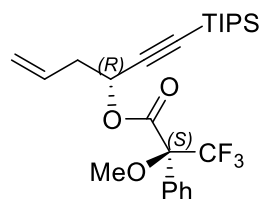
¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 9.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 5.90 (ddt, $J = 17.2, 10.2, 7.0$ Hz, 1H), 5.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.28 – 5.17 (m, 2H), 2.74 (tt, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H), 1.07 (s, 21H).

HPLC: (CHIRALPAK AD-H, Heptan:IPA 99.5:0.5, Flussrate 0.5 mL/min, 230 nm) 51% ee (Enantiomer 1 $t_r = 14.279$ min; Enantiomer 2 $t_r = 16.797$ min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[167]

2. Synthesevorschriften

(*R*)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-yl-(*S*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**54a**)



$C_{25}H_{35}F_3O_3Si$

468.62 g/mol

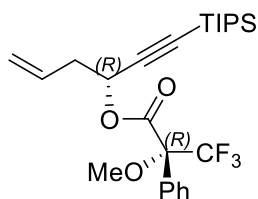
(*R*)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol (**54**) (13 mg, 51 μ mol, 1.0 Äq.) und (*S*)-Mosher-Säure (37 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) wurden in DCM (0.9 mL, 0.06M) vorgelegt und sukzessiv mit DCC (33 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) und DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 97:3) gereinigt. Das Produkt (77% Reinheit, 23 mg, 38 μ mol, 74%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.47$ (CH:EtOAc / 95:5 [$KMnO_4$]).

¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, Hauptdiastereomer): δ [ppm] 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 5.82 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.59 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.22 – 5.14 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.67 – 2.60 (m, 2H), 1.04 (s, 21H).

2. Synthesevorschriften

(*R*)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-yl-(*R*)-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat (**54b**)



$C_{25}H_{35}F_3O_3Si$

468.62 g/mol

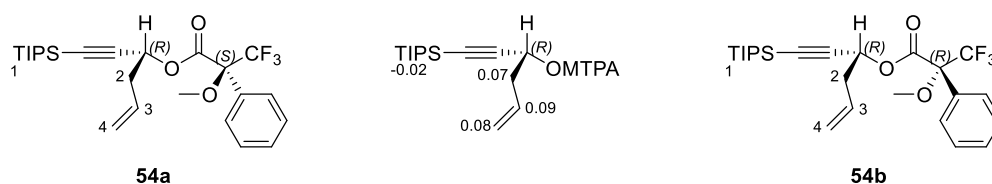
(*R*)-1-(Triisopropylsilyl)hex-5-en-1-in-3-ol (**54**) (13 mg, 51 μ mol, 1.0 Äq.) und (*R*)-Mosher-Säure (37 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) wurden in DCM (0.9 mL, 0.06M) vorgelegt und sukzessiv mit DCC (33 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) und DMAP (19 mg, 0.16 mmol, 3.1 Äq.) versetzt und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über Celite[®] abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 97:3) gereinigt. Das Produkt (70% Reinheit, 21 mg, 31 μ mol, 61%) als farbloses Öl erhalten werden.

DC: $R_f = 0.47$ (CH:EtOAc / 95:5 [$KMnO_4$]).

¹H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, Hauptdiastereomer): δ [ppm] 7.58 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 3H), 5.73 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 7.0$ Hz, 1H), 5.62 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 1.06 (s, 21H).

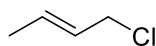
2. Synthesevorschriften

Tabelle 14: Tabellarischer Vergleich der chemischen Verschiebungen der Ester **54a** und **54b**.



Proton-Nr.	δ_S -Ester (54a) [ppm]	δ_R -Ester (54b) [ppm]	$\Delta\delta^{SR}$ (= $\delta_S - \delta_R$) [ppm]
1	1.04	1.06	-0.02
2	2.63	2.56	0.07
3	5.82	5.73	0.09
4	5.17	5.09	0.08

trans-Crotylchlorid (**57**)^[171]



C₄H₇Cl

90.55 g/mol

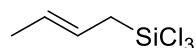
trans-Crotylalkohol (*E/Z* 19:1, 25 mL, 0.28 mol, 1.0 Äq.) wurde in Hexachloraceton (94 mL, 3M) gelöst und 0 °C gekühlt. Anschließend wurde über drei Stunden Triphenylphosphan (74 g, 0.28 mol, 1.0 Äq.) portionsweise bei dieser Temperatur hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend konnte *trans*-Crotylchlorid (*E/Z* 17:1, 23.9 g, 257 mmol, 92%) in Folge einer Kurzwegdestillation als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Sdp.: 80-81 °C (Lit.: 82-85 °C).^[171]

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.80 (dqt, $J = 15.2, 6.5, 1.1$ Hz, 1H), 5.64 (dtq, $J = 15.1, 7.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.02 (dp, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 2H), 1.73 (ddt, $J = 6.6, 1.9, 1.0$ Hz, 3H).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[171]

trans-Crotyltrichlorsilan (**58**)^[171]



C₄H₇Cl₃Si

189.54 g/mol

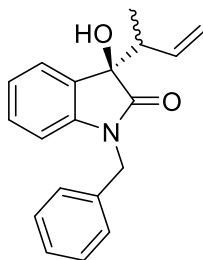
Vor Reaktionsbeginn wurden alle Glasgeräte und Celite[®] über Nacht im Trockenschrank bei 140 °C getrocknet. In einem ausgeheizten 50-mL-Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre *trans*-Crotylchlorid (4.85 g, 53.6 mmol, 1.0 Äq.) und Trichlorsilan (6.01 mL, 59.0 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Diethylether (13.2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. In einem weiteren ausgeheizten 100-mL-Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre Kupfer(I)-chlorid (106 mg, 1.07 mmol, 2 mol%) und Triethylamin (8.17 mL, 59.0 mmol, 1.1 Äq.) in trockenem Diethylether (37.5 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Die Crotylchlorid-Trichlorsilan-Lösung wurde daraufhin mit Hilfe einer Spritze langsam in die Kupferchlorid-Suspension bei 0 °C hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde die Reaktion auf Raumtemperatur aufgewärmt und drei Stunden gerührt. Der entstandene Feststoff wurde über eine mit Celite[®] gefüllte Glasfritte filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck bei 0 °C eingeengt. Der Rückstand wurde zunächst über eine Kugelrohrdestillation und anschließend über eine kleine Destillationsbrücke mit Vigreux-Kolonnen destilliert. Das Produkt (*E/Z*: 14.4:1, 1.92 g, 10.2 mmol, 19%,) konnte als farblose Flüssigkeit erhalten werden.

Sdp.: 140-142 °C (Lit.: 140-145 °C).^[171]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 5.61 (dqt, *J* = 15.5, 6.4, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (dtq, *J* = 15.1, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 2.26 (dp, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 1.72 (dq, *J* = 6.5, 1.3 Hz, 3H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 130.6, 119.4, 29.4, 18.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[171]

1-Benzyl-3-(but-3-en-2-yl)-3-hydroxyindolin-2-on (**59**) $C_{19}H_{19}NO_2$

293.37 g/mol

Methode A: Zu einer Lösung aus *N*-Benzylisatin (**4b**) (24 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) in DMF (0.11 mL, 0.9M) wurde bei 0 °C Crotyltrichlorsilan (**58**) (19 µL, 0.12 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die Zugabe von Wasser beendet und mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (DCM:EtOAc / 100:0 → 9:1) gereinigt. Das Produkt (26 mg, 88 µmol, 88%) konnte als gelblicher Feststoff erhalten werden.

Methode B: *N*-Benzylisatin (**4b**) (47 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (24 mg, 60 µmol, 30 mol%) und DIPEA (0.11 mL 0.60 mmol, 3.0 Äq.) wurden in 1,1,2,2-Tetrachloroethan (2.0 mL) gelöst und mit Crotyltrichlorsilan (**58**) (79 µL, 0.50 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Die Reaktion wurde 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) und DCM beendet. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurden säulenchromatographisch gereinigt (DCM:EtOAc / 100:0 → 9:1). Das Produkt (43 mg, 0.15 mmol, 74%, *d.r.* 1.6:1) konnte als gelblicher Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.25$ (DCM:EtOAc / 95:5 [UV, CAM]).

anti-Diastereomer:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): [ppm] δ 7.35 – 7.33 (m, 1H), 7.31 (t, $J = 4.8$ Hz, 6H, beide Diastereomere), 7.29 – 7.23 (m, 2H, beide Diastereomere), 7.21 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H, beide Diastereomere), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.72 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J = 17.5, 10.4, 7.2$ Hz, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 2H), 5.19 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 2H, beide Diastereomere), 4.71 (dd, $J = 30.5, 15.7$ Hz, 2H, beide Diastereomere), 3.04 (s, 1H), 2.93 (tt, $J = 6.9, 5.6, 1.2$ Hz, 1H), 0.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

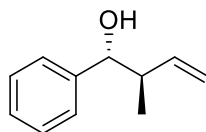
¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): [ppm] δ 177.9, 143.3, 136.9, 135.7, 129.7, 128.9, 128.5 (beide Diastereomere), 127.8, 127.5 (beide Diastereomere), 125.0, 122.9, 118.1, 109.4 (beide Diastereomere), 78.3, 45.0, 44.1, 13.4.

syn-Diastereomer:

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃, *syn*): [ppm] δ 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (t, $J = 4.8$ Hz, 10H, beide Diastereomere), 7.28 – 7.24 (m, 3H, beide Diastereomere), 7.21 (tt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 3H, beide Diastereomere), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.69 (dt, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 1H), 5.69 (ddd, $J = 17.1, 10.1, 9.2$ Hz, 1H), 5.27 – 5.22 (m, 3H), 5.12 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 15.7, 7.5$ Hz, 3H, beide Diastereomere), 4.71 (dd, $J = 30.5, 15.7$ Hz, 3H, beide Diastereomere), 3.12 (s, 1H), 2.83 (dq, $J = 9.3, 6.9$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): [ppm] δ 177.9, 143.4, 137.3, 135.7, 129.7, 128.8, 128.5 (beide Diastereomere), 127.8, 127.5 (beide Diastereomere), 124.4, 123.1, 119.0, 109.4 (beide Diastereomere), 78.1, 47.2, 44.0, 14.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[122]

anti-2-Methyl-1-phenylbut-3-en-1-ol (**60**)C₁₁H₁₄O

162.23 g/mol

((2*R*,2'*R*)-1'-((2-Hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol, 30 mol%) und DIPEA (0.11 mL 0.60 mmol, 3.0 Äq.) wurden in 1,1,2,2-Tetrachlorethan (2.0 mL) gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit Crotyltrichlorsilan (**58**) (*E/Z* 14.4:1, 79 μL, 0.50 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Anschließend wurde Benzaldehyd (**50a**) (20 μL, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben und sechs Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin über Nacht langsam auf 10 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) und DCM abgebrochen. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH:EtOAc / 95:5 → 9:1). Das Produkt (26 mg, 0.16 mmol, 79%, *anti:syn* = 19:1) konnte als blassgelbes Öl erhalten werden.

DC: R_f = 0.26 (CH:EtOAc / 9:1 [UV, KMnO₄]).

anti-Produkt:

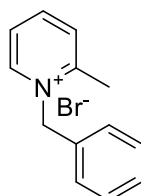
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.37 – 7.32 (m, 4H), 7.31 – 7.26 (m, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 8.2 Hz, 1H), 5.23 – 5.17 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.54 – 2.45 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 142.6, 140.8, 128.4, 127.8, 127.0, 116.9, 78.0, 46.4, 16.7.

HPLC: (CHIRALPAK AD-H, Heptan:IPA 99:1, Flussrate 1.0 mL/min, 210 nm) 9% *ee* (Enantiomer 1 *t_r* = 13.352 min; Enantiomer 2 *t_r* = 15.337 min).

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

1-Benzyl-2-methylpyridin-1-iumbromid (**62**)^[176]



264.16 g/mol

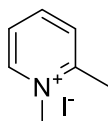
Zu einer Lösung aus 2-Methylpyridin (**61**) (1.00 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in Toluol (4.2 mL, 2.4M) wurde Benzylbromid (1.19 mL, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in einer Portion hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand aus DCM/MTBE (1/3, 16 mL) umkristallisiert. Nach Filtration wurde der Filterkuchen mit trockenem Et₂O (3x) gewaschen. Nach Trocknung konnte das Produkt (2.37 g, 8.98 mmol, 90%) als farbloser Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 9.62 (dd, *J* = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 8.40 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (ddd, *J* = 7.8, 6.2, 1.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 5H), 6.21 (s, 2H), 2.89 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 155.8, 146.7, 145.7, 131.9, 130.7, 129.5, 129.4, 128.2, 126.1, 61.7, 21.5.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[176]

1,2-Dimethylpyridin-1-iumiodid (**63**)^[177]



235.07 g/mol

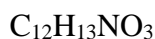
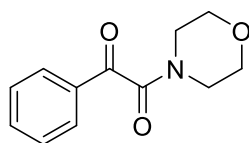
In einem 8-mL-Mikrowellen-Vial wurde 2-Methylpyridin (**61**) (1.01 mL, 1.00 mmol, 1.0 Äq.) in Acetonitril (2.0 mL, 0.5M) gelöst und mit Iodmethan (0.14 mL, 2.2 mmol, 2.2 Äq.) versetzt. Nach Verschließen des Reaktionsgefäßes wurde die Reaktionslösung 90 Minuten bei 140 °C in der Mikrowelle bestrahlt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Produkt abfiltriert und mit trockenem Diethylether gewaschen. Das Produkt (183 mg, 0.78 mmol, 78%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 8.99 – 8.95 (m, 1H), 8.47 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.94 (ddd, *J* = 7.7, 6.1, 1.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.78 (s, 3H).

¹³C-NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] 155.8, 146.0, 144.9, 129.0, 125.1, 45.4, 19.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[177]

1-Morpholino-2-phenylethan-1,2-dion (**48b**)^[165]



219.24 g/mol

Acetophenon (**47**) (0.24 mL, 2.0 mmol, 1.0 Äq.), Morpholin (1.6 mL, 8.0 mmol, 4.0 Äq.), Iod (0.26 g, 1.0 mmol, 0.5 Äq.) und TBHP (70% in H₂O, 1.9 mL, 12 mmol, 6.0 Äq.) wurden in *i*PrOH (8.0 mL, 1.0M) gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen

2. Synthesevorschriften

und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (314 mg, 1.43 mmol, 72%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

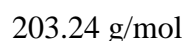
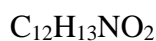
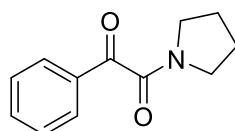
DC: $R_f = 0.29$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.96 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 3.79 (dq, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 4H), 3.68 – 3.62 (m, 2H), 3.41 – 3.33 (m, 2H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 191.3, 165.6, 135.1, 133.2, 129.8, 129.2, 66.9, 66.8, 46.4, 41.8.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]

1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (**48c**)^[165]



Acetophenon (**47**) (0.47 mL, 4.0 mmol, 1.0 Äq.), Pyrrolidin (1.3 mL, 16 mmol, 4.0 Äq.), Iod (0.51 g, 2.0 mmol, 0.5 Äq.) und TBHP (70% in Wasser, 3.8 mL, 24 mmol, 6.0 Äq.) wurden in *i*PrOH (16 mL, 1.0M) gelöst und 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von ges. Na₂S₂O₃-Lösung_(aq) wurde die Reaktion abgebrochen und das Reaktionsgemisch mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 9:1 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (544 mg, 2.68 mmol, 67%) konnte als gelbes Öl erhalten werden.

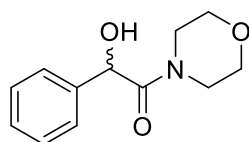
DC: $R_f = 0.27$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 8.02 – 7.97 (m, 2H), 7.63 (td, $J = 7.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.66 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.43 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.96 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] 191.7, 165.1, 134.7, 133.2, 130.1, 129.1, 46.8, 45.4, 26.1, 24.2.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]

2-Hydroxy-1-morpholino-2-phenylethan-1-on (**68a**)



$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$

221.26 g/mol

Methode A: Zu einer Lösung aus 1-Morpholino-2-phenylethan-1,2-dion (**48b**) (44 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (0.66 mL, 0.3M) wurde Natriumborhydrid (7.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde weitergerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser abgebrochen und die Lösung mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (37 mg, 0.17 mmol, 84%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: 1-Morpholino-2-phenylethan-1,2-dion (**48b**) (44 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (12 mg, 30 μmol , 15 mol%) wurden in Chloroform (2.0 mL) gelöst und mit Trichlorsilan (51 μL , 0.50 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Es wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe

2. Synthesevorschriften

von ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit Dichlormethan (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (17 mg, 75 μmol, 38%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

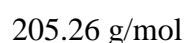
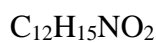
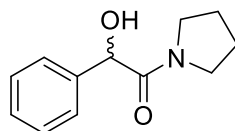
DC: R_f = 0.11 (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.40 – 7.29 (m, 5H), 5.19 (s, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.50 – 3.46 (m, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 13.3, 7.3, 3.0 Hz, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 11.0, 7.3, 3.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 171.2, 139.3, 129.4, 128.9, 127.6, 71.7, 66.7, 66.0, 45.5, 43.3.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[200]

2-Hydroxy-2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-on (**68b**)



Methode A: Zu einer Lösung aus 1-Morpholino-2-phenylethan-1,2-dion (**48c**) (41 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) in Methanol (0.66 mL, 0.3M) wurde Natriumborhydrid (7.5 mg, 0.20 mmol, 1.0 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben und 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Stunde weitergerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser abgebrochen und die Lösung mit EtOAc (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung_(aq) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde

2. Synthesevorschriften

säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (40 mg, 0.17 mmol, 97%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

Methode B: 1-Phenyl-2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1,2-dion (**48c**) (0.10 g, 0.50 mmol, 1.0 Äq.), ((2*R*,2'*R*)-1'-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)methyl)-[2,2'-bipyrrolidin]-1-yl)(pyridin-2-yl)methanon (**3b**) (30 mg, 75 µmol, 15 mol%) wurden in Chloroform (5.0 mL, 0.1M) gelöst und mit Essigsäure (57 µL, 1.0 mmol, 2.0 Äq.) und Trichlorsilan (0.13 mL, 1.3 mmol, 2.5 Äq.) versetzt. Es wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO₃-Lösung_(aq) beendet. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit DCM (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH:EtOAc / 8:2 → 7:3) gereinigt. Das Produkt (55 mg, 0.27 mmol, 54%) konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

DC: $R_f = 0.18$ (CH:EtOAc / 7:3 [UV]).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 7.41 – 7.28 (m, 5H), 5.04 (s, 1H), 3.61 (dt, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.49 (dt, $J = 11.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.43 – 3.31 (m, 2H), 2.86 (dt, $J = 10.6, 6.6$ Hz, 1H), 1.94 – 1.71 (m, 4H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] 170.9, 139.1, 129.0, 128.6, 127.9, 72.8, 46.7, 46.0, 26.0, 23.9.

Die analytischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[201]

III Verzeichnisse

1. Abkürzungsverzeichnis

$[\alpha]_D$	spezifischer Drehwert
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
AcOH	Essigsäure
APCI	Atmosphären-Druck-Chemische-Ionisation
aq.	wässrige Lösung
Äq.	Äquivalente
ATR	abgeschwächte Totalreflexion
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
c	<i>concentration</i> (en. Konzentration)
°C	Grad Celsius
CAM	Cerammoniummolybdat
CH	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung

1. Abkürzungsverzeichnis

d	Duplett
d	<i>day(s)</i> (en. Tag(e))
<i>d</i>	deutert
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	Diazabicycloundecen
DC	Dünnschichtchromatogramm
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DET	Diethyltartrat
dF	Difluor
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (en. Diastereomerenverhältnis)
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
	Hydrochlorid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (en. Enantiomerenüberschuss)
en.	englisch
ESI	Elektronensprayionisation

1. Abkürzungsverzeichnis

Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (lt. und andere)
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
Et ₂ O	Diethylether
g	Gramm
ges.	gesättigte
h	<i>hour(s)</i> (en. Stunde(n))
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
hν	Strahlung
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (en. höchstesbesetztes Orbital)
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> (en. Hochleistungsflüssigchromatographie)
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> (en. hochaufgelöstes Massenspektrum)
Hz	Hertz
IBX	Iodoxybenzoesäure
ⁱ Pr	<i>iso</i> -Propyl
ⁱ PrOH, IPA	<i>iso</i> -Propanol
IR	Infrarot Spektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante

1. Abkürzungsverzeichnis

Kat.	Katalysator
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LRMS	<i>low resolution mass spectrometry</i> (en. niedrigaufgelöstes Massenspektrum)
λ	Wellenlänge
lt.	lateinisch
M	Molarität
m	Multiplett
m	milli
m	Meter
μ	mikro
Me	Methyl
MEM	Methoxyethoxymethyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
Min.	Minuten
mol%	Molprozent
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MS	Molekularsieb

1. Abkürzungsverzeichnis

MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
mw	Mikrowelle
<i>m/z</i>	Masse/Ladungszahl
n	nano
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
ⁿ Bu	<i>n</i> -Butyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanz
Oxone [®]	KHSO ₅ , ½ KHSO ₄ , ½ K ₂ SO ₄
<i>p</i>	<i>para</i>
p	pentett
PE	Petrolether
pH	<i>pondus hydrogenii</i> (lt. "Schwere" des Wasserstoffs)
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i> (en. Anteile pro Million)
<i>p</i> TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	quartett
quant.	Quantitative
quin.	quintett
R	Rest

1. Abkürzungsverzeichnis

<i>rac</i>	racemisch
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
t	Triplett
t	Zeit
T	Temperatur
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> BuOH	<i>tert</i> -Butanol
Tf	Trifluormethylsulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
t_r	Retentionszeit
Ts	Tosyl
ü.N.	über Nacht
UV	ultraviolett
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

2. Literaturverzeichnis

- [1] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
- [2] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [3] P. S. Fiske, G. Bredig, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- [4] H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.
- [5] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- [6] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
- [7] P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138.
- [8] S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
- [9] G. N. Lewis, *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*, The Chemical Catalog, New York, **1923**.
- [10] D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059.
- [11] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
- [12] William B. Jensen, *The Lewis Acid-Base Concepts. An Overview*, John Wiley & Sons, New York, **1979**.
- [13] R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. Macmillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11616.
- [14] N. A. Paras, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- [15] A. Quintard, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7212.
- [16] O. J. Curnow, *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 910.
- [17] J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54.
- [18] S. N. Tandura, M. G. Voronkov, N. V. Alekseev in *Topics in Current Chemistry* (Eds.: F. L. Boschke, M. J. S. Dewar, J. D. Dunitz, K. Hafner, E. Heilbronner, S. Ito, J.-M. Lehn, K. Niedenzu, K. N. Raymond, C. W. Rees et al.), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1986**, pp. 99–189.
- [19] K. K. H. Kwart, H. Kwart, K. King, *d-Orbitals in the Chemistry of Silicon, Phosphorus and Sulfur*, Springer, Berlin, Heidelberg, **1977**.
- [20] S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161.
- [21] K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 977.
- [22] A. V. Malkov, P. Ramírez-López, L. Biedermannová, L. Rulísek, L. Dufková, M. Kotora, F. Zhu, P. Kocovský, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.
- [23] P. I. Dalko (Ed.) *Enantioselective organocatalysis. Reactions and experimental procedures*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [24] A. V. Malkov, M. Barlóg, Y. Jewkes, J. Mikusek, P. Kocovský, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4800.
- [25] J. Chen, D. Liu, D. Fan, Y. Liu, W. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8161.
- [26] Y.-H. Fu, D. E. Bergbreiter, *ChemCatChem* **2020**, *12*, 6050.
- [27] F. Mummy, R. Haag, *Synlett* **2012**, *23*, 2672.
- [28] T. Oyama, H. Yoshioka, M. Tomoi, *Chem. Commun.* **2005**, 1857.
- [29] J. Hellwig, T. Belser, J. F. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5417.
- [30] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9488.

2. Literaturverzeichnis

- [31] K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, S. Kishimoto, Y. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3513.
- [32] K. Iseki, S. Mizuno, Y. Kuroki, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767.
- [33] S. E. Denmark, J. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12021.
- [34] A. V. Malkov, S. Stončius, M. Bell, F. Castelluzzo, P. Ramírez-López, L. Biedermannová, V. Langer, L. Rulíšek, P. Kočovský, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9167.
- [35] L. Liu, Q. Yang, H. Yu, J.-L. Li, Y.-N. Pei, H.-J. Zhu, Z.-Q. Li, X.-K. Wang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3296.
- [36] E. Gnanamani, N. Someshwar, C. R. Ramanathan, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2101.
- [37] A. V. Malkov, M.-M. Westwater, A. Gutnov, P. Ramírez-López, F. Friscourt, A. Kadlčíková, J. Hodačová, Z. Rankovic, M. Kotora, P. Kočovský, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335.
- [38] L. Pignataro, M. Benaglia, R. Annunziata, M. Cinquini, F. Cozzi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1458.
- [39] C. A. Müller, T. Hoffart, M. Holbach, M. Reggelin, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5375.
- [40] L. Pignataro, M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano, *Chirality* **2005**, *17*, 396.
- [41] T. Nemoto, T. Hitomi, H. Nakamura, L. Jin, K. Hatano, Y. Hamada, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2007**, *18*, 1844.
- [42] A. V. Malkov, M. Bell, M. Vassieu, V. Bugatti, P. Kočovský, *J. Mol. Catal. A - Chem.* **2003**, *196*, 179.
- [43] A. V. Malkov, M. Bell, M. Orsini, D. Pernazza, A. Massa, P. Herrmann, P. Meghani, P. Kocovský, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659.
- [44] A. V. Malkov, M. Orsini, D. Pernazza, K. W. Muir, V. Langer, P. Meghani, P. Kocovský, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047.
- [45] T. Ikai, T. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8537.
- [46] S. Staniland, R. W. Adams, J. J. W. McDouall, I. Maffucci, A. Contini, D. M. Grainger, N. J. Turner, J. Clayden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10755.
- [47] J. Zheng, S.-L. You, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8204.
- [48] D.-W. Gao, Q. Gu, S.-L. You, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741.
- [49] D. Limnios, C. G. Kokotos, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 559.
- [50] T. Ikai, M. Moro, K. Maeda, S. Kanoh, *React. Funct. Polym.* **2011**, *71*, 1055.
- [51] N. Sakiyama, D. Hojo, K. Noguchi, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1428.
- [52] J. F. Traverse, Y. Zhao, A. H. Hoveyda, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3151.
- [53] X. Xu, H. Zhao, J. Xu, C. Chen, Y. Pan, Z. Luo, Z. Zhang, H. Li, L. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3843.
- [54] S. Wu, Y. Xing, J. Wang, X. Guo, H. Zhu, W. Li, *Chirality* **2019**, *31*, 947.
- [55] W.-L. Wong, C.-S. Lee, H.-K. Leung, H.-L. Kwong, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1967.
- [56] J. Wang, S. Wu, X. Wang, L. Li, K. Yang, H. Zhu, W. Li, L. Liu, *Chem. Res. Chin. Univ.* **2019**, *35*, 604.
- [57] K. Vlašáná, R. Betík, I. Valterová, D. Nečas, M. Kotora, *Curr. Organocatalysis* **2016**, *3*, 301.
- [58] K. Vlašáná, R. Hrdina, I. Valterová, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 7040.

2. Literaturverzeichnis

- [59] J. Ulč, D. Nečas, P. Koukal, V. Havlíček, Z. Tošner, S. Hybelbauerová, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5109.
- [60] S. Tanabe, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 12374.
- [61] L. M. Suen, M. L. Steigerwald, J. L. Leighton, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2413.
- [62] V. de Sio, A. Massa, A. Scettri, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3055.
- [63] V. de Sio, M. R. Acocella, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, 21, 1432.
- [64] V. Simonini, M. Benaglia, L. Pignataro, S. Guizzetti, G. Celentano, *Synlett* **2008**, 2008, 1061.
- [65] T. Shimada, A. Kina, S. Ikeda, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2799.
- [66] T. Shimada, A. Kina, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6329.
- [67] T. Sengoku, K. Kokubo, M. Sakamoto, M. Takahashi, H. Yoda, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 320.
- [68] C. Reep, P. Morgante, R. Peverati, N. Takenaka, *Org. Lett.* **2018**, 20, 5757.
- [69] N. R. Perl, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2007**, 9, 3699.
- [70] Y. S. Oh, S. Kotani, M. Sugiura, M. Nakajima, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2010**, 21, 1833.
- [71] C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6491.
- [72] A. Neniškis, S. Stončius, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 6359.
- [73] M. Nakajima, S. Kotani, T. Ishizuka, S. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 157.
- [74] T. Naicker, P. I. Arvidsson, H. G. Kruger, G. E. M. Maguire, T. Govender, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 6923.
- [75] P. Motloch, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 199.
- [76] H. Mitsunuma, S. Tanabe, H. Fuse, K. Ohkubo, M. Kanai, *Chem. Sci.* **2019**, 10, 3459.
- [77] A. V. Malkov, M. A. Kabeshov, M. Barlog, P. Kocovský, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 1570.
- [78] A. V. Malkov, L. Dufková, L. Farrugia, P. Kocovský, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3674.
- [79] P. Kwiatkowski, P. Mucha, G. Mloston, J. Jurczak, *Synlett* **2009**, 2009, 1757.
- [80] J. Kwak, Y. Ohk, Y. Jung, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 17778.
- [81] P. Koukal, J. Ulč, D. Nečas, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016, 2110.
- [82] S. Kotani, S. Hashimoto, M. Nakajima, *Tetrahedron* **2007**, 63, 3122.
- [83] A. Kina, T. Shimada, T. Hayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1169.
- [84] T. Kim, H.-M. Jeong, A. Venkateswarlu, D. H. Ryu, *Org. Lett.* **2020**, 22, 5198.
- [85] A. Kadlčíková, R. Hrdina, I. Valterová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1279.
- [86] A. Kadlčíková, I. Valterová, L. Ducháčková, J. Roithová, M. Kotora, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9442.
- [87] Y. Jiang, S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1544.
- [88] R. Hrdina, I. Valterová, J. Hodačová, I. Císařová, M. Kotora, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 822.
- [89] R. Hrdina, A. Kadlčíková, I. Valterová, J. Hodačová, M. Kotora, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2006**, 17, 3185.
- [90] R. Hrdina, T. Boyd, I. Valterová, J. Hodačová, M. Kotora, *Synlett* **2008**, 2008, 3141.
- [91] F. Hessler, R. Betík, A. Kadlčíková, R. Belle, M. Kotora, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 7245.
- [92] J. R. Fulton, L. M. Kamara, S. C. Morton, G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2009**, 65, 9134.

2. Literaturverzeichnis

- [93] J. R. Fulton, J. E. Glover, L. Kamara, G. J. Rowlands, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 433.
- [94] C. Eidamshaus, H.-U. Reissig, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2011**, 22, 1644.
- [95] Y. Deng, W. Pan, Y.-N. Pei, J.-L. Li, B. Bai, H.-J. Zhu, *Tetrahedron* **2013**, 69, 10431.
- [96] G. Chelucci, N. Belmonte, M. Benaglia, L. Pignataro, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4037.
- [97] G. Chelucci, S. Baldino, G. A. Pinna, M. Benaglia, L. Buffa, S. Guizzetti, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7574.
- [98] D. R. Boyd, N. D. Sharma, L. Sbircea, D. Murphy, J. F. Malone, S. L. James, C. C. R. Allen, J. T. G. Hamilton, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1081.
- [99] E. Bednářová, D. Nečas, I. Císařová, M. Dušek, F. Lamaty, M. Kotora, *Monatsh. Chem.* **2019**, 150, 29.
- [100] B. Bai, H.-J. Zhu, W. Pan, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6829.
- [101] B. Bai, L. Shen, J. Ren, H. J. Zhu, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 354.
- [102] M. Ando, R. Ishidate, T. Ikai, K. Maeda, E. Yashima, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2019**, 57, 2481.
- [103] C. Baudequin, D. Chaturvedi, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 2623.
- [104] Y. Tanimura, K. Ishimaru, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2012**, 23, 345.
- [105] S. Rossi, M. Benaglia, R. Cirilli, T. Benincori, *Asymmetric Catal.* **2015**, 2.
- [106] D. Ghosh, A. Sadhukhan, N. C. Maity, S. H. R. Abdi, N. H. Khan, R. I. Kureshy, H. C. Bajaj, *RSC Adv.* **2014**, 4, 12257.
- [107] G. Reyes-Rangel, Y. Bandala, F. García-Flores, E. Juaristi, *Chirality* **2013**, 25, 529.
- [108] D. Ghosh, D. Sahu, S. Saravanan, S. H. R. Abdi, B. Ganguly, N. H. Khan, R. I. Kureshy, H. C. Bajaj, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3451.
- [109] A. Massa, M. R. Acocella, V. de Sio, R. Villano, A. Scettri, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2009**, 20, 202.
- [110] C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *Chem. Commun.* **2003**, 192.
- [111] H. Zhao, Y. Yue, H. Li, Z. Sheng, Z. Yang, W. Meng, *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 485.
- [112] A. Massa, A. V. Malkov, P. Kočovský, A. Scettri, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7179.
- [113] I. Fernández, A. Alcudia, B. Gori, V. Valdivia, R. Recio, M. V. García, N. Khiar, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4388.
- [114] J. Ławecka, B. Bujnicki, J. Drabowicz, J. Łuczak, A. Rykowski, *Phosphorus Sulfur* **2009**, 184, 1247.
- [115] G. J. Rowlands, W. Kentish Barnes, *Chem. Commun.* **2003**, 2712.
- [116] V. Simonini, M. Benaglia, T. Benincori, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 561.
- [117] Q. Chai, C. Song, Z. Sun, Y. Ma, C. Ma, Y. Dai, M. B. Andrus, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8611.
- [118] I. Chataigner, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3633.
- [119] G. Chen, J. Lin, J. Zhang, Y. Wu, X. Gu, X. Hao, Y. Zhang, *C. R. Chim.* **2018**, 21, 471.
- [120] J. Braire, V. Dorcet, J. Vidal, C. Lalli, F. Carreaux, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6042.
- [121] S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, E. Marqués-López, *ChemCatChem* **2013**, 5, 2131.

2. Literaturverzeichnis

- [122] J. Itoh, S. B. Han, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6313.
- [123] N. V. Hanhan, Y. C. Tang, N. T. Tran, A. K. Franz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2218.
- [124] J. Wang, Q. Zhang, Y. Li, X. Liu, X. Li, J.-P. Cheng, *Chem. Commun.* **2019**, *56*, 261.
- [125] L. K. Kinthada, S. Ghosh, K. N. Babu, M. Sharique, S. Biswas, A. Bisai, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8152.
- [126] D. Ghosh, N. Gupta, S. H. R. Abdi, S. Nandi, N. H. Khan, R. I. Kureshy, H. C. Bajaj, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2801.
- [127] D. L. Silverio, S. Torker, T. Pilyugina, E. M. Vieira, M. L. Snapper, F. Haeffner, A. H. Hoveyda, *Nature* **2013**, *494*, 216.
- [128] K. Iseki, Y. Kuroki, M. Takahashi, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5149.
- [129] F. Iwasaki, O. Onomura, K. Mishima, T. Maki, Y. Matsumura, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7507.
- [130] A. V. Malkov, K. Vranková, S. Stoncius, P. Kocovský, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839.
- [131] Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, O. Onomura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3789.
- [132] C. Wagner, A. F. Kotthaus, S. F. Kirsch, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4513.
- [133] Christian Wagner, *Asymmetrische Lewis-Basen-katalysierte Reaktionen und Studien zur Totalsynthese von Tetrafabricin. Dissertation*, Bergische Universität Wuppertal, Wuppertal, **2018**.
- [134] S. E. Denmark, J. Fu, M. J. Lawler, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 121.
- [135] T. Sandmeyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 234.
- [136] P. Magiatis, P. Polychronopoulos, A.-L. Skaltsounis, O. Lozach, L. Meijer, D. B. Miller, J. P. O'Callaghan, *Neurotoxicol. Teratol.* **2010**, *32*, 212.
- [137] L.-L. Zhang, J.-W. Zhang, S.-H. Xiang, Z. Guo, B. Tan, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6022.
- [138] R. Samineni, J. Madapa, P. Srihari, G. Mehta, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3119.
- [139] S. Nizalapur, K. K. K. Ho, Ö. Kimyon, E. Yee, T. Berry, M. Manefield, C. G. Cranfield, M. Willcox, D. S. Black, N. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3623.
- [140] B. Muschalek, I. Weidner, H. Butenschön, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2415.
- [141] A. Bredenkamp, F. Mohr, S. Kirsch, *Synthesis* **2015**, *47*, 1937.
- [142] X. Cheng, K.-H. Merz, S. Vatter, J. Christ, S. Wölfl, G. Eisenbrand, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 247.
- [143] J. S. Carle, C. Christophersen, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3440.
- [144] L. Peters, G. M. König, H. Terlau, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1633.
- [145] T. Sjöblom, L. Bohlin, C. Christophersen, *Acta Pharm. Suec* **1983**, *20*, 415.
- [146] O. R. Suárez-Castillo, E. Aquino-Torres, P. Joseph-Nathan, M. Sánchez-Zavala, M. Meléndez-Rodríguez, M. S. Morales-Ríos, *Heterocycles* **2007**, *71*, 1539.
- [147] A. Singh, G. P. Roth, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4889.
- [148] K. Wu, Y. Du, Z. Wei, T. Wang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7443.
- [149] N. Hara, S. Nakamura, Y. Funahashi, N. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2976.
- [150] M. Gangar, N. Kashyap, K. Kumar, S. Goyal, V. A. Nair, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 7074.
- [151] R. Pappo, J. D. Allen, R. Lemieux, W. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.

2. Literaturverzeichnis

- [152] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973.
- [153] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968.
- [154] T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159.
- [155] M. H. S. A. Hamid, C. L. Allen, G. W. Lamb, A. C. Maxwell, H. C. Maytum, A. J. A. Watson, J. M. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766.
- [156] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
- [157] T. P. Blaisdell, T. C. Caya, L. Zhang, A. Sanz-Marco, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9264.
- [158] J. Dai, D. Xiong, T. Yuan, J. Liu, T. Chen, Z. Shao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12697.
- [159] H. Takayama, Y. Matsuda, K. Masubuchi, A. Ishida, M. Kitajima, N. Aimi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 893.
- [160] W.-B. Chen, X.-L. Du, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1441.
- [161] U. V. Subba Reddy, M. Chennapuram, K. Seki, C. Seki, B. Anusha, E. Kwon, Y. Okuyama, K. Uwai, M. Tokiwa, M. Takeshita, H. Nakano, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 3874.
- [162] B. Zhu, W. Zhang, R. Lee, Z. Han, W. Yang, D. Tan, K.-W. Huang, Z. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6666.
- [163] M. Moskowicz, C. Wolf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3402.
- [164] M. Nayak, H. Batchu, S. Batra, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4206.
- [165] W. Wei, Y. Shao, H. Hu, F. Zhang, C. Zhang, Y. Xu, X. Wan, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7157.
- [166] R. M. Salinger in *Survey of Progress in Chemistry*, Elsevier, **1963**, pp. 301–324.
- [167] S. Umemiya, M. Terada, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3767.
- [168] O. Robles, F. E. McDonald, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1811.
- [169] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522.
- [170] J. Nokami, M. Ohga, H. Nakamoto, T. Matsubara, I. Hussain, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9168.
- [171] P. S. O'Hora, C. A. Incerti-Pradillos, M. A. Kabeshov, S. A. Shipilovskikh, A. E. Rubtsov, M. R. J. Elsegood, A. V. Malkov, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4551.
- [172] G. Bosica, K. Demanuele, J. M. Padrón, A. Puerta, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2862.
- [173] T. Eicher, S. Hauptmann, H. Suschitzky, J. Suschitzky, R. Besenbruch, *The chemistry of heterocycles. Structure, reactions, syntheses and applications*, Thieme, Stuttgart, **1995**.
- [174] D. Renck, P. Machado, A. A. Souto, L. A. Rosado, T. Erig, M. M. Campos, C. B. Farias, R. Roesler, L. F. S. M. Timmers, O. N. de Souza, D. S. Santos, L. A. Basso, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8892.
- [175] J. Tenhunen, T. Kučera, M. Huovinen, J. Küblbeck, E. Bisenieks, B. Vigante, Z. Ogle, G. Duburs, M. Doležal, R. Moaddel, M. Lahtela-Kakkonen, M. Rahnasto-Rilla, *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *138*, 111452.

2. Literaturverzeichnis

- [176] B. Qu, H. P. R. Mangunuru, X. Wei, K. R. Fandrick, J.-N. Desrosiers, J. D. Sieber, D. Kurouski, N. Haddad, L. P. Samankumara, H. Lee, J. Savoie, S. Ma, N. Grinberg, M. Sarvestani, N. K. Yee, J. J. Song, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4920.
- [177] M. J. van Haren, J. Sastre Toraño, D. Sartini, M. Emanuelli, R. B. Parsons, N. I. Martin, *Biochemistry* **2016**, *55*, 5307.
- [178] J. Christensen, *Molecules* **2001**, *6*, 47.
- [179] N. Lozinskaya, S. Sosonyuk, M. Volkova, M. Seliverstov, M. Proskurnina, S. Bachurin, N. Zefirov, *Synthesis* **2011**, *2011*, 273.
- [180] M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, L. Di Bari, S. Dughera, G. Ghigo, D. Padula, S. Tabasso, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5789.
- [181] G. Wille, W. Steglich, *Synthesis* **2001**, *2001*, 759.
- [182] T. Itoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3854.
- [183] J. M. Ellis, L. E. Overman, H. R. Tanner, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9151.
- [184] K. Dhara, T. Mandal, J. Das, J. Dash, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15831.
- [185] T. Mandal, G. Chakraborti, S. Karmakar, J. Dash, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4759.
- [186] J. Li, N. Wang, C. Li, X. Jia, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9645.
- [187] D. J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6720.
- [188] B. Nagaraju, J. Kovvuri, K. S. Babu, P. R. Adiyala, V. L. Nayak, A. Alarifi, A. Kamal, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6969.
- [189] K. Aikawa, S. Mimura, Y. Numata, K. Mikami, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 62.
- [190] C. S. Buxton, D. C. Blakemore, J. F. Bower, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13824.
- [191] P. Kannaboina, K. A. Kumar, P. Das, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 900.
- [192] R. Sriram, C. N. Sesha Sai Pavan Kumar, N. Raghunandan, V. Ramesh, M. Sarangapani, V. J. Rao, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 3419.
- [193] X.-C. Qiao, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetr.* **2009**, *20*, 1254.
- [194] D. Sano, K. Nagata, T. Itoh, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1593.
- [195] T. Wang, X.-Q. Hao, J.-J. Huang, K. Wang, J.-F. Gong, M.-P. Song, *Organometallics* **2014**, *33*, 194.
- [196] B. M. Trost, S. Malhotra, W. H. Chan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7328.
- [197] N. A. Aslam, S. A. Babu, S. Rani, S. Mahajan, J. Solanki, M. Yasuda, A. Baba, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4168.
- [198] Y.-H. Shi, Z. Wang, Y. Shi, W.-P. Deng, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3649.
- [199] J. Yuan, P. Jain, J. C. Antilla, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12988.
- [200] M. Migliore, D. Habrant, O. Sasso, C. Albani, S. M. Bertozzi, A. Armirotti, D. Piomelli, R. Scarpelli, *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *109*, 216.
- [201] L. B. Gaied, N. Fincias, J. Garrec, L. E. Kaïm, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7656.

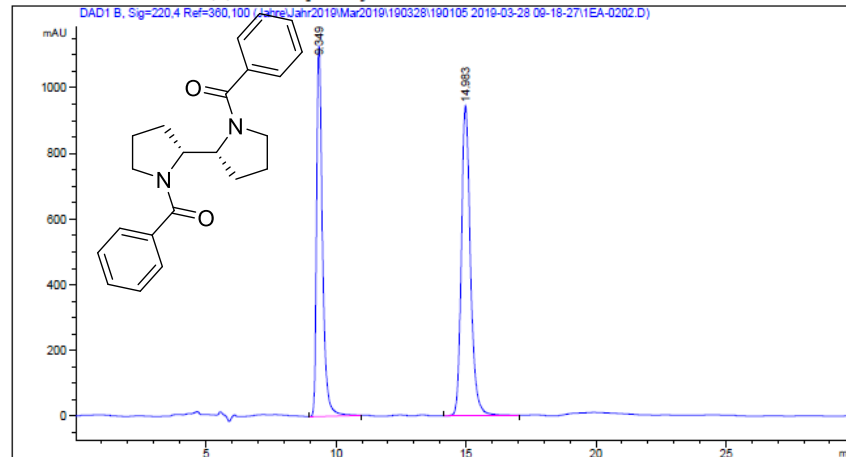
IV Anhang

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : Pl-E-01
Injection Date  : 3/28/2019 10:52:29 AM                 Inj       :    2
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190328\190105 2019-03-28 09-18-27\IA_IPA30_220nm_30min.M
Last changed   : 3/13/2019 5:30:44 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Mar2019\190328\190105 2019-03-28 09-18-27
                \IA_IPA30_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:45:17 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 7:3, 0.8 ml/min
=====
```

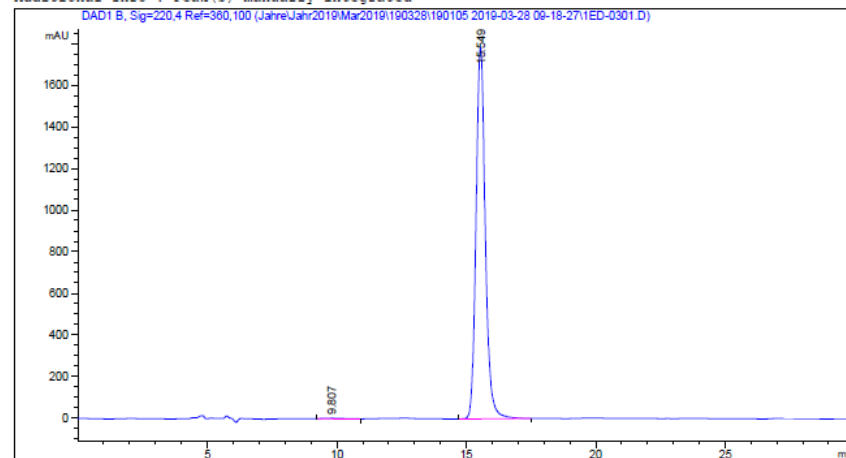
Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.349	1	BB	1.78432e4	1130.45874	43.7188
2	14.983	1	BB	2.29704e4	944.84338	56.2812

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : Pl-E-04
Injection Date  : 3/28/2019 11:23:31 AM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190328\190105 2019-03-28 09-18-27\IA_IPA30_220nm_30min.M
Last changed   : 3/13/2019 5:30:44 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Mar2019\190328\190105 2019-03-28 09-18-27
                \IA_IPA30_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:45:17 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 7:3, 0.8 ml/min
=====
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



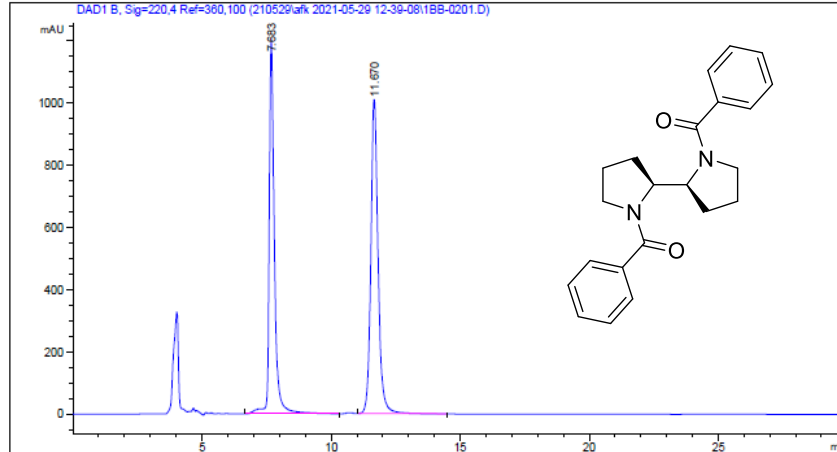
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.807	1	BB	111.66603	2.74029	0.2501
2	15.549	1	BB	4.45319e4	1782.91724	99.7499

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-B-02
Injection Date  : 5/29/2021 1:11:06 PM       Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-29 12-39-08\IA_IPA30_220nm_30min.M
Last changed   : 3/13/2019 5:30:44 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-29 12-39-08\IA_IPA30_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:37:49 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 7:3, 0.8 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

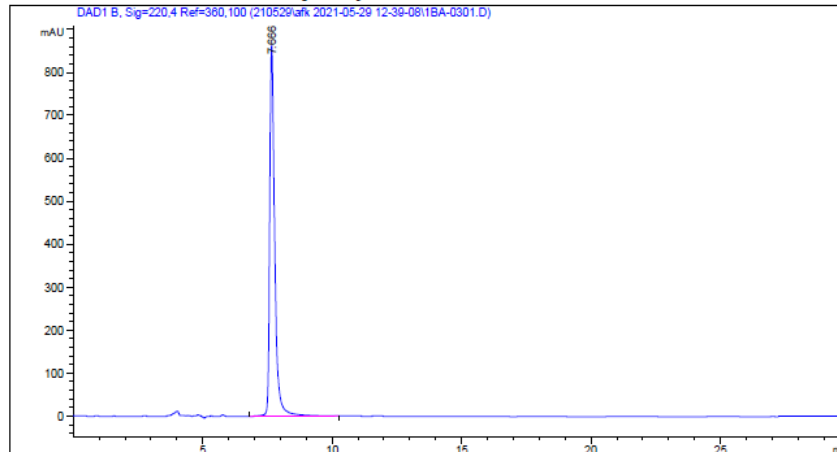


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.683	1	BB	1.66559e4	1197.66443	45.8170
2	11.670	1	BB	1.96872e4	1009.99969	54.1830

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-B-01
Injection Date  : 5/29/2021 1:42:09 PM       Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-29 12-39-08\IA_IPA30_220nm_30min.M
Last changed   : 3/13/2019 5:30:44 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-29 12-39-08\IA_IPA30_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:37:49 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 7:3, 0.8 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



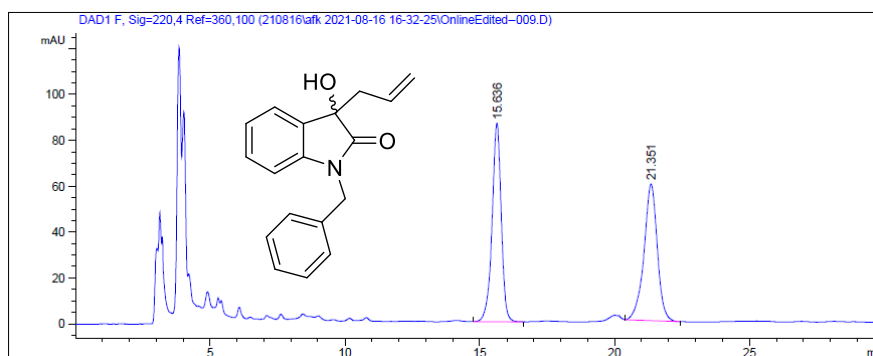
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.666	1	BB	1.16463e4	865.04242	100.0000

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    9
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P2-B-01
Injection Date  : 8/16/2021 8:41:27 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 9/22/2018 12:09:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH5_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 11:42:38 AM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

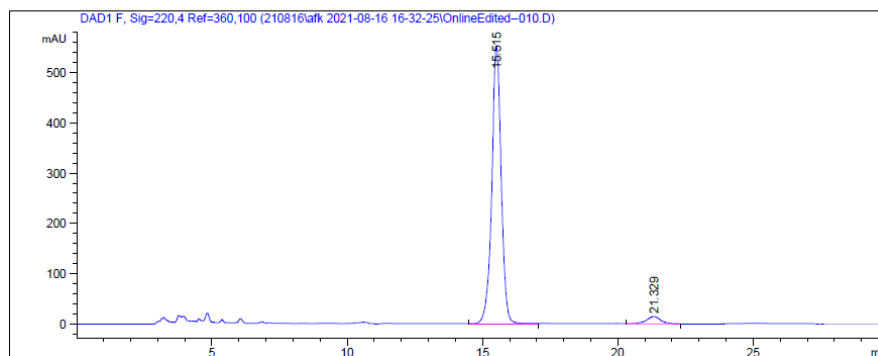


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.636	BB	0.3578	2048.93286	86.68491	50.0291
2	21.351	BB	0.5102	2046.54919	59.66433	49.9709

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :   10
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P2-B-02
Injection Date  : 8/16/2021 9:12:26 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 9/22/2018 12:09:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH5_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 11:42:38 AM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.515	BB	0.3655	1.33380e4	552.85242	96.2323
2	21.329	BB	0.5276	522.21051	14.38265	3.7677

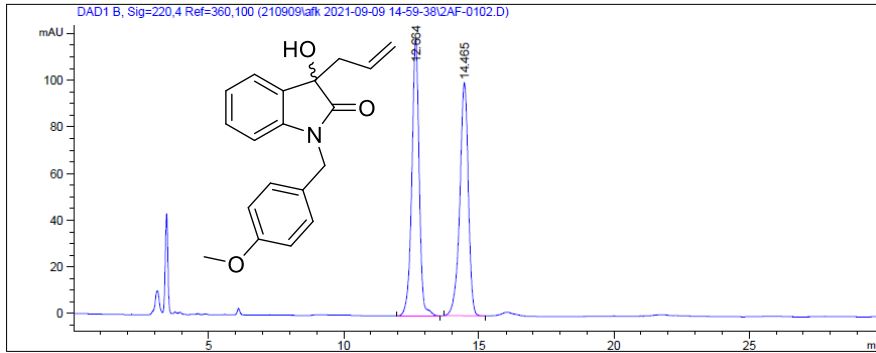
1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : F2-A-06
Injection Date  : 9/9/2021 3:31:30 PM                 Inj       :    2
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210909\afk 2021-09-09 14-59-38\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210909\afk 2021-09-09 14-59-38\IA_EtOH10_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 4:39:33 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



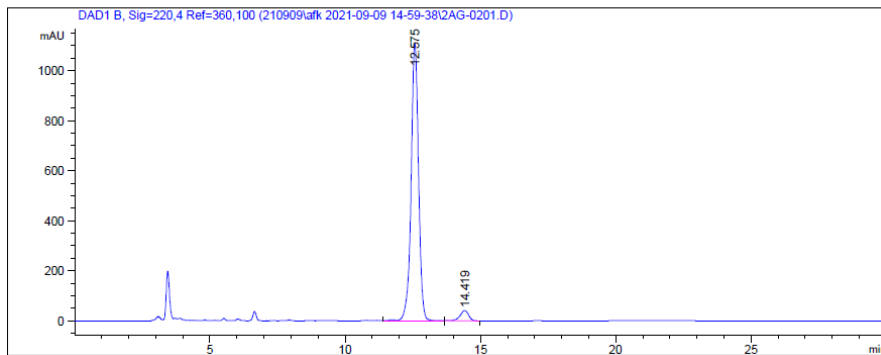
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.664	1	BB	2253.82593	118.71621	50.6107
2	14.465	1	BB	2199.43750	99.90895	49.3893

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : F2-A-07
Injection Date  : 9/9/2021 4:02:30 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210909\afk 2021-09-09 14-59-38\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210909\afk 2021-09-09 14-59-38\IA_EtOH10_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 4:39:33 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



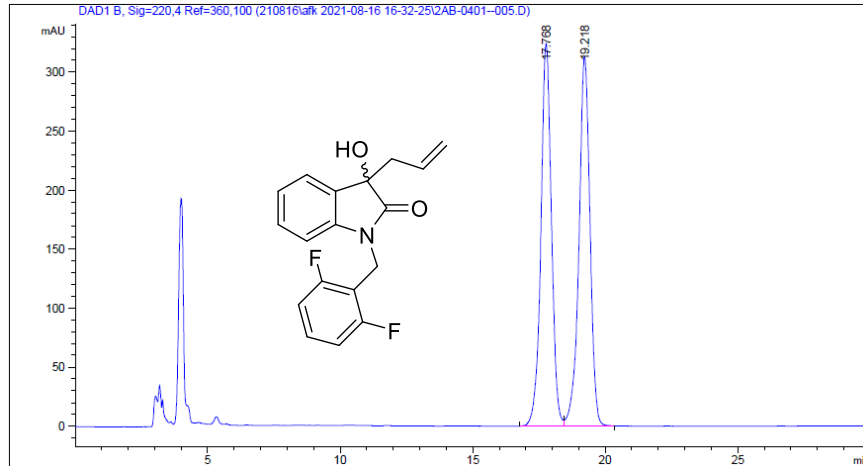
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.575	1	VB R	2.11787e4	1111.66821	95.9410
2	14.419	1	BB	896.00159	41.22172	4.0590

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P2-A-02
Injection Date  : 8/16/2021 6:37:26 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed   : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 11:41:55 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

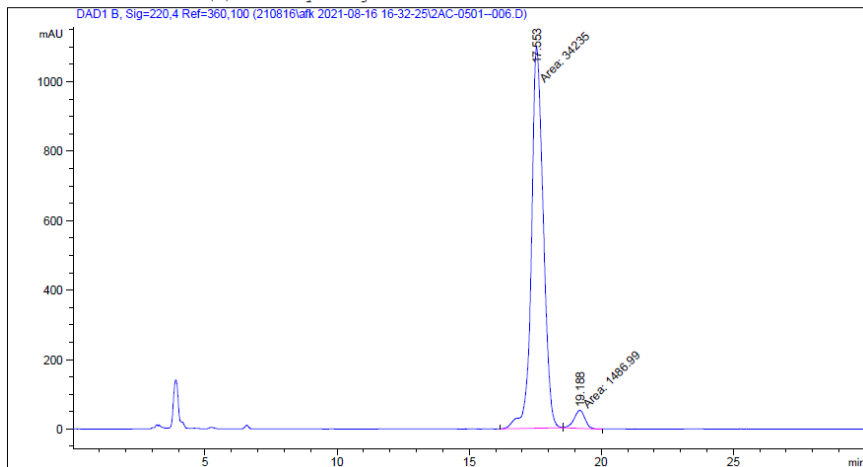


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.768	1	BV	8958.19434	324.02350	49.6840
2	19.218	1	VB	9072.15430	313.15536	50.3160

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    6
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P2-A-03
Injection Date  : 8/16/2021 7:08:26 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed   : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 11:41:55 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



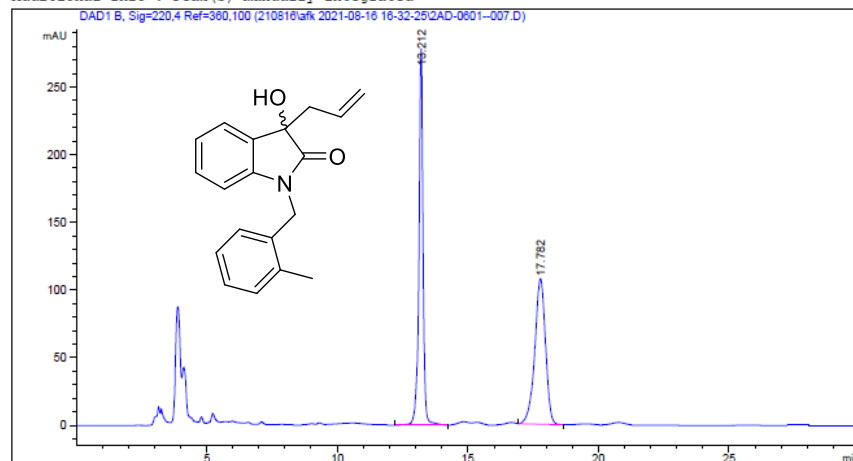
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	17.553	1	MM	3.42350e4	1098.73413	95.8373
2	19.188	1	MM	1486.98792	52.31199	4.1627

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    7
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P2-A-04
Injection Date  : 8/16/2021 7:39:24 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed    : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed    : 8/19/2021 12:59:11 PM by SYSTEM
                  (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

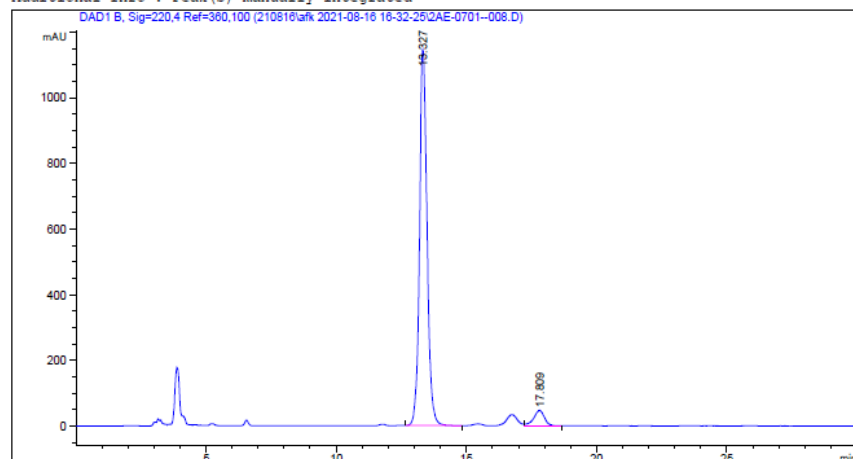


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.212	1	BB	3077.41968	278.27045	50.0786
2	17.782	1	BB	3067.76099	107.61227	49.9214

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    8
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P2-A-05
Injection Date  : 8/16/2021 8:10:22 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed    : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-16 16-32-25\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed    : 8/19/2021 12:59:11 PM by SYSTEM
                  (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



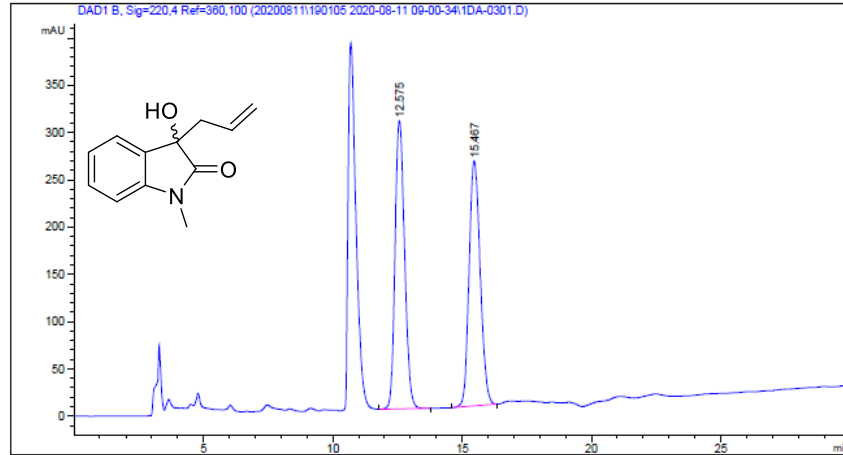
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.327	1	BB	2.30138e4	1146.52014	94.5784
2	17.809	1	VB	1319.23926	46.72829	5.4216

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                    Location  : P1-D-01
Injection Date  : 8/11/2020 10:34:37 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200811\190105 2020-08-11 09-00-34\OJ_IPA5_220nm_30min.M
Last changed   : 7/31/2019 11:31:34 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200811\190105 2020-08-11 09-00-34\OJ_IPA5_220nm_30min.M
               (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:23:25 PM by SYSTEM
               (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

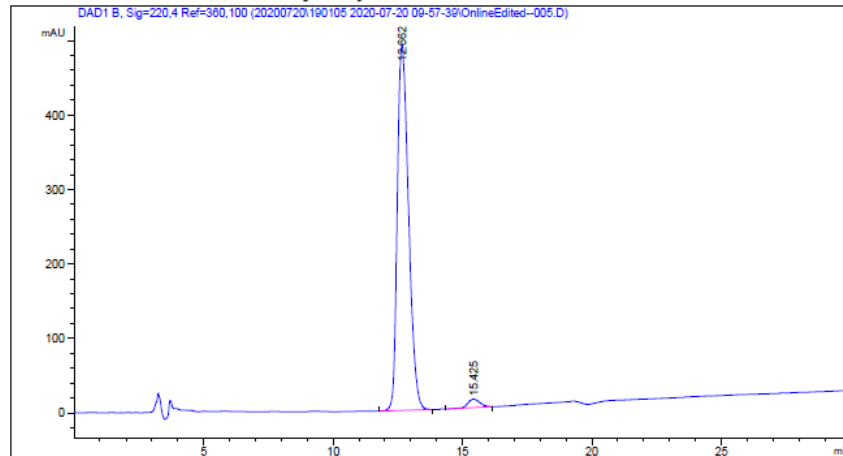


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.575	1	BB	7814.91699	304.75806	50.2777
2	15.467	1	BB	7728.60010	259.29230	49.7223

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                    Location  : P1-D-02
Injection Date  : 7/20/2020 12:02:45 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200720\190105 2020-07-20 09-57-39\OJ_IPA5_220nm_30min.M
Last changed   : 7/31/2019 11:31:34 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200720\190105 2020-07-20 09-57-39\OJ_IPA5_220nm_30min.M
               (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:22:34 PM by SYSTEM
               (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



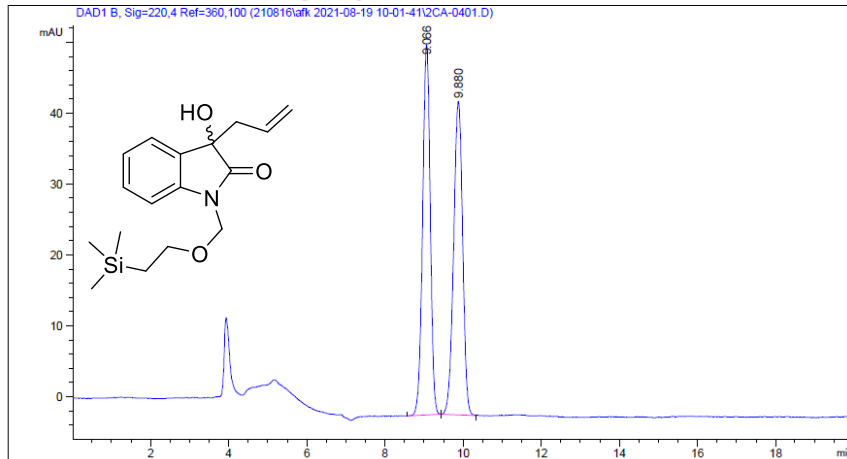
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	12.662	1	BB	1.48095e4	490.43216	97.5908
2	15.425	1	BB	365.59235	11.38024	2.4092

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    6
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : F2-C-01
Injection Date  : 8/19/2021 12:07:42 PM      Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-19 10-01-41\IA_IPA5_220nm_30min_0.8ml_
20min.M
Last changed   : 8/19/2021 9:59:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-19 10-01-41\IA_IPA5_220nm_30min_0.8ml_
20min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/19/2021 12:57:05 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 0.8 ml/min 20 min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

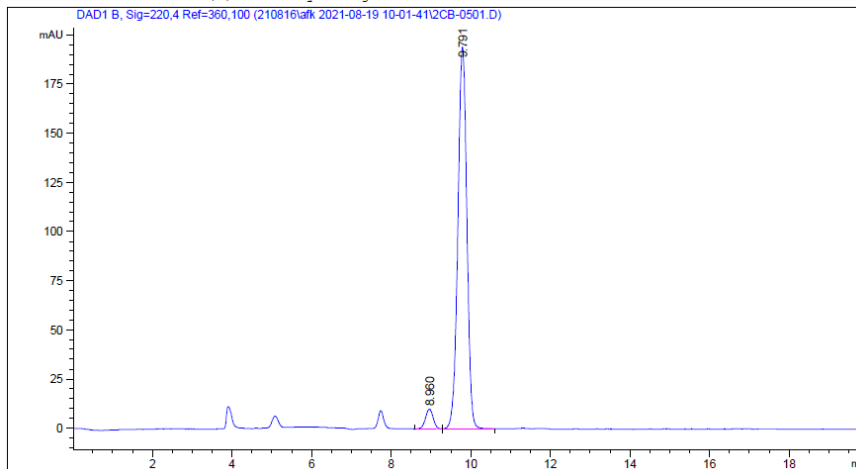


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.066	1	BB	708.76190	52.26928	49.9122
2	9.880	1	BB	711.25598	44.24382	50.0878

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    7
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : F2-C-02
Injection Date  : 8/19/2021 12:28:40 PM      Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-19 10-01-41\IA_IPA5_220nm_30min_0.8ml_
20min.M
Last changed   : 8/19/2021 9:59:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210816\afk 2021-08-19 10-01-41\IA_IPA5_220nm_30min_0.8ml_
20min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/19/2021 12:57:05 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 0.8 ml/min 20 min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



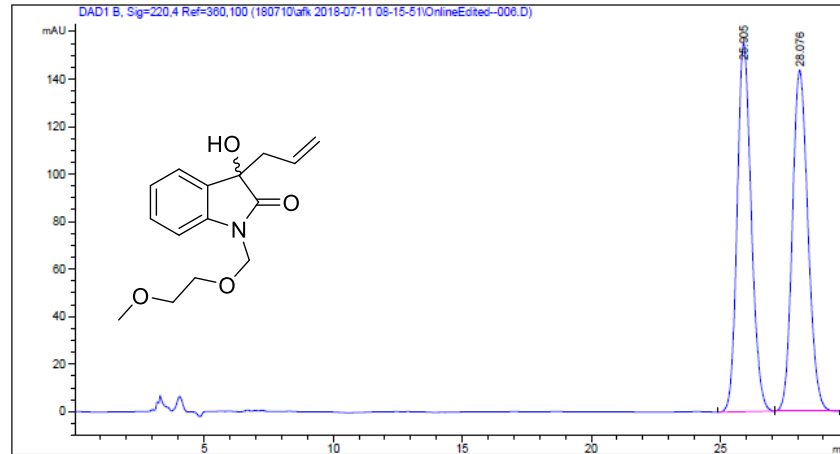
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.960	1	BB	135.53658	10.07384	4.2592
2	9.791	1	BB	3046.64819	194.25447	95.7408

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    6
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-C-01
Injection Date  : 7/11/2018 10:51:53 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Method         : C:\Chem32\1\Data\180710\afk 2018-07-11 08-15-51\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 7/11/2018 10:46:34 AM by SYSTEM
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

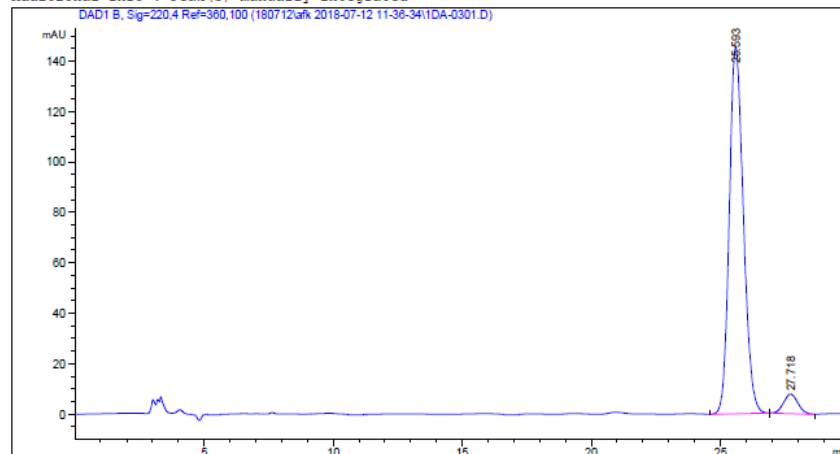


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	25.905	1	BB	5889.07715	155.12653	49.3807
2	28.076	1	BB	6036.78369	143.57767	50.6193

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-D-01
Injection Date  : 7/12/2018 12:39:38 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed   : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 7/12/2018 1:13:00 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



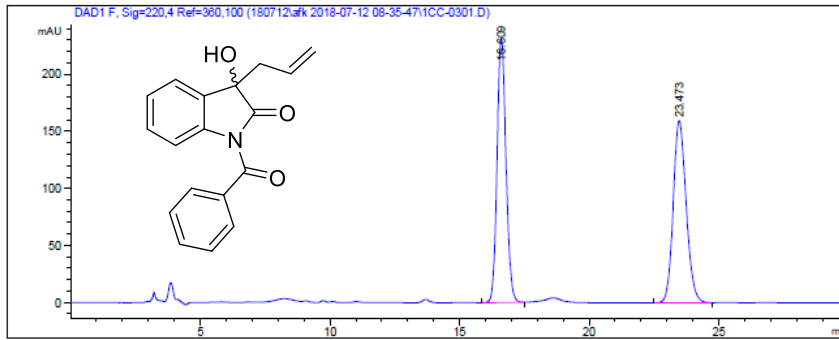
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	25.593	1	BB	5526.19824	145.39703	94.9037
2	27.718	1	BB	296.75308	7.72678	5.0963

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-C-03
Injection Date  : 7/12/2018 9:38:46 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 08-35-47\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 6/26/2018 11:27:34 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 08-35-47\IA_EtOH5_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 7/12/2018 10:23:24 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```

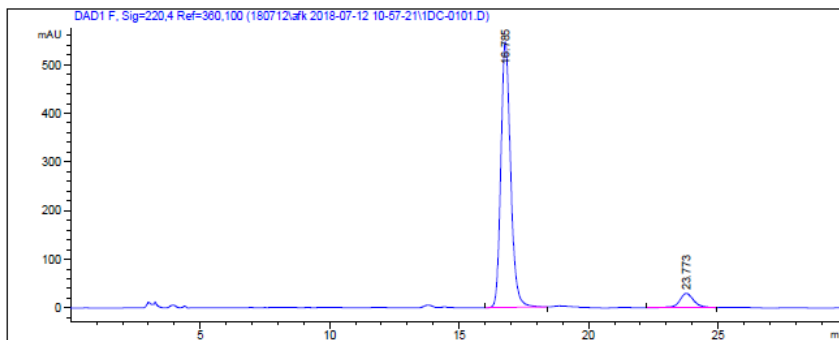


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.609	BB	0.3694	5539.20898	231.29620	49.8851
2	23.473	BB	0.5369	5564.72070	159.53349	50.1149

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    1
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-D-03
Injection Date  : 7/12/2018 10:58:17 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 10-57-21\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 6/26/2018 11:27:34 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 10-57-21\IA_EtOH5_220nm_30min.M (
Sequence Method)
Last changed   : 7/12/2018 11:37:05 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



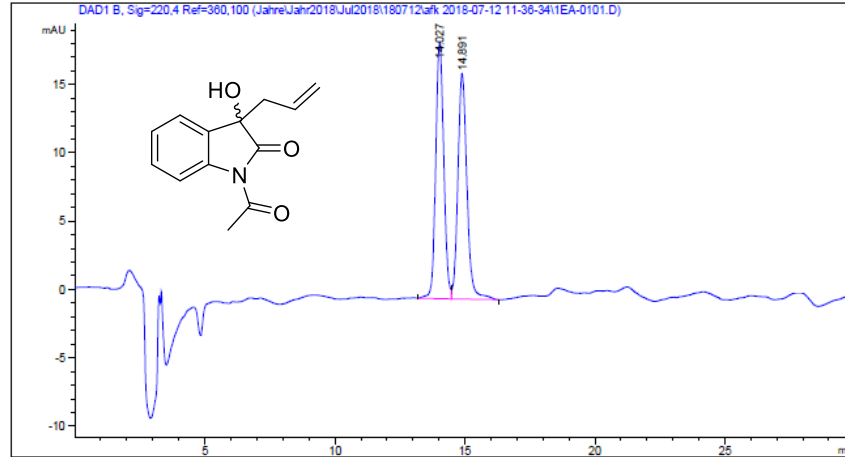
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.785	BB	0.4007	1.42700e4	546.35046	92.8580
2	23.773	BB	0.5690	1097.54690	29.16947	7.1420

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    1
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-E-01
Injection Date  : 7/12/2018 11:37:28 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed   : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2018\Jul2018\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_
                EtOH4_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 7/12/2018 1:46:42 PM by SYSTEM
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

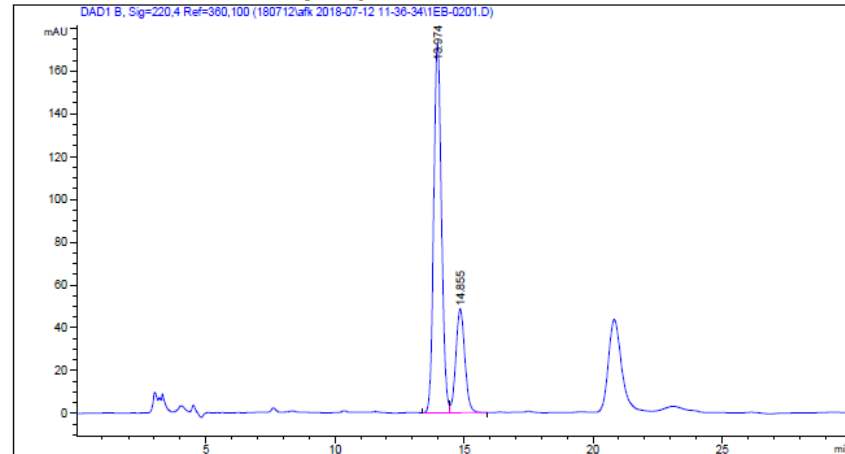


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.974	1	BV	3604.56128	172.25301	75.5434
2	14.855	1	VB	1166.94958	48.61363	24.4566

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-E-02
Injection Date  : 7/12/2018 12:08:38 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_EtOH4_220nm_30min.M
Last changed   : 7/11/2018 8:14:23 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\180712\afk 2018-07-12 11-36-34\IA_EtOH4_220nm_30min.M (
                Sequence Method)
Last changed   : 7/12/2018 1:13:00 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 96:4, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.974	1	BV	3604.56128	172.25301	75.5434
2	14.855	1	VB	1166.94958	48.61363	24.4566

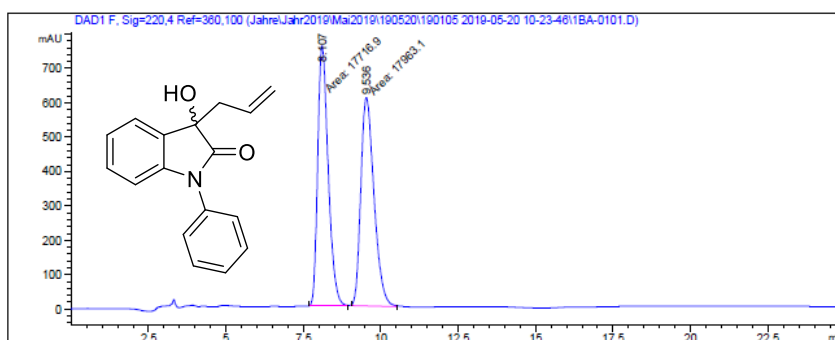
1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    1
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-01
Injection Date  : 5/20/2019 10:24:48 AM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190520\190105 2019-05-20 10-23-46\OD_IPA7_220nm_25min.M
Last changed   : 5/20/2019 10:23:19 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Mai2019\190520\190105 2019-05-20 10-23-46
                \OD_IPA7_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:24:25 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 93:7, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



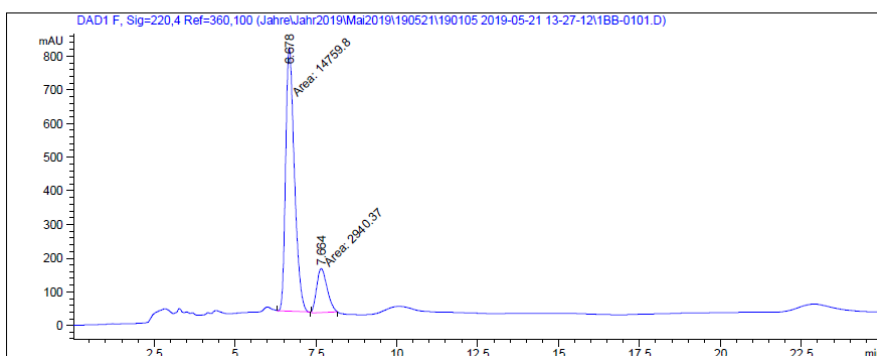
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.107	MM	0.3910	1.77169e4	788.24628	49.6549
2	9.536	MM	0.4938	1.79631e4	606.26569	50.3451

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    1
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-02
Injection Date  : 5/21/2019 1:28:07 PM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190521\190105 2019-05-21 13-27-12\OD_IPA10_220nm_25min.M
Last changed   : 5/20/2019 11:03:29 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Mai2019\190521\190105 2019-05-21 13-27-12
                \OD_IPA10_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 9/9/2021 2:46:57 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



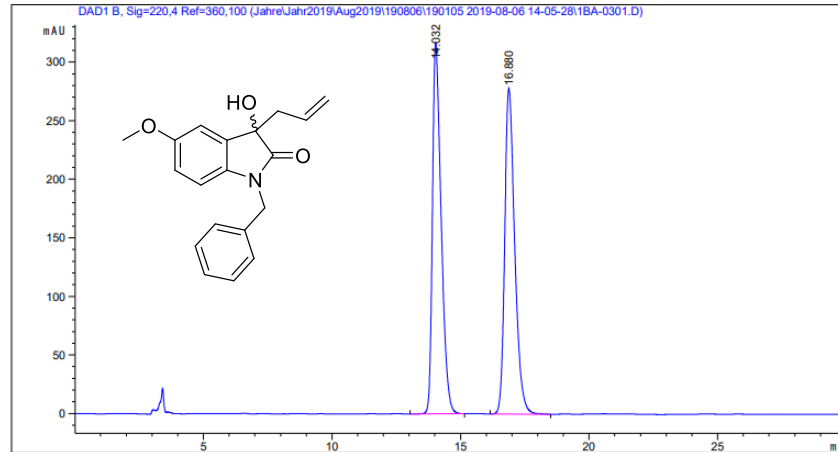
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	6.678	MM	0.3142	1.47598e4	782.96338	83.3879
2	7.664	MM	0.3739	2940.37085	131.06065	16.6121

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-01
Injection Date  : 8/6/2019 3:08:31 PM                  Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH20_220nm_30min.M
Last changed   : 7/30/2019 11:18:54 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH20_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:15:26 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 80:20, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

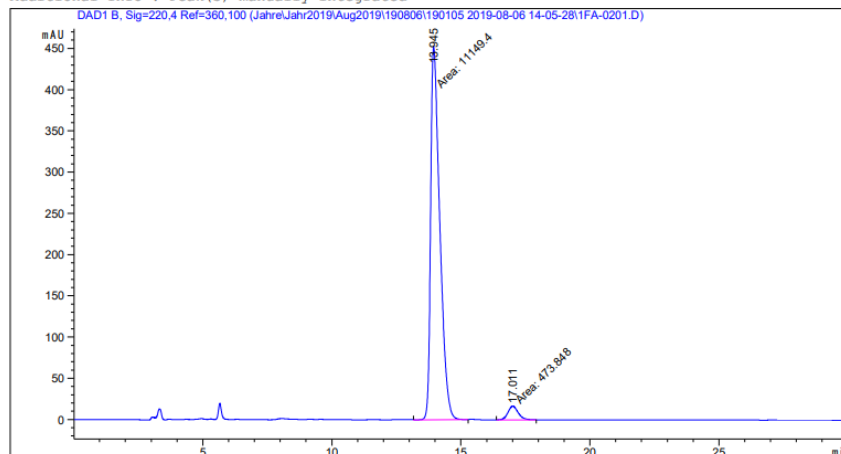


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.032	1	BB	7442.85303	316.55966	49.7433
2	16.880	1	BB	7519.66064	277.92685	50.2567

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-F-01
Injection Date  : 8/6/2019 2:37:29 PM                  Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH20_220nm_30min.M
Last changed   : 7/30/2019 11:18:54 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH20_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:43:14 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 80:20, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

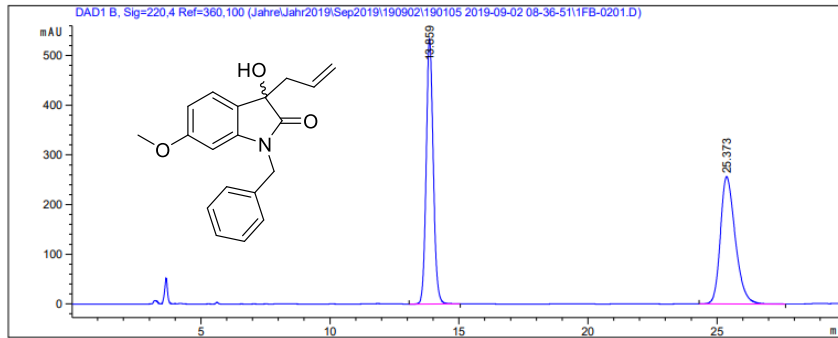


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.945	1	MM	1.11494e4	451.94571	95.9233
2	17.011	1	MM	473.84848	16.87348	4.0767

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-F-02
Injection Date  : 9/2/2019 9:08:52 AM        Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190902\190105 2019-09-02 08-36-51\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Sep2019\190902\190105 2019-09-02 08-36-51
               \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:52:23 AM by SYSTEM
               (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min
=====
```

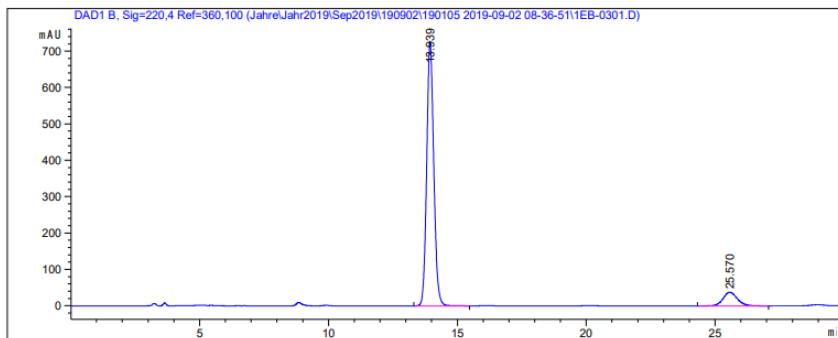
Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.859	1	BB	1.01352e4	533.68585	49.7332
2	25.373	1	BB	1.02439e4	256.18335	50.2668

```
=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-E-02
Injection Date  : 9/2/2019 9:39:55 AM        Inj       :    1
                                                Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190902\190105 2019-09-02 08-36-51\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Sep2019\190902\190105 2019-09-02 08-36-51
               \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:52:23 AM by SYSTEM
               (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min
=====
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



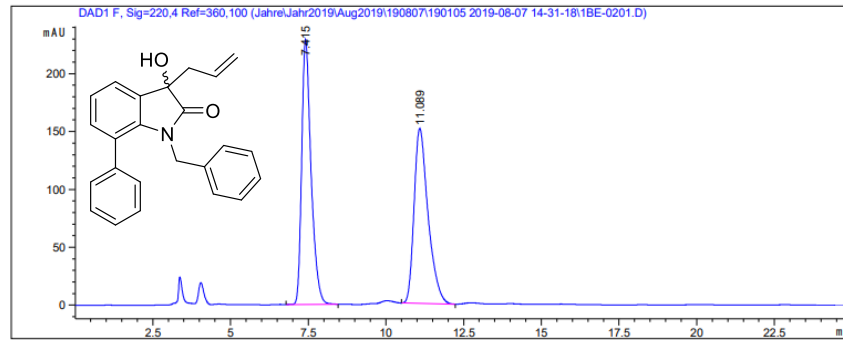
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	13.939	1	BB	1.37950e4	726.55762	90.5610
2	25.570	1	BB	1437.82544	37.47099	9.4390

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-05
Injection Date  : 8/7/2019 2:58:22 PM                   Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190807\190105 2019-08-07 14-31-18\OD_IPA5_220nm_25min.M
Last changed   : 5/18/2019 1:48:20 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190807\190105 2019-08-07 14-31-18
\OD_IPA5_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:32:58 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

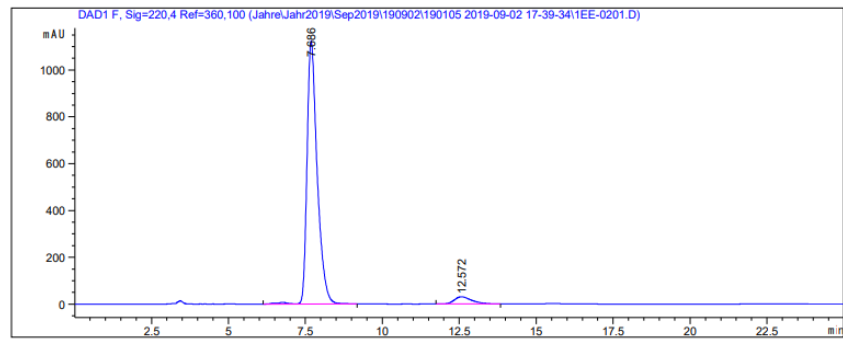


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.415	BB	0.3144	4796.74805	228.93387	50.3437
2	11.089	BB	0.4690	4731.25098	151.20743	49.6563

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-E-05
Injection Date  : 9/2/2019 6:06:36 PM                   Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190902\190105 2019-09-02 17-39-34\OD_IPA5_220nm_25min.M
Last changed   : 5/18/2019 1:48:20 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Sep2019\190902\190105 2019-09-02 17-39-34
\OD_IPA5_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:31:38 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.686	VB R	0.3421	2.58049e4	1122.96204	95.4693
2	12.572	BB	0.5918	1224.64172	31.07124	4.5307

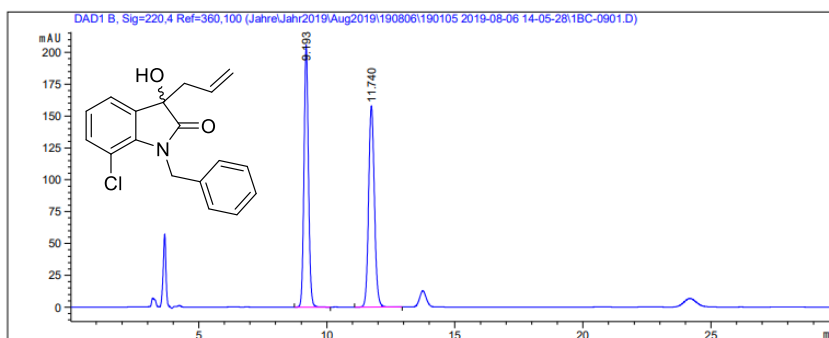
1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    9
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-03
Injection Date  : 8/6/2019 6:14:50 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
              \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
              (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



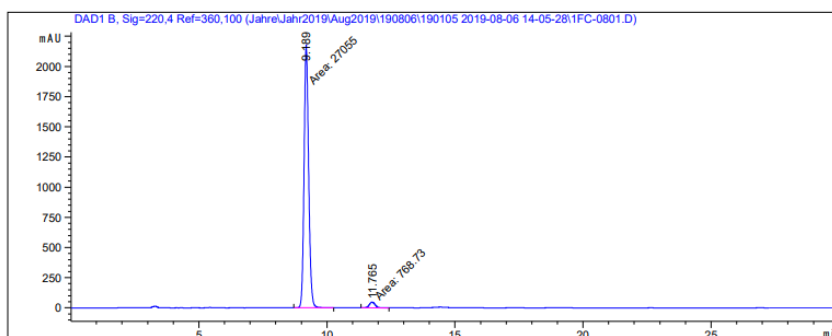
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.193	1	BB	2491.71191	205.84506	50.0986
2	11.740	1	BB	2481.90259	157.98508	49.9014

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    8
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-F-03
Injection Date  : 8/6/2019 5:43:50 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
              \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
              (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



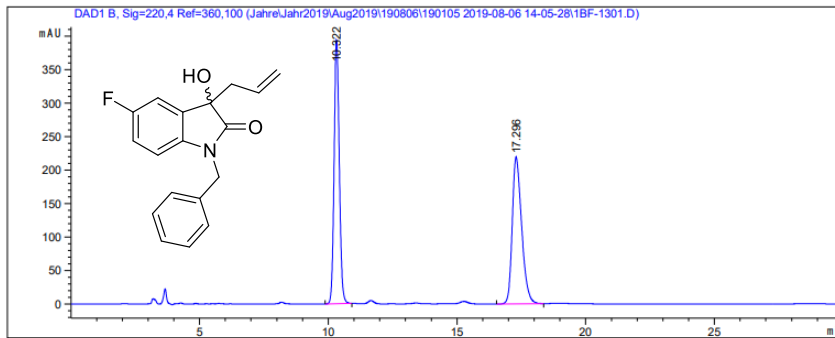
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.189	1	MM	2.70550e4	2176.59131	97.2371
2	11.765	1	MM	768.72998	47.70189	2.7629

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :   13
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-06
Injection Date  : 8/6/2019 8:19:02 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```

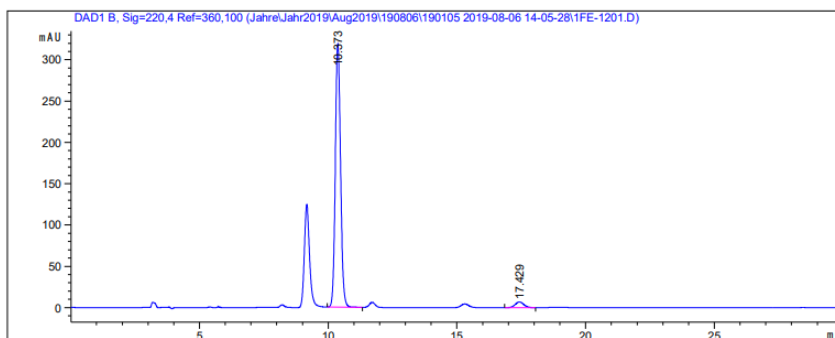


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.322	1	BB	5533.56055	393.86124	49.8617
2	17.296	1	BB	5564.26660	219.54054	50.1383

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :   12
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-F-05
Injection Date  : 8/6/2019 7:48:01 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



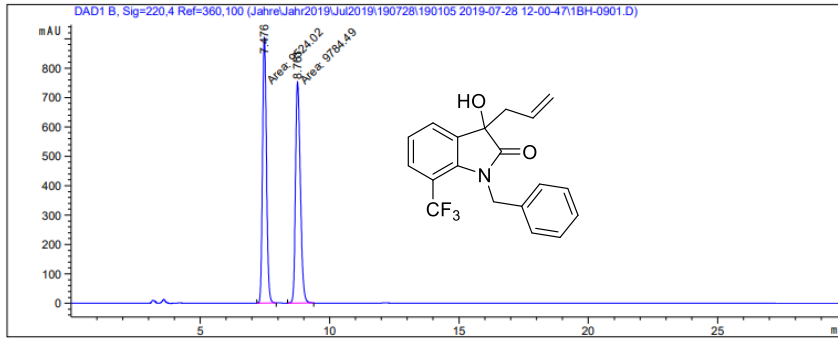
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.373	1	BB	4515.51270	318.60016	96.4907
2	17.429	1	BB	164.22552	6.94259	3.5093

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 10
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-B-08
Injection Date  : 7/28/2019 4:40:50 PM       Inj       : 1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190728\190105 2019-07-28 12-00-47\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Jul2019\190728\190105 2019-07-28 12-00-47
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:39:19 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```

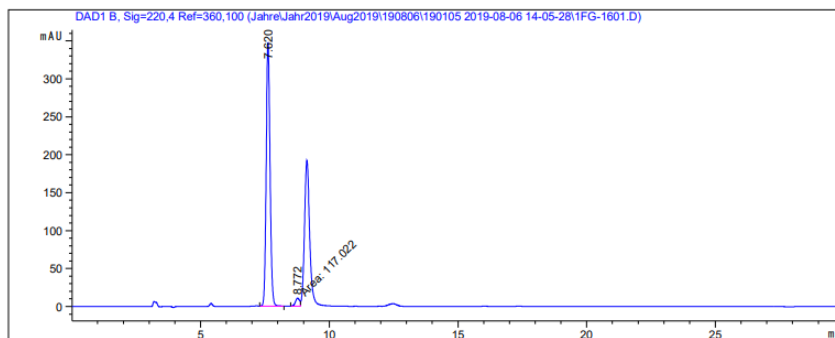


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.476	1	MM	9524.01758	903.43408	49.3255
2	8.761	1	MM	9784.48730	751.10242	50.6745

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line : 16
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-F-07
Injection Date  : 8/6/2019 9:52:11 PM       Inj       : 1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



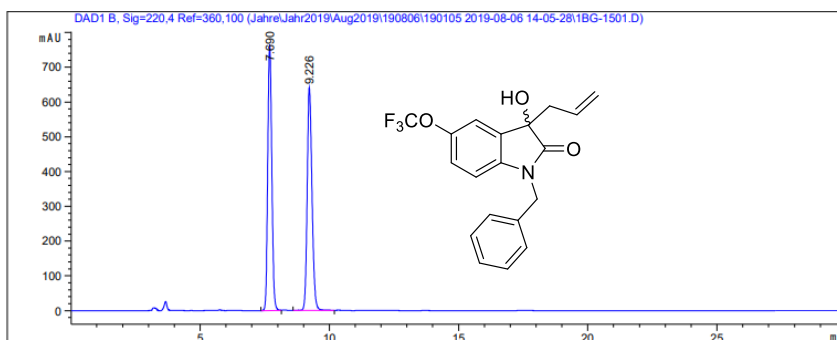
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.620	1	BB	3618.72388	346.95282	96.8675
2	8.772	1	MM	117.02181	10.35844	3.1325

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :   15
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-07
Injection Date  : 8/6/2019 9:21:08 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

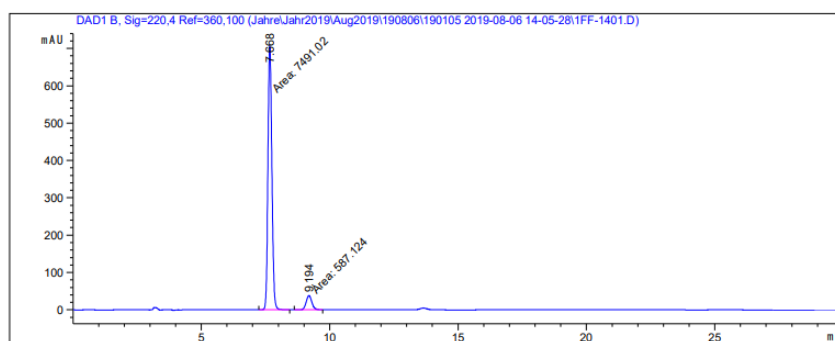


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.690	1	BB	8231.55469	764.23718	49.6968
2	9.226	1	BB	8331.99805	640.70490	50.3032

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :   14
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-F-06
Injection Date  : 8/6/2019 8:50:07 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\190806\190105 2019-08-06 14-05-28\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Aug2019\190806\190105 2019-08-06 14-05-28
\IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:44:37 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



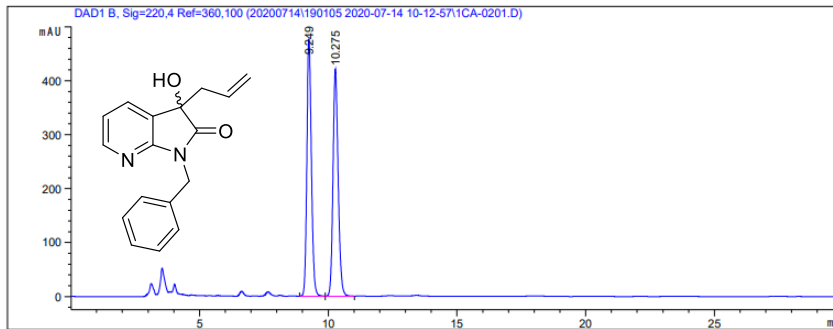
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	7.668	1	MM	7491.01709	705.06036	92.7319
2	9.194	1	MM	587.12390	38.06448	7.2681

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-C-01
Injection Date  : 7/14/2020 11:16:00 AM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200714\190105 2020-07-14 10-12-57\IA_EtOH10_220nm_30min.
M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200714\190105 2020-07-14 10-12-57\IA_EtOH10_220nm_30min.
M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:20:43 PM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```

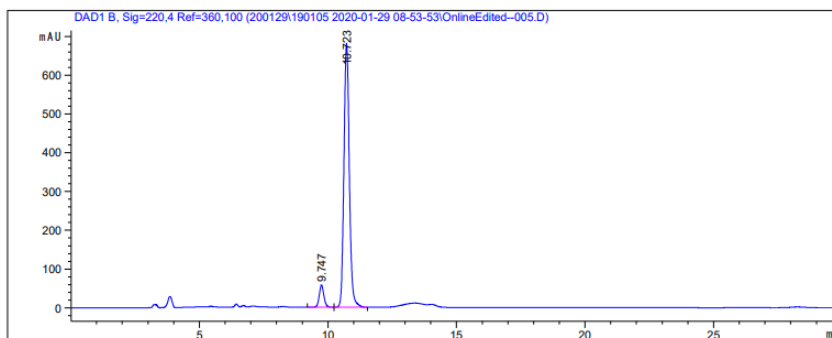


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.249	1	BB	5845.41553	476.57065	49.8186
2	10.275	1	BB	5887.98096	421.30057	50.1814

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-03
Injection Date  : 1/29/2020 10:59:00 AM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\200129\190105 2020-01-29 08-53-53\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed   : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\200129\190105 2020-01-29 08-53-53\IA_EtOH10_220nm_30min.M
(Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:16:09 PM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



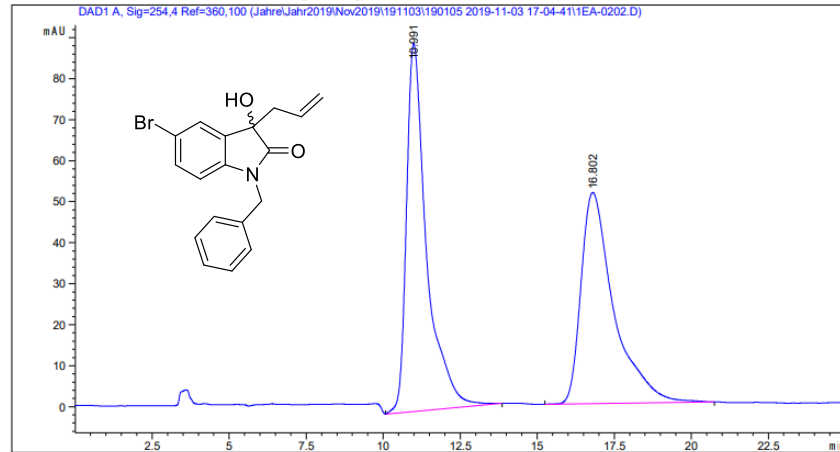
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.747	1	BB	727.87073	57.63335	6.8394
2	10.723	1	BB	9914.41895	680.10120	93.1606

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-E-01
Injection Date  : 11/3/2019 6:23:43 PM                 Inj       :    2
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\191103\190105 2019-11-03 17-04-41\OJ_IPA10_254nm_25min.M
Last changed   : 11/3/2019 4:44:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Nov2019\191103\190105 2019-11-03 17-04-41
\OJ_IPA10_254nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:56:14 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : OJ Heptan / Isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 254 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

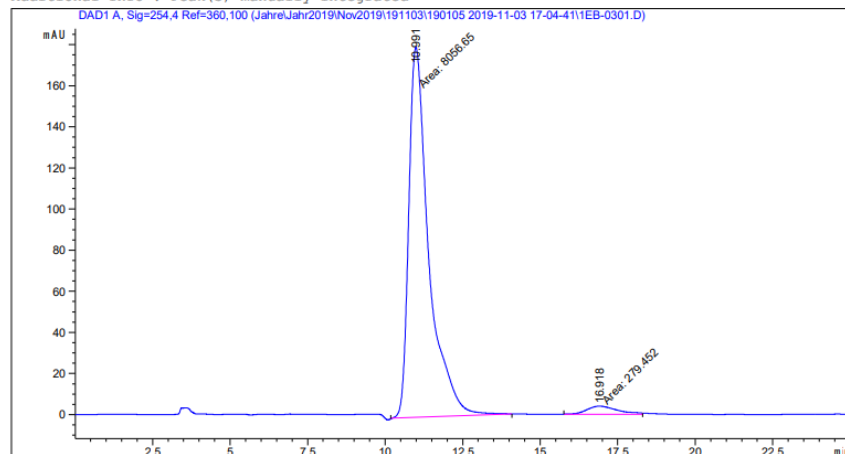


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.991	BB	0.6680	4078.18677	89.76853	51.6811
2	16.802	BB	1.0960	3812.86890	51.48500	48.3189

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-E-02
Injection Date  : 11/3/2019 6:49:43 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\191103\190105 2019-11-03 17-04-41\OJ_IPA10_254nm_25min.M
Last changed   : 11/3/2019 4:44:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Nov2019\191103\190105 2019-11-03 17-04-41
\OJ_IPA10_254nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:56:14 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : OJ Heptan / Isopropanol 90:10, 1.0 ml/min, 254 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



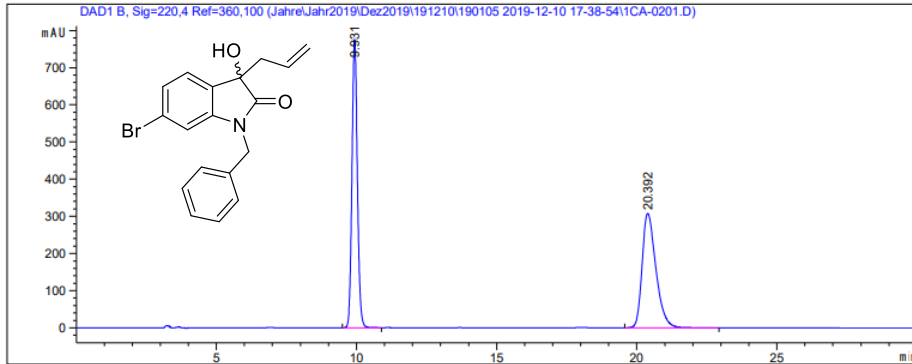
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.991	MM	0.7459	8056.65186	180.02541	96.6477
2	16.918	MM	1.1615	279.45154	4.00984	3.3523

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-C-01
Injection Date  : 12/10/2019 6:10:55 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\191210\190105 2019-12-10 17-38-54\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed    : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Dez2019\191210\190105 2019-12-10 17-38-54
                 \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed    : 8/16/2021 11:59:19 AM by SYSTEM
                 (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```

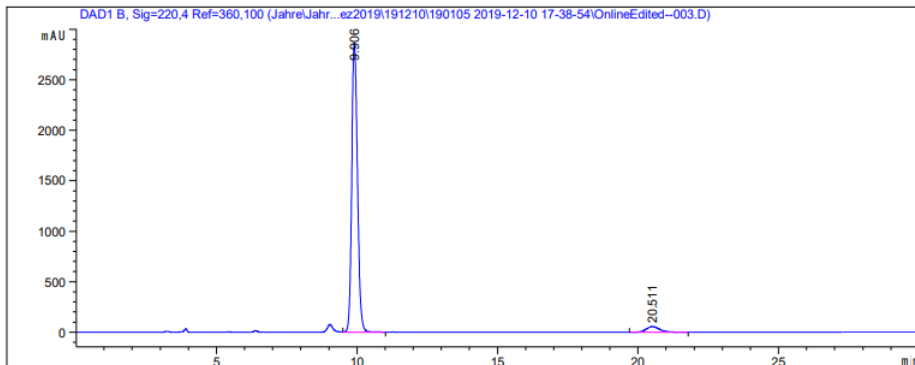


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.931	1	BB	1.03997e4	774.03265	49.7655
2	20.392	1	BB	1.04978e4	307.69070	50.2345

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-C-02
Injection Date  : 12/10/2019 6:41:56 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\191210\190105 2019-12-10 17-38-54\IA_EtOH10_220nm_30min.M
Last changed    : 7/28/2019 11:59:44 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Dez2019\191210\190105 2019-12-10 17-38-54
                 \IA_EtOH10_220nm_30min.M (Sequence Method)
Last changed    : 8/16/2021 11:59:19 AM by SYSTEM
                 (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Ethanol 90:10, 1.0 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



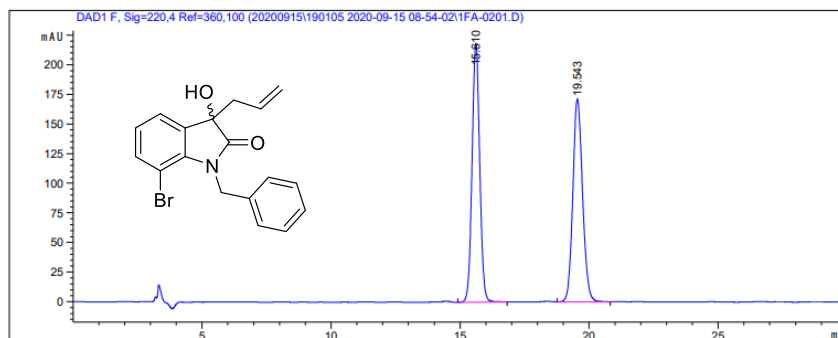
Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	9.906	1	VB	4.06662e4	2860.93945	95.7064
2	20.511	1	BB	1824.37732	55.48691	4.2936

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-F-01
Injection Date  : 9/15/2020 9:26:03 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200915\190105 2020-09-15 08-54-02\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 9/22/2018 12:09:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200915\190105 2020-09-15 08-54-02\IA_EtOH5_220nm_30min.M
                (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:24:35 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

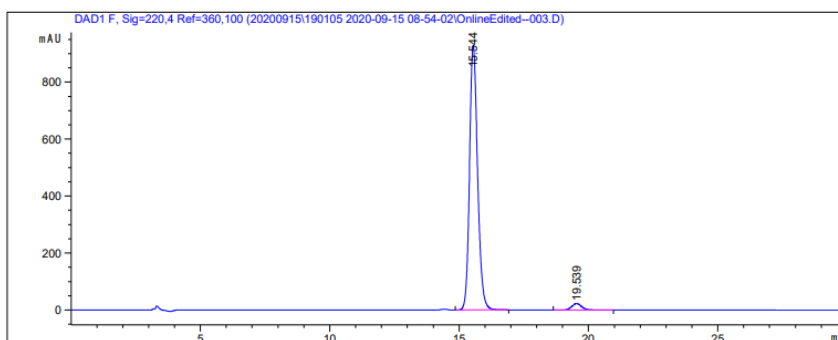


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.610	BB	0.3204	4497.91748	218.27267	50.0468
2	19.543	BB	0.4062	4489.49805	171.07265	49.9532

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-F-02
Injection Date  : 9/15/2020 9:57:06 AM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200915\190105 2020-09-15 08-54-02\IA_EtOH5_220nm_30min.M
Last changed   : 9/22/2018 12:09:23 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200915\190105 2020-09-15 08-54-02\IA_EtOH5_220nm_30min.M
                (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:24:35 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



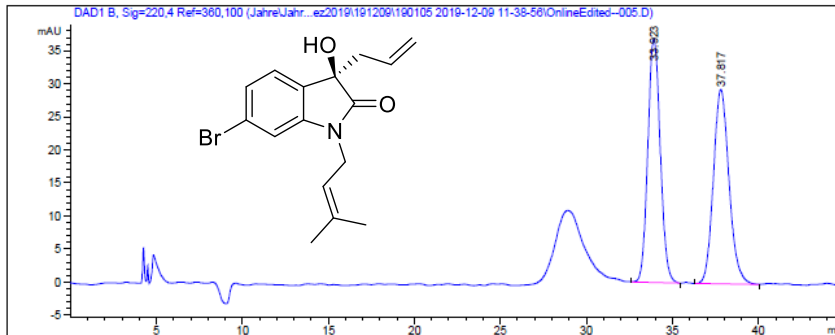
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.544	BB	0.3303	2.00766e4	928.50397	97.0348
2	19.539	BB	0.4174	613.51141	22.55319	2.9652

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    5
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : Pl-C-01
Injection Date  : 12/9/2019 2:44:03 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\191209\190105 2019-12-09 11-38-56\IA_EtOH1.5_220nm_25min.M
Last changed   : 12/9/2019 11:19:35 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Dez2019\191209\190105 2019-12-09 11-38-56
\IA_EtOH1.5_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:58:28 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 98.5:1.5, 0.8 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```

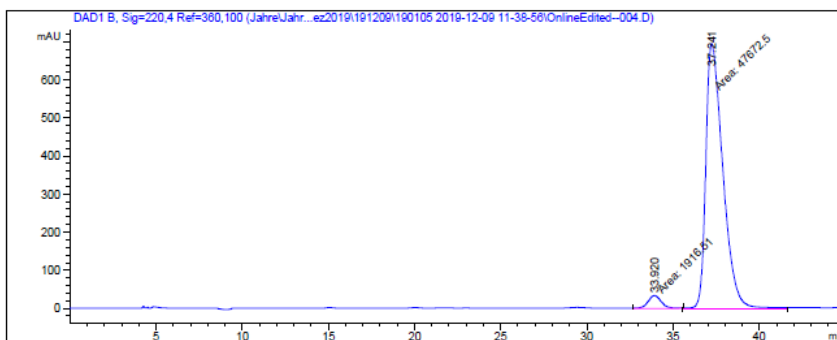


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	33.923	1	BB	1856.90686	36.94882	49.9463
2	37.817	1	BB	1860.90137	29.41438	50.0537

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : Pl-C-02
Injection Date  : 12/9/2019 1:58:01 PM                 Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\191209\190105 2019-12-09 11-38-56\IA_EtOH1.5_220nm_25min.M
Last changed   : 12/9/2019 11:19:35 AM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\Jahre\Jahr2019\Dez2019\191209\190105 2019-12-09 11-38-56
\IA_EtOH1.5_220nm_25min.M (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 11:58:28 AM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Ethanol 98.5:1.5, 0.8 ml/min

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
  
```



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	33.920	1	MM	1916.51331	34.25487	3.8648
2	37.241	1	MM	4.76725e4	695.99414	96.1352

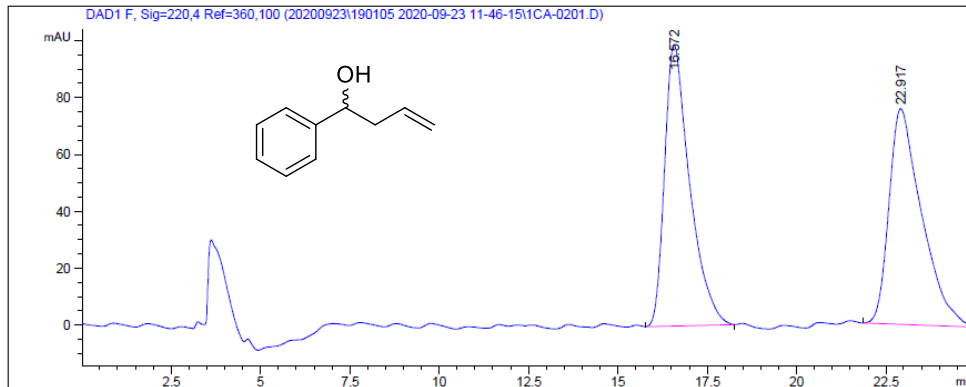
1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-C-01
Injection Date  : 9/23/2020 12:13:16 PM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\20200923\190105 2020-09-23 11-46-15\OD_IPA1_220nm_25min.M
Last changed    : 9/23/2020 7:23:04 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\20200923\190105 2020-09-23 11-46-15\OD_IPA1_220nm_25min.M
                (Sequence Method)
Last changed    : 8/16/2021 1:26:26 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Isopropanol 99:1, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



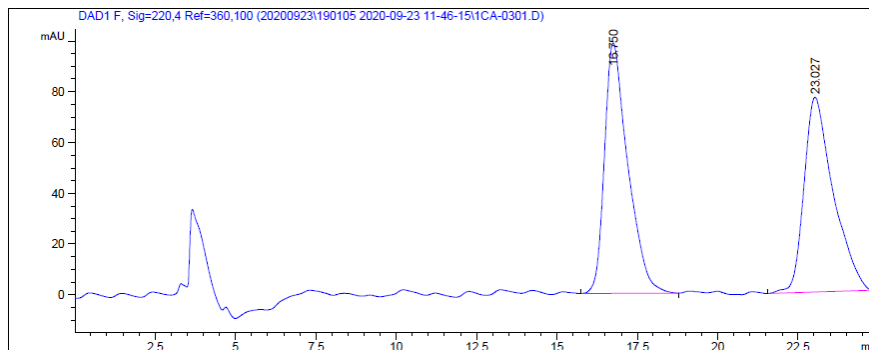
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.572	BB	0.7179	4851.77588	98.96895	50.1388
2	22.917	BBA	0.9077	4824.91650	75.89503	49.8612

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-C-01
Injection Date  : 9/23/2020 12:39:18 PM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl

Acq. Method     : C:\Chem32\1\Data\20200923\190105 2020-09-23 11-46-15\OD_IPA1_220nm_25min.M
Last changed    : 9/23/2020 7:23:04 AM by SYSTEM
Analysis Method : C:\Chem32\1\Data\20200923\190105 2020-09-23 11-46-15\OD_IPA1_220nm_25min.M
                (Sequence Method)
Last changed    : 8/16/2021 1:26:26 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info     : Heptan / Isopropanol 99:1, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



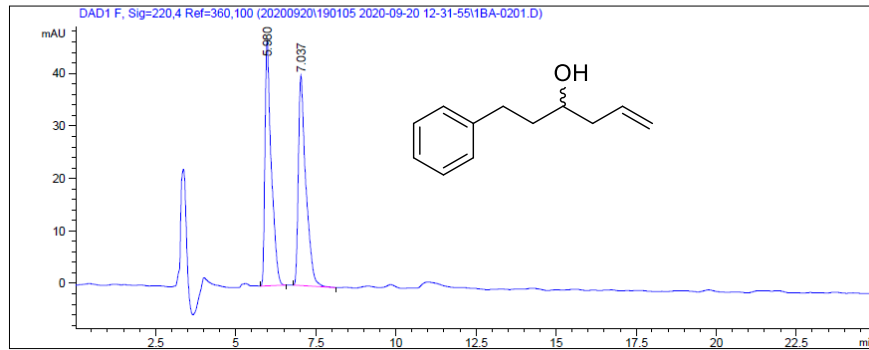
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	16.750	BB	0.7348	5011.54736	98.63634	50.7652
2	23.027	BB	0.9150	4860.46387	76.72920	49.2348

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    2
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-01
Injection Date  : 9/20/2020 12:58:56 PM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200920\190105 2020-09-20 12-31-55\OD_IPA5_220nm_25min.M
Last changed   : 5/18/2019 1:48:20 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200920\190105 2020-09-20 12-31-55\OD_IPA5_220nm_25min.M
                (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:25:15 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```

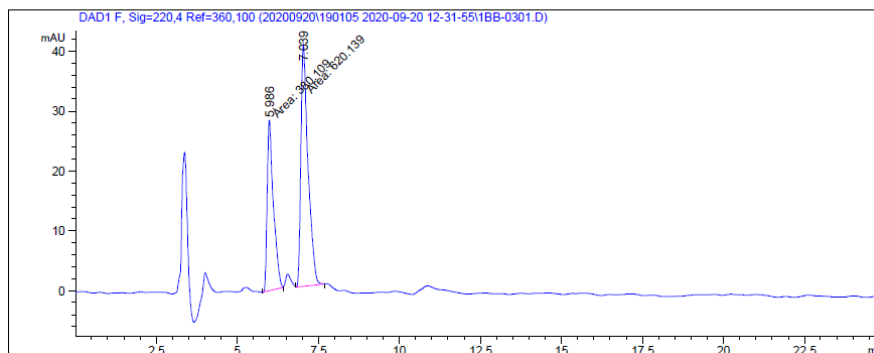


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.980	BB	0.1951	637.43097	46.74192	49.5567
2	7.037	BB	0.2312	648.83405	40.00630	50.4433

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                               Seq. Line :    3
Acq. Instrument : 1260HPLC                             Location  : P1-B-02
Injection Date  : 9/20/2020 1:24:56 PM                Inj       :    1
                                                    Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\20200920\190105 2020-09-20 12-31-55\OD_IPA5_220nm_25min.M
Last changed   : 5/18/2019 1:48:20 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\20200920\190105 2020-09-20 12-31-55\OD_IPA5_220nm_25min.M
                (Sequence Method)
Last changed   : 8/16/2021 1:25:15 PM by SYSTEM
                (modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 95:5, 1.0 ml/min, 220 nm

Additional Info : Peak(s) manually integrated
=====
    
```



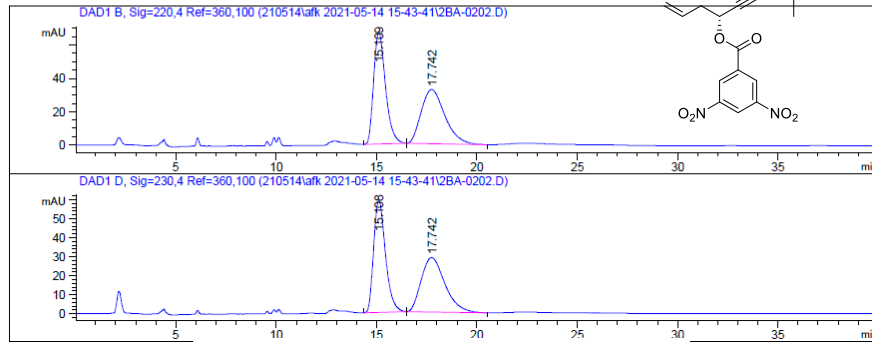
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	5.986	MM	0.2223	380.10855	28.49671	38.0014
2	7.039	MM	0.2559	620.13940	40.38194	61.9986

1. HPLC-Chromatogramme chiraler Verbindungen

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P2-B-01
Injection Date  : 5/14/2021 5:47:43 PM      Inj       :    2
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210514\afk 2021-05-14 15-43-41\AD-H_IPA0.5_230nm_40min_0.
5ml.M
Last changed   : 5/14/2021 3:40:07 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210514\afk 2021-05-14 15-43-41\AD-H_IPA0.5_230nm_40min_0.
5ml.M (Sequence Method)
Last changed   : 9/10/2021 3:33:17 PM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 99.5:0.5, 0.5 ml/min, 230 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated

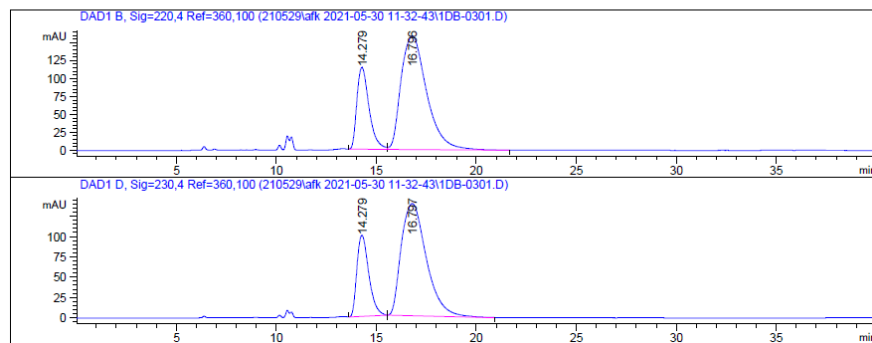


Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	15.108	2	BB	2417.58545	59.19224	23.7641
2	15.109	1	BB	2742.73804	67.13361	26.9602
3	17.742	1	BB	2658.05176	32.47422	26.1278
4	17.742	2	BB	2354.89258	28.67422	23.1478

```

=====
Acq. Operator   : SYSTEM                      Seq. Line :    4
Acq. Instrument : 1260HPLC                   Location  : P1-D-02
Injection Date  : 5/30/2021 1:36:46 PM      Inj       :    1
                                           Inj Volume: 5.000 µl
Acq. Method    : C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-30 11-32-43\AD-H_IPA0.5_230nm_40min_0.
5ml.M
Last changed   : 5/14/2021 3:40:07 PM by SYSTEM
Analysis Method: C:\Chem32\1\Data\210529\afk 2021-05-30 11-32-43\AD-H_IPA0.5_230nm_40min_0.
5ml.M (Sequence Method)
Last changed   : 9/10/2021 3:33:44 PM by SYSTEM
(modified after loading)
Method Info    : Heptan / Isopropanol 99.5:0.5, 0.5 ml/min, 230 nm
    
```

Additional Info : Peak(s) manually integrated



Peak #	RetTime [min]	Sig	Type	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	14.279	2	BB	4110.16748	99.56043	11.7535
2	14.279	1	BV	4815.19092	113.71553	13.7696
3	16.796	1	VB	1.40457e4	158.06607	40.1654
4	16.797	2	BB	1.19986e4	137.72963	34.3115