

**Organokatalytische Chromanonsynthese
und enantioselektive Synthese von Isochromanonen
und polysubstituierten Cyclohexanderivaten**

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

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin

Elisa-Tabea Cassens-Sasse

aus Northeim

Berichter: Universitätsprofessor Dr. D. Enders
Universitätsprofessor Dr. C. Bolm

Tag der mündlichen Prüfung: 01. Februar 2013

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen in der Zeit von November 2009 bis August 2012 angefertigt.

Teile dieser Arbeit sind bereits veröffentlicht:

'Control of Six Contiguous Stereocenters in an Asymmetric Organocatalytic One-Pot Michael/Michael/Aldol Addition Sequence'

D. Enders, G. Urbanietz, E. Cassens-Sasse, S. Keeß, G. Raabe, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1481-1488.

Herrn Prof. Dr. D. Enders danke ich herzlich für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen und für die überlassenen Freiheiten.

Herrn Prof. Dr. C. Bolm danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Der Narr hält sich für weise, aber der Weise weiß, dass er ein Narr ist.

William Shakespeare

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Asymmetrische Organokatalyse	1
1.1.1 Allgemeine Einführung	1
1.1.2 Prolin-basierte Organokatalyse	5
1.1.3 Thioharnstoff-basierte Organokatalyse	13
1.2 Chromanone	18
1.2.1 Vorkommen und biologische Aktivität von Chromanonen	18
1.2.2 Synthese mit Chromanonen	21
1.3 Cyclohexane	23
1.4 Isochromanone	28
1.4.1 Vorkommen von Isochromanonen	28
1.4.2 Synthesen von Isochromanonen.....	30
1.5 Aufgabenstellung.....	32
2 Hauptteil	34
2.1 Synthese und Derivatisierung von Chromanonen	34
2.2 Asymmetrische Organokatalyse zu polysubstituierten Cyclohexanen.....	50
2.3 Organokatalytische Aldolreaktion zu Isochromanonen	57
3 Zusammenfassung und Ausblick	71
3.1 Zusammenfassung.....	71
3.1.1 Cyclopropanierung von Chromanonen.....	71
3.1.2 <i>Friedel-Crafts</i> -artige Reaktion von Indolen mit 3-Nitrochromanonen.....	72
3.1.3 Eintopf-Reaktion zu polysubstituierten Cyclohexanderivaten	73
3.1.4 Organokatalytische Isochromanonsynthese	74
3.2 Ausblick.....	75
3.2.1 Chromanonchemie	75
3.2.2 Asymmetrische organokatalytische Eintopf-Synthese.....	75
3.2.3 Isochromanonchemie	76

4 Experimenteller Teil	79
4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit.....	79
4.2 Anmerkungen zur Analytik.....	83
4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	85
4.4 Einzelbeschreibung der Versuche	88
4.4.1 Synthese des Thioharnstoffkatalysators	88
4.4.2 Synthese der 3-Methylesterchromanone und deren Cyclopropanierung.....	92
4.4.3 Synthese der 3-Acetylchromanone.....	101
4.4.4 Synthese des 3-Carboxychromanons und dessen Katalyse.....	106
4.4.5 Synthese der 3-Nitrochromanone	110
4.4.6 <i>Friedel-Crafts</i> -artige Reaktion der 3-Nitrochromanone.....	117
4.4.7 Synthese der Nitroalken-Derivate	132
4.4.8 Synthese der Cyclohexane.....	136
4.4.9 Synthese des α,β -ungesättigten Esters und Katalyse zum Isochromanon .	157
4.4.10 Versuche zur Synthese des Nitroalkens	162
4.4.11 Synthese der Formylbenzoesäureester	166
4.4.12 Organokatalytische Aldol-Addition zu Isochromanonen	198
4.4.13 Synthese der Isochromenone	217
5 Danksagung	220
6 Abkürzungsverzeichnis	222
7 Literaturverzeichnis	225
8 Curriculum Vitae	235

1 Einleitung

1.1 Asymmetrische Organokatalyse

1.1.1 Allgemeine Einführung

Der Begriff Katalyse stammt aus dem Altgriechischen („Auflösung“) und beschreibt die Aktivierung, Beschleunigung oder Induktion einer chemischen Reaktion, die möglicherweise ohne Katalysator gar nicht ablaufen würde, wobei der Katalysator nicht verbraucht, sondern zurückgebildet wird und einen neuen Katalysezyklus eingehen kann.

Obwohl in der Natur viele Reaktionen durch Enzyme katalysiert werden, sprechen mehrere Gründe gegen deren Anwendung in der pharmazeutischen Industrie. Darunter zählen die geringe Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen, hohe Kosten, fast ausschließliche Reaktionsführung in Wasser, sowie Schwierigkeiten bei der Herstellung und der Handhabung durch die Größe der Enzyme zu den gravierendsten Gründen. Dennoch stellt Enzymkatalyse auf Grund ihrer Aktivität, Selektivität und dem Ursprung aus der Natur, die effektivste und am besten untersuchte Methode der Organokatalyse zur Synthese chiraler Moleküle dar.¹

Weitere große Errungenschaften sind durch die Kombination organischer Moleküle mit Übergangsmetallen entstanden. Hierbei sind einerseits die Hydrierungs,- bzw. Oxidationsreaktionen von *Knowles*,² *Noyori*³ und *Sharpless*⁴ sowie andererseits die Olefinmetathesen von *Chauvin*,⁵ *Grubbs*⁶ und *Schrock* von besonderer Bedeutung.⁷ Allerdings ist die Metallkatalyse im Allgemeinen mit hohen Kosten und einem hohen Aufwand bei der Reaktionsführung verbunden. Hierzu zählen die Oxidations- und Hydrolyseempfindlichkeit sowie die Toxizität der Metallverbindungen.⁸

Deshalb wurde nach neuen Katalysatorsystemen geforscht, die ähnliche Aktivitäten und Selektivitäten wie Metallkatalysatoren aufweisen, dabei allerdings umweltfreundlich und darüber hinaus besser handhabbar und kostengünstiger sind. Die asymmetrische Organokatalyse hat ihre Ursprünge Anfang des letzten

Jahrhunderts⁹ und beschreibt eine Reaktion, die durch geringe bis stöchiometrische Mengen kleiner, organischer Moleküle katalysiert wird.

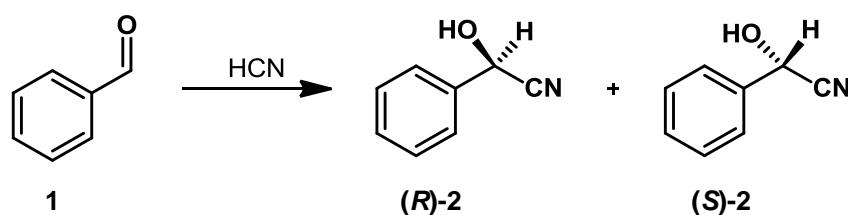


Abb. 1.1.1: Erste asymmetrische organokatalytische Reaktion von *Bredig* und *Fieske*.

Die erste organokatalytische asymmetrische Reaktion wurde 1912 von *Bredig* und *Fieske* veröffentlicht (Abb. 1.1.1). Bei dieser Reaktion wurde ein Enantiomerenüberschuss von 10% durch Zusatz von chiralen Naturstoffen wie Chinin (**3**) bzw. Chinidin (**4**), erreicht.¹⁰

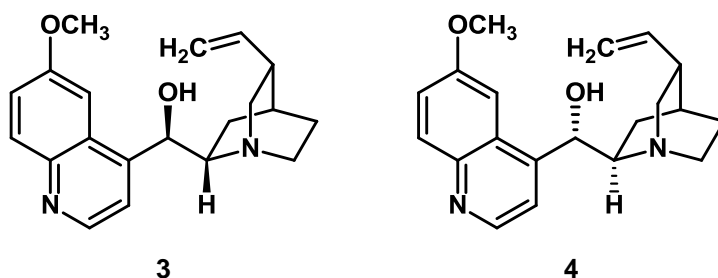


Abb. 1.1.2: Chinin (**3**) und Chinidin (**4**) als Katalysatoren zur asymmetrischen, organokatalytischen Reaktion nach *Bredig* und *Fieske*.

Obwohl die Methodik der Organokatalyse somit bereits bekannt war, dauerte es fast noch 100 Jahre, bis organische Katalysatoren Anwendung in der asymmetrischen Katalyse fanden. Zu diesem Zeitpunkt begann die Forschung im Bereich der Organokatalyse fast explosionsartig zu wachsen und wurde in den letzten 12 Jahren zum dritten Standbein der asymmetrischen Katalyse.¹¹ Diese starke Entwicklung ist unter anderem der Pionierarbeit von *Barbas*, *Enders*, *Jacobsen*, *Jørgensen*, *List*, *MacMillan* und *Shi* zu verdanken.¹²

Die Vorteile der Organokatalyse sind zahlreich und überzeugend. Hervorstechend ist vor allem, dass die verwendeten Organokatalysatoren meist ungiftig sind und somit eine wesentlich größere Umweltverträglichkeit aufweisen. Zudem sind sie in der Regel äußerst robust und einfach in der Handhabung. Insbesondere sind die

Katalysatoren stabil gegenüber Sauerstoff und Hydrolyse. Daher ist ein Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre nicht notwendig. Diese relativ kleinen organischen Moleküle sind oft sehr preiswert und einfach in der Herstellung, da sie meist entweder direkt aus dem *Chiral Pool* erhalten werden können oder durch wenige Reaktionsschritte zugänglich sind. Zudem führt dies zu einer erleichterten Synthese beider Enantiomere. Durch die Abwesenheit von Metallen und den daraus resultierenden Vorteilen ist die Organokatalyse ebenfalls interessant für die pharmazeutische Industrie. Zusätzlich tolerieren Organokatalysatoren häufig wesentlich mehr verschiedene funktionelle Gruppen innerhalb der Reaktion als andere Katalysatorsysteme, wodurch aufwendige Schutzgruppentechniken überflüssig werden und die Atomökonomie der Reaktionen verbessert wird.¹³

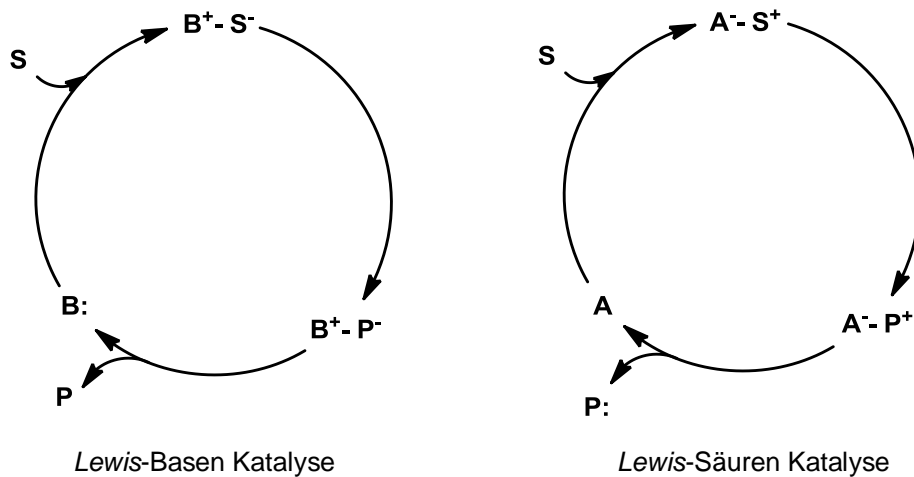
Nachteile der Organokatalyse sind einerseits die meist langen Reaktionszeiten von bis zu einer Woche und andererseits die oftmals notwendige hohe Katalysatorbeladung. Die Katalysatorbeladung kann in organokatalytischen Reaktionen von 1 mol% bis zu stöchiometrische Mengen betragen.

Die jeweiligen organischen, katalysierenden Moleküle können auf Grund ihrer Wirkungsart bzw. der Aktivierungsmodi in verschiedene Gruppen eingeteilt werden: *Lewis*-Basen, *Lewis*-Säuren, *Brønsted*-Basen und *Brønsted*-Säuren.¹⁴

Zunächst wird danach unterschieden, ob die Katalysatoren eine kovalente Bindung mit dem Substrat eingehen (wie z.B. Prolin-basierte Katalysatoren, die über Iminium- und Enamin-Zwischenstufen katalysieren) oder ob sie über Ionenpaare oder Wasserstoffbrückenbindungen, also sogenannte nicht-kovalente Bindungen agieren (wie z.B. Thioharnstoff-basierte Katalysatoren).

Kovalente Katalyse bzw. *Lewis*-Basen/Säuren-Katalyse

Lewis-Basen-Katalysatoren (B) initiieren den Katalysezyclus durch eine Nucleophile Addition an das Substrat (S), woraufhin das Produkt (P) gebildet und der Katalysator anschließend wieder freigesetzt wird. Analog wird das Nucleophile Substrat (S) durch *Lewis*-Säuren-Katalysatoren (A) aktiviert. Die Katalysezyklen sind schematisch in Abbildung 1.1.3 dargestellt.



Lewis-Basen Katalyse

Lewis-Säuren Katalyse

Abb. 1.1.3: Schematische Katalysezyklen der *Lewis-Basen/Säuren* Katalyse; A: Säure, B: Base, S: Substrat, P: Produkt.

Nicht-kovalente Katalyse bzw. *Brønsted*-Basen/Säuren-Katalyse

Die Aktivierung bei *Brønsted*-Basen/Säuren-Katalysatoren erfolgt durch Deprotonierung bzw. Protonierung des Substrats (S). Hieraus entsteht ein chirales Ionenpaar, woraufhin das Produkt (P) gebildet und der Katalysator regeneriert wird (Abb. 1.1.4).

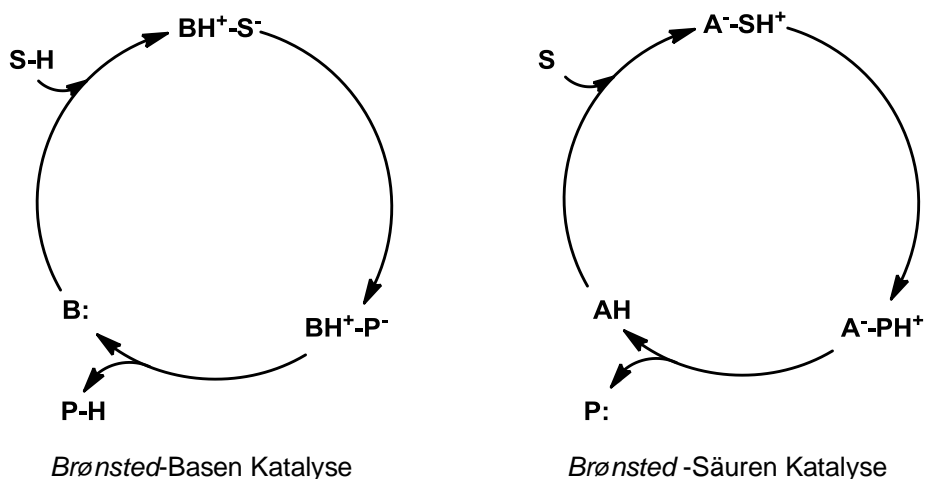
*Brønsted*-Basen Katalyse*Brønsted*-Säuren Katalyse

Abb. 1.1.4: Schematische Katalysezyklen der *Brønsted*-Basen/Säuren Katalyse; A: Säure, B: Base, S: Substrat, P: Produkt.

1.1.2 Prolin-basierte Organokatalyse

Einer der wichtigsten Fortschritte in der Organokatalyse gelangen zeitgleich *Hajos* und *Parrish* bei *Hoffmann-LaRoche* sowie *Eder*, *Sauer* und *Wiechert* bei der *Schering AG*.^{15,16} Sie erzielten mittels einer Prolin-katalysierten *Robinson*-Annelierung erstmals organokatalytisch exzellente Enantiomerenüberschüsse von über 90% (Abb. 1.1.5). Diese enantioselective 6-*enolendo* Aldolreaktion wurde in den frühen 70er Jahren zur Synthese des *Wieland-Miescher*-Ketons (**10**) genutzt (Abb. 1.1.5), welches zur Synthese von Steroiden eingesetzt wurde.

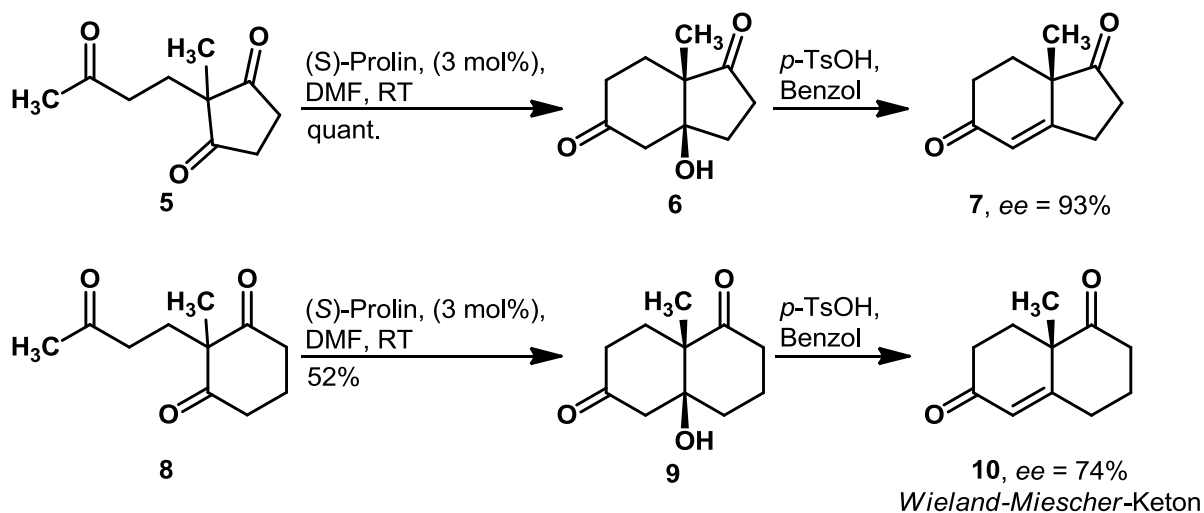
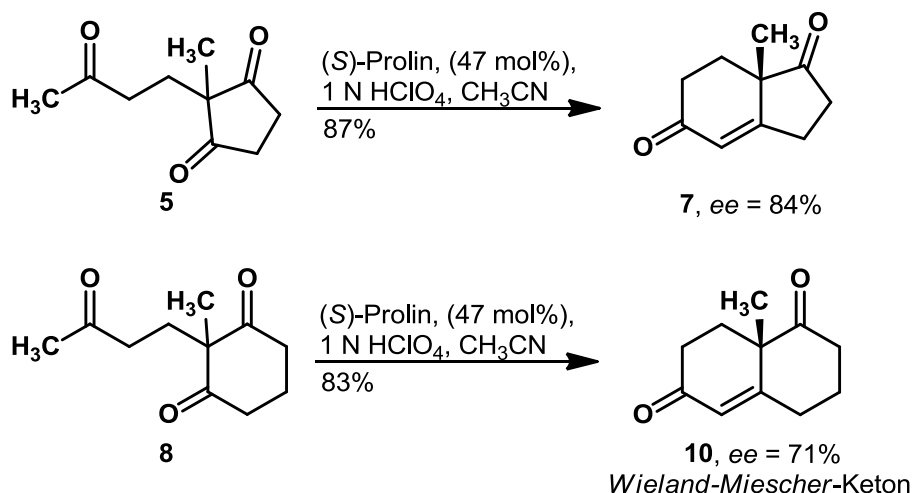
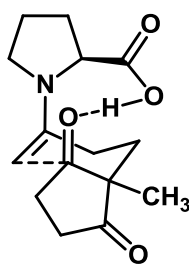
Hajos-Parrish*Eder-Sauer-Wiechert*

Abb. 1.1.5: Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktionen.

Hajos und *Parrish* erforschten die enantioselektive Synthese der Bicyclen **6** und **9** durch eine (S)-Prolin-katalysierte Aldolreaktion aus den Triketonen **5** und **8**, gefolgt von einer Säure-katalysierten Kondensation zu den jeweiligen Enonen **7** und **10**. Gleichzeitig fanden *Eder*, *Sauer* und *Wiechert* heraus, dass diese Enone **7** bzw. **10** auch direkt gebildet werden können und zwar lediglich durch den Zusatz eines sauren Cokatalysators (Abb. 1.1.5).

Als Übergangszustand dieser Reaktion wurde das Modell nach *Houk* allgemein anerkannt, welches auf DFT-Berechnungen beruht. In diesem Fall bildet Prolin mit der Carbonylfunktion der Seitenkette des Edukts ein Enamin. Gleichzeitig bildet die Säurefunktion des Prolins eine Wasserstoffbrückenbindung zu einer Carbonylfunktion des Startmaterials aus. Diese beiden aktivierten Zentren reagieren miteinander und formen schließlich den neuen Ring (Abb. 1.1.6).¹⁷



11

Abb. 1.1.6: Das *Houk*-Modell der *Eder-Sauer-Wiechert-Hajos-Parrish*-Reaktion.

Nach Veröffentlichung dieser bahnbrechenden Reaktionen und des dazugehörigen Modells des Übergangszustandes, dauerte es dennoch weitere 30 Jahre bis das Potential der Organokatalyse erkannt und anschließend auch genutzt wurde. Prolin gehört mittlerweile zu den wichtigsten und am häufigsten verwendeten Organokatalysatoren, den chiralen, sekundären Aminen. Diese Gruppe von Katalysatoren kann in einer Vielzahl von Reaktionen, wie beispielsweise Aldolreaktionen, *Michael*-Reaktionen oder auch *Mannich*-Reaktionen, eingesetzt werden. Aldolreaktionen sind grundlegende Prozesse in biologischen und auch chemischen Systemen und gehören somit zu den wichtigsten C-C-Bindungs-knüpfsreaktionen¹⁸. Erst im Jahr 2000 wurde von *List et al.* wieder eine asymmetrische, organokatalytische Aldolreaktion veröffentlicht.¹⁹ Diese intermolekulare, (S)-Prolin-katalysierte, gekreuzte Aldolreaktion von Aceton oder ähnlichen Ketondonoren und verschiedenen Aldehyden (Akzeptoren) griff die organokatalytische C-C-Bindungs-knüpfsreaktionen wieder auf und die Thematik der

organokatalytischen Aldolreaktion wurde anschließend von vielen weiteren Arbeitsgruppen erweitert (Abb. 1.1.7).^{20,21}

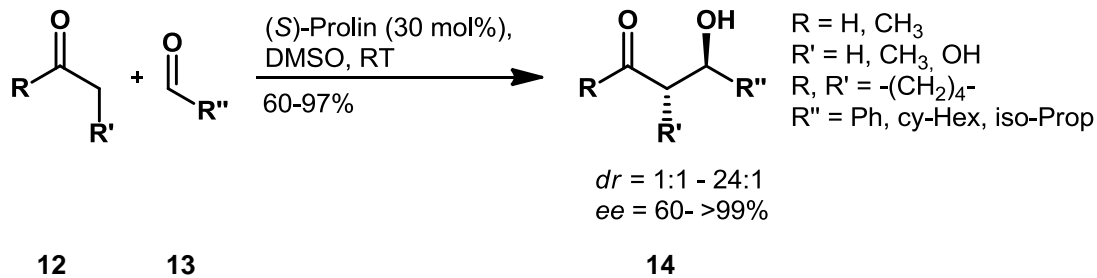


Abb. 1.1.7: Intermolekulare Aldolreaktion mittels (S)-Prolin als Katalysator.

Bei diesen Reaktionen wurden sehr gute Ausbeuten von 60 - 97%, gute Diastereoselektivitäten und gute bis exzellente Enantioselektivitäten (60 bis zu >99%) erreicht. Ein weiterer wichtiger Schritt in der organokatalytischen Aldolreaktion war beispielsweise die Erweiterung der Methodik von *MacMillan et al.* auf die direkte gekreuzte Aldolreaktion von zwei verschiedenen Aldehyden im Jahr 2002.²¹

Bei der Aldolreaktion wurde vor allem festgestellt, dass es eine *anti*-Selektivität bei der Bildung zweier chiraler Zentren gibt und dass Prolin der beste Katalysator ist. Es wurden auch andere Prolinderivate und Aminosäuren, primäre wie sekundäre, getestet. Doch Prolin ergab die besten Resultate in Ausbeute und Selektivität vor allem bei der intermolekularen, direkten Aldolreaktion. Dies beruht vermutlich auf der hohen Tendenz des Amins zur Bildung von Enaminen und der besonderen Nukleophilie dieser gebildeten Enamine.²²

Im Gegensatz dazu wurde bislang relativ wenig über intramolekulare Aldolreaktionen berichtet. 2003 veröffentlichte *List et al.* erstmals eine direkte, intramolekulare, asymmetrische 6-*enolexo* Aldolreaktion.

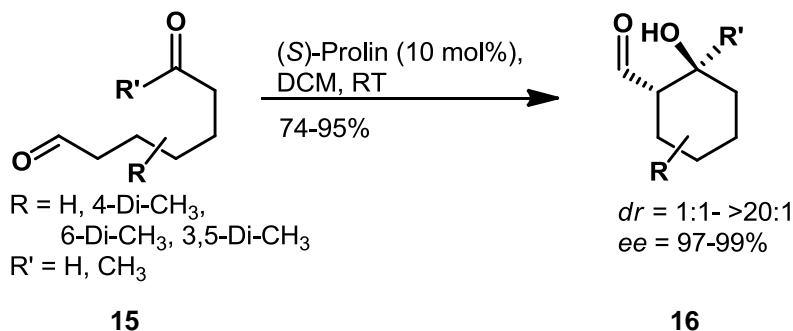


Abb. 1.1.8: Intramolekulare Aldolreaktion mit (S)-Prolin nach *List et al.*

Hierbei wurden 1,2-*trans*-disubstituierte Cyclohexane **16** aus Dicarbonylverbindungen **15** mit Hilfe von (*S*)-Prolin synthetisiert (Abb. 1.1.8).²³ Dies gelang mit hohen Ausbeuten (74 - 95%), meist guten Diastereoselektivitäten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen (97 - 99%). Bei den verwendeten Substraten wird neben dem sonst üblichen 6-*enolendo* Übergangszustand auch der weniger häufig auftretende, sesselartige 6-*enolexo* Übergangszustand beobachtet (Abb. 1.1.9).²⁴

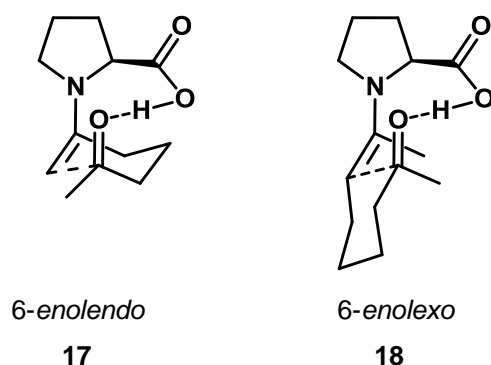


Abb. 1.1.9: Übergangszustände der Aldolreaktion mit (*S*)-Prolin nach *List et al.*

Dem gegenüber zeigten die entsprechenden 5-*enolexo* Aldolreaktionen wesentlich geringere Stereoselektivitäten.

Eine weitere Veröffentlichung zu einer asymmetrischen, intramolekularen *enolexo* Reaktion gelang 2005 *Iwabuchi et al.* (Abb. 1.1.10). Hierbei wurde eine Synthese von 8-Hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan-2-onen (**21**) ausgehend von σ -symmetrischen Ketoaldehyden **19** veröffentlicht.²⁵

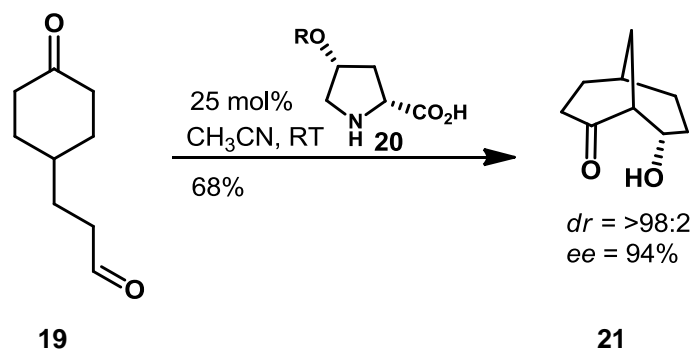


Abb. 1.1.10: Intramolekulare Aldolreaktion mittels Prolin-basiertem Katalysators nach *Iwabuchi et al.*

Diese Grundlagen der Prolin-basierten Enamin-Organokatalyse konnten anschließend auf viele weitere, verschiedene Reaktionstypen angewendet werden,²⁶

wie z.B. auf die *Mannich*-Reaktion,²⁷ die α -Aminierung,²⁸ die α -Aminoxylierung,²⁹ die α -Sulfonylierung,³⁰ die α -Halogenierung³¹ und auf die *Michael*-Addition.³²

Im Gegensatz zur Aldolreaktion konnten bei der *Michael*-Addition eines Ketons **22** mit Nitrostyrol (**23**) jedoch lediglich moderate Enantiomerenüberschüsse mittels Prolin erhalten werden (Abb. 1.1.11).³³

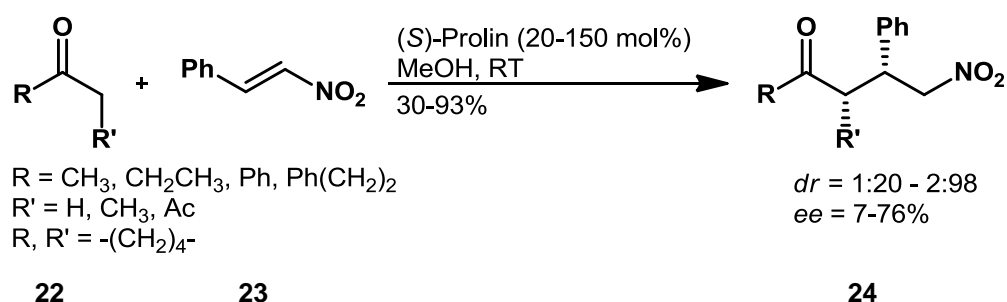


Abb. 1.1.11: *Michael*-Addition mit (S)-Prolin nach Enders et al.^{33c}

Auch tritt bei der *Michael*-Addition eine *syn*-Selektivität statt einer *trans*-Selektivität auf, was durch folgenden Übergangszustand **25** erklärt werden kann (Abb. 1.1.12).³⁴

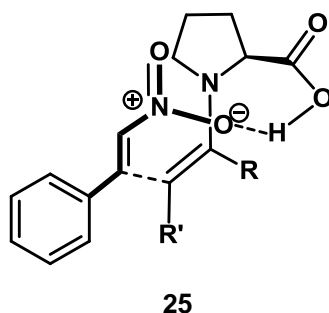


Abb. 1.1.12: Übergangszustand zur *Michael*-Addition nach Enders et al.

Auf Grund der nicht zufrieden stellenden Resultate dieser *Michael*-Addition katalysiert durch Prolin, wurden verschiedene Derivate des Prolins für die Reaktion getestet. Dadurch wurden wesentlich bessere Ergebnisse erzielt.³⁵

Zu diesen Katalysatoren zählt vor allem der von Jørgensen/Hayashi entwickelte, TMS-geschützte Diphenylprolinol-Katalysator **26** (Abb. 1.1.13).

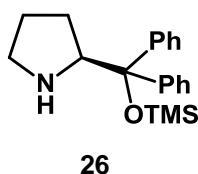


Abb. 1.1.13: Jørgensen/Hayashi Diphenylprolinol-Katalysator.

Dieser zeigte in der oben aufgeführten *Michael*-Addition (Abb. 1.1.11) bei wesentlich geringerer Katalysatorbeladung (5 - 10 mol%) erheblich bessere Ausbeuten sowie sehr gute Diastereoselektivitäten und exzellente Enantiomerenüberschüsse (85%, $dr = 94:6$, $ee = 99\%$).³⁶ Jedoch war für diese guten Ergebnisse ein großer Überschuss der Carbonylverbindung **22** nötig. Während die dirigierende Wirkung bei Prolin als Katalysator auf elektronischen Effekten beruht, geschieht dies bei dem *Jørgensen/Hayashi*-Katalysator durch die sterische Hinderung einer Angriffsseite des gebildeten Enamins.

Diese Art der Katalyse läuft nach folgendem Mechanismus ab (Abb. 1.1.14) und beschreibt die α -Aktivierung.³⁷ Dabei wird ein Enamin gebildet, welches auf Grund des Stickstoffs des Katalysators besonders nucleophil ist (das HOMO wird angehoben), wodurch die Reaktion in α -Position mit verschiedenen Elektrophilen besonders begünstigt wird. Die Energie des HOMO des Nucleophils wird auf diese Weise angehoben. Die Enamin-Aktivierung ist schematisch in Abbildung 1.1.14 gezeigt. Zunächst addiert das sekundäre Amin an die Carbonylfunktion des Substrats **27** und unter Wasserabspaltung wird das Iminium-Ion **28** gebildet. Durch Tautomerisierung entsteht das entsprechende (*E*)-Enamin **29** und es erfolgt der Angriff auf das Elektrophil E^+ , wodurch nach Abspaltung des Katalysators das α -funktionalisierte Produkt **31** entsteht.

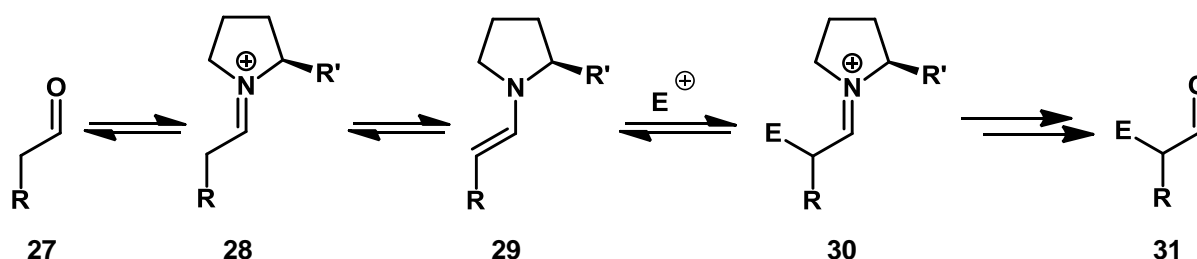


Abb. 1.1.14: Aktivierung und α -Funktionalisierung über Enamin-Katalyse.

Ein weiterer Aktivierungsmodus in der Aminokatalyse ist die Iminium-Katalyse, wobei die Aktivierung über ein Iminium-Ion verläuft (Abb. 1.1.15) und die β -Funktionalisierung beschreibt.³⁸ Dies geschieht bei α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen und verläuft prinzipiell analog zu der Enamin-Katalyse. Jedoch wird hierbei die Energie des LUMO abgesenkt, wodurch die konjugierte Addition von verschiedenen Nucleophilen in β -Position begünstigt wird.

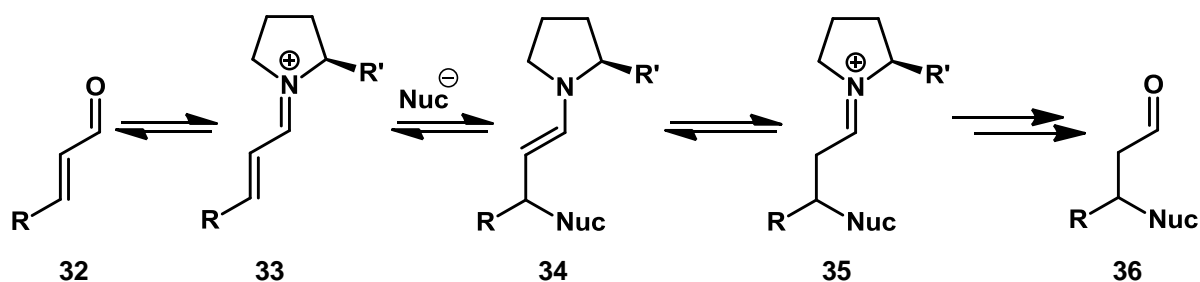


Abb. 1.1.15: Aktivierung und Funktionalisierung mittels Iminium-Katalyse.

Auch hier addiert der Katalysator an die Carbonylfunktion des Substrats **32** und nach Kondensation bildet sich das Iminium-Ion **33**, welches für einen Angriff in β -Position durch ein Nukleophil aktiviert ist und zur Zwischenstufe **34** führt. Dieses Enamin **34** könnte in einer Tandem-Reaktion durch ein Elektrophil E^+ abgefangen werden. Nach Rückgewinnung des Katalysators wird das Produkt **36** erhalten.

Letztlich bleibt die Dienamin-Katalyse, wobei an der γ -Position die Funktionalisierung stattfindet (Abb. 1.1.16). Nach der Addition des Katalysators entsteht zunächst unter Wasserabspaltung das Iminium-Ion **38**. Durch Tautomerisation bildet sich das Dienamin **39**, wobei das Iminium-Dienamin-Gleichgewicht weit auf der Seite des Dienamins **39** liegt. Schließlich findet der Angriff auf das Elektrophil E^+ statt und durch Regeneration des sekundärenamins wird das Produkt **41** gewonnen.

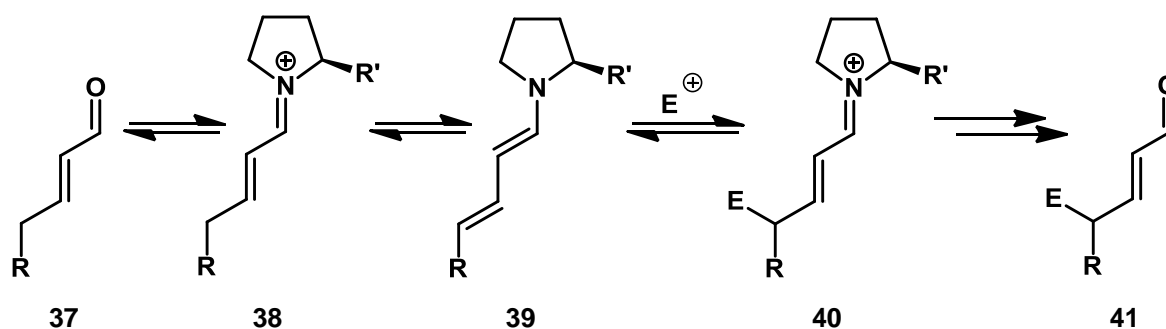


Abb. 1.1.16: Aktivierung und Funktionalisierung über Dienamin-Katalyse.

Die Katalyse über das Iminium-Ion als Übergangszustand wurde erstmals im Jahr 2000 von *MacMillan et al.* veröffentlicht. Hierbei wurden chirale Imidazoliumsalze **44** als Katalysatoren verwendet, welche Enale aktivieren können und zu einer *Diels-Alder*-Reaktion eingesetzt wurden (Abb. 1.1.17).³⁹

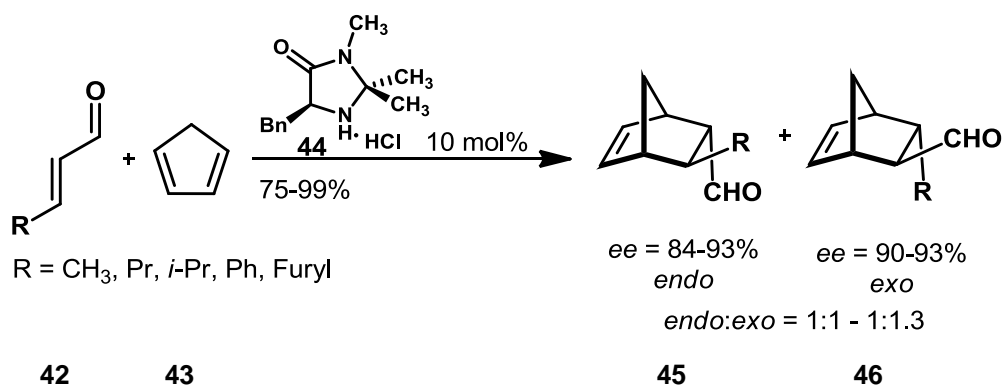


Abb. 1.1.17: Diels-Alder Reaktion mittels chiraalem Imidazolium-Salz nach *MacMillan et al.*

Seitdem wurden viele weitere Substrate als Nucleophile, wie beispielsweise Alkohole,⁴⁰ Amine,⁴¹ Dicarbonylverbindungen,⁴² Silylenolether,⁴³ und Nitroalkane⁴⁴ einer Iminium-Katalyse unterzogen. Für Nitroalkane als Nucleophile wurde von *Jørgensen et al.* und *Ley et al.* ein Imidazol-Tetrazol-Katalysator **49** entwickelt. Dieser führt zu guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen in der Addition von Nitroalkanen **47** an cyclischen und acyclischen Enalen und Enonen **48** (Abb. 1.1.18).⁴⁵

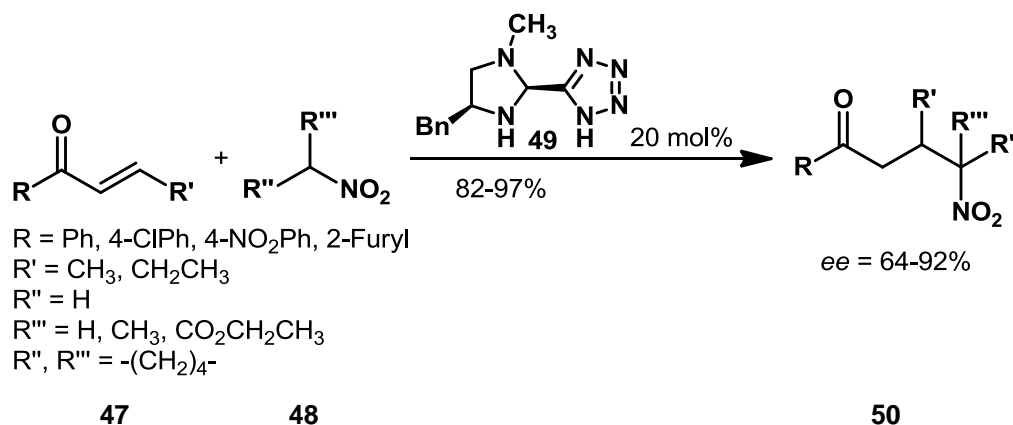


Abb. 1.1.18: Addition von Nitroalkanen mit Tetrazol-Katalysator nach *Jørgensen* und *Ley et al.*

Die Iminium-Katalyse wurde ebenfalls erfolgreich auf Kaskaden- bzw. Domino-Reaktionen sowie auf Epoxidierungen,⁴⁶ Cyclopropanierungen⁴⁷ und auf α -Aminierungen⁴⁸ angewendet.

Eine weitere wichtige Katalysatorklasse neben den hier aufgezeigten Beispielen für sekundäre Aminokatalysatoren sind Katalysatoren, welche über Wasserstoffbrückenbindungen agieren. Diese Spezies wird im folgenden Kapitel näher betrachtet.

1.1.3 Thioharnstoff-basierte Organokatalyse

Die Thioharnstoff-basierte Katalyse beruht auf dem Prinzip der nichtkovalenten Katalyse und wirkt innerhalb der Reaktion mittels Wasserstoffbrückenbindungen. Auch in der Natur finden viele enzymatische Prozesse durch nichtkovalente Wasserstoffbrückenbindungen statt. Ebenfalls bedeutend ist, dass je mehr Wasserstoffbrücken ausgebildet werden, desto gezielter können die jeweiligen Reaktionen aktiviert und durchgeführt werden. Im Jahr 2000 fand *Jacobsen et al.* heraus, dass dieses Prinzip auch für die Organokatalyse genutzt werden kann (Abb. 1.1.19).⁴⁹ Es zeigte sich, dass die Liganden für eine organometallkatalysierte Reaktion auch ohne den Einsatz von Metallen, nur unter Verwendung der Liganden, katalysiert wurde. Der sogenannte *Jacobsen*-Katalysator (**52**) (Abb. 1.1.19), beruhend auf einer Schiff'schen Base und einem Harnstoff- bzw. Thioharnstoffgrundgerüst, erzielte in dieser *Strecker*-Reaktion moderate bis exzellente Enantiomerenüberschüsse bei guten bis exzellenten Ausbeuten.

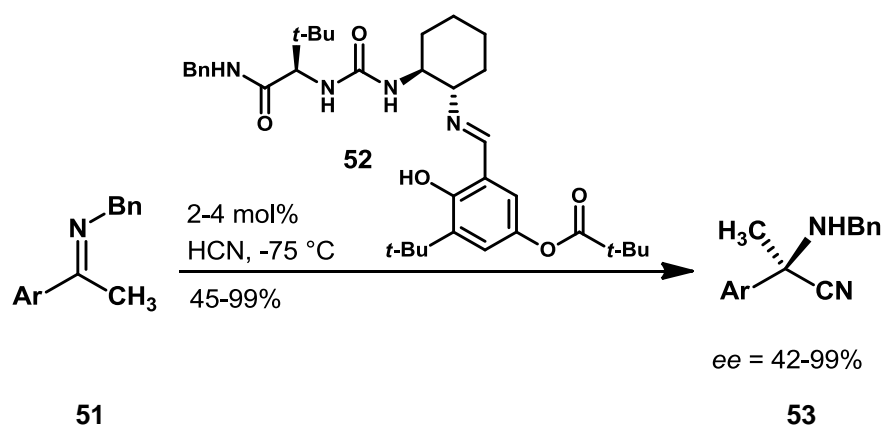


Abb. 1.1.19: Hydrocyanierung mittels Harnstoff-basiertem Organokatalysator nach *Jacobsen et al.*

Dies war der Startschuss zu einer ganz neuen Art von Organokatalysatoren, welche in den folgenden Jahren weiter erforscht und untersucht wurden. Im Folgenden wird hier hauptsächlich auf die Thioharnstoff-basierten Varianten eingegangen. Der vorgeschlagene Übergangszustand **54** für diese Art von Organokatalysatoren wird in Abbildung 1.1.20 anhand des sogenannten *Takemoto*-Katalysators exemplarisch verdeutlicht.⁵⁰ Hierbei wird sichtbar, dass die Thioharnstoffkatalysatoren neben der Thioharnstoffeinheit meist noch eine Aminfunktion besitzen. Somit handelt es sich um bifunktionelle Katalysatoren. An der Thioharnstoffeinheit (schwache *Brønsted* -

Säure) wird das Substrat bzw. das Elektrophil über Wasserstoffbrückenbindungen koordiniert und somit in räumliche Nähe zum Nucleophil gebracht. Das Nucleophil wird unterdessen durch die tertiäre Aminfunktion (*Brønsted*-Base) aktiviert.⁵¹

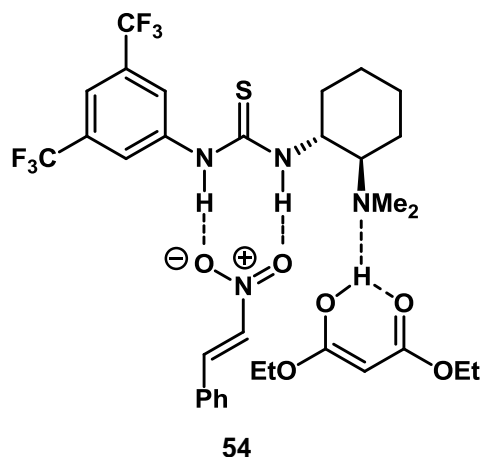


Abb. 1.1.20: Übergangszustand bei Thioharnstoffkatalysatoren, gezeigt am *Takemoto*-Katalysator.

Nitroverbindungen werden hervorragend durch die Thioharnstoffeinheit der Katalysatoren aktiviert und koordiniert (Abb. 1.1.20). Dies eröffnete ganz neue Möglichkeiten, um Nitroalkene in einer organokatalytischen Reaktion umzusetzen. Dies zeigte die Gruppe um *Takemoto et al.* 2003 innerhalb einer *Michael*-Addition von Diethylmalonat (**55**) an Nitrostyrol (**23**) mit dem neu entwickelten Katalysator **56**. Es wurden gute Ausbeuten (bis zu 86%) und exzellente Enantioselektivitäten ($ee = 93\%$) erhalten (Abb. 1.1.21).⁵¹ Hierbei werden die beiden Substrate entsprechend des in Abbildung 1.1.20 gezeigten Übergangszustandes aktiviert und zur Reaktion gebracht.

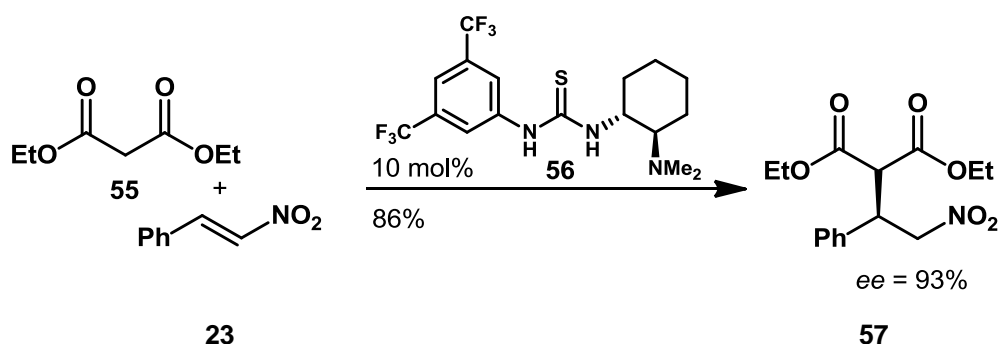


Abb. 1.1.21: Enantioselektive *Michael*-Addition mittels Thioharnstoffkatalysator nach *Takemoto et al.*

Der gleiche Katalysator **56** wurde 2006 von *Takemoto et al.* in einer enantioselektiven *aza-Henry*-Reaktion bei einer Addition von Nitromethan (**59**) an ein

Imin **58** eingesetzt (Abb. 1.1.22). Hierbei ist jedoch der Aktivierungsmechanismus anders als im vorher gezeigten Beispiel.

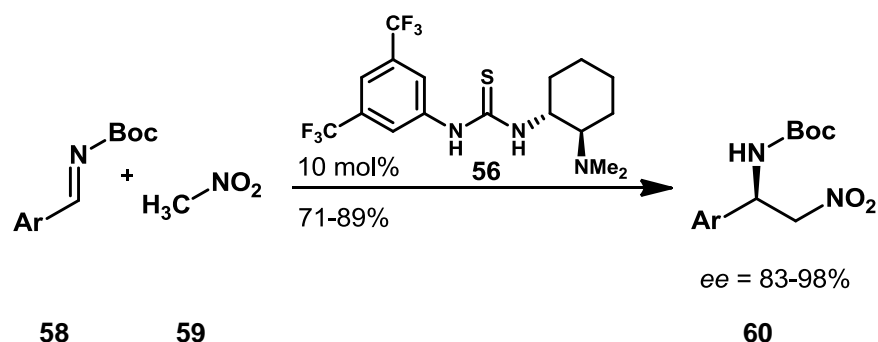


Abb. 1.1.22: Aza-Henry-Reaktion mittels Thioharnstoffkatalysator nach *Takemoto et al.*

In diesem Fall stellt das Nitrosubstrat **59** das Nucleophil dar und wird nun von der tertiären Amineinheit des Katalysators **56** aktiviert. Entsprechend wird hierbei das Boc-geschützte Imin **58** durch Wasserstoffbrückenbindungen an die Thioharnstoffeinheit koordiniert. Zusätzlich wird postuliert, dass eine weitere Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten, tertiären Amin des Katalysators **56** und dem Stickstoff des Imins **58** zur Stabilisierung führt (Abb. 1.1.23).⁵²

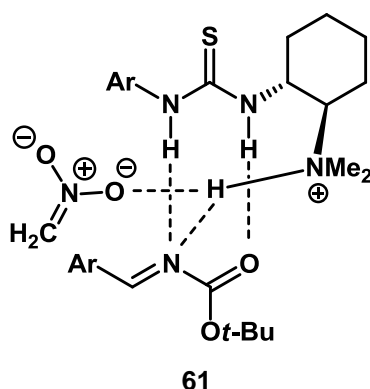


Abb. 1.1.23: Vorgeschlagener Übergangszustand **61** nach *Takemoto et al.*

Ganz ähnliche Reaktionen und Aktivierungsmodi zeigten im Jahr 2005 auch *Soós et al.* und *Dixon et al.* mit auf Cinchona Alkaloiden basierenden Thioharnstoffkatalysatoren. Während es sich bei *Dixon et al.* um das ungesättigte Cinchonidin-Derivat **62** handelt, welches die *Michael*-Addition von Dimethylmalonat an Nitrostyrol mit exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten von bis zu 95% katalysiert,⁵³ ist es bei *Soós* und *Connon* die gesättigte entsprechende Chinidin-Variante **63** (Abb. 1.1.24).

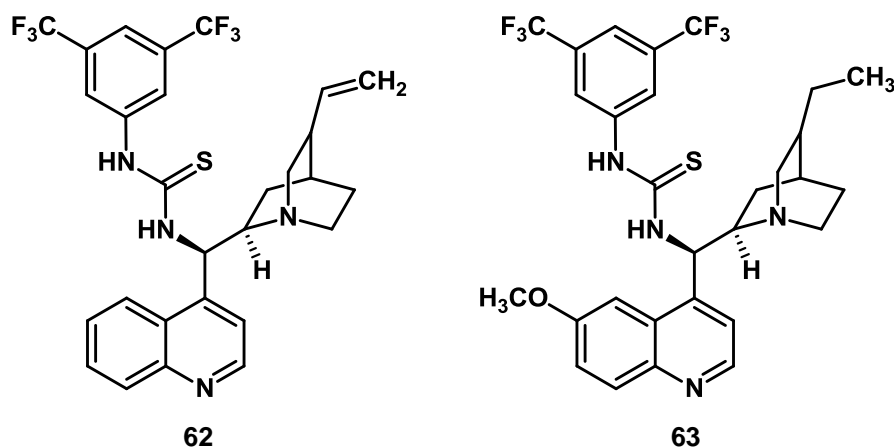


Abb. 1.1.24: Verschiedene auf Chinchona Alkaloiden basierende Thioharnstoff-Katalysatoren.

Soós *et al.* gehen hierbei auf die Reaktion von Nitromethan an ein α,β -ungesättigtes Keton ein (Abb. 1.1.25)⁵⁴ und *Connon et al.* beschreiben ebenfalls die *Michael*-Addition von Dimethylmalonat an Nitrostyrol. Auch mit dem Katalysator **63** wurden exzellente Ausbeuten (80-97%) und Enantioselektivitäten von bis zu 99% erhalten.⁵⁵

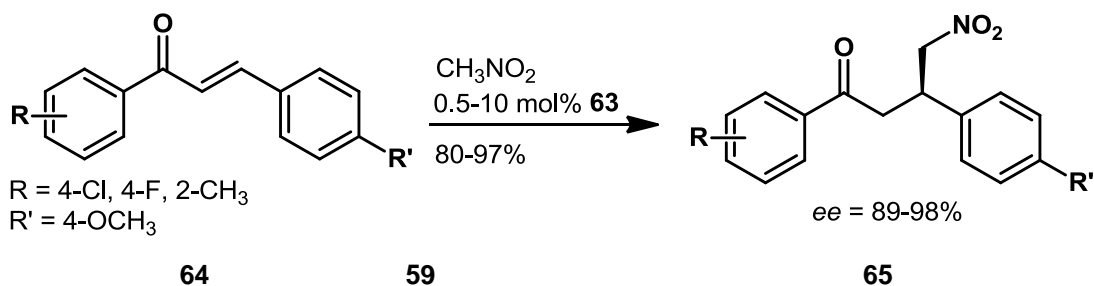


Abb. 1.1.25: Enantioselektive Addition von Nitromethan an Chalkone nach Soós *et al.*

Ein weiterer auf Thioharnstoff basierender Organokatalysator wurde ebenfalls 2005 von *Ricci et al.* veröffentlicht. Dieser Katalysator **68** wurde auf eine *Friedel-Crafts*-artige Alkylierung von Indolen **66** mit Nitroalkenen **67** angewendet (Abb. 1.1.26).⁵⁶

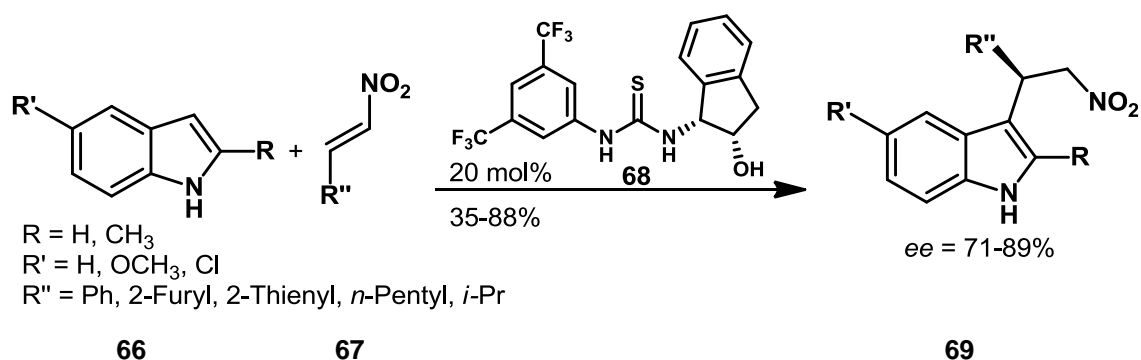


Abb. 1.1.26: *Friedel-Crafts*-artige Reaktion mittels Thioharnstoff-Katalysator nach Ricci *et al.*

Bei diesem Katalysator **68** agiert an Stelle der Aminfunktion eine Hydroxygruppe als zweite prägende Struktureinheit neben der Thioharnstoffeinheit. Die organokatalytische *Friedel-Crafts*-artige Reaktion gelang mit moderaten bis guten Ausbeuten (35 - 88%) sowie guten Enantioselektivitäten (71 - 89%).

Erst kürzlich wurde eine weitere Variation der Thioharnstoffkatalysatoren vorgestellt. Hierbei wurde auf das Ephedrin- bzw. das Pseudoephedringerüst zurückgegriffen. 2010 wurde zunächst von der Gruppe um *Bolm et al.* die enantioselektive *Michael*-Addition von Ketoestern und Diketonen **70** an Nitroalkene **67** mittels dieser Katalysatorsysteme veröffentlicht (Abb. 1.1.27).⁵⁷

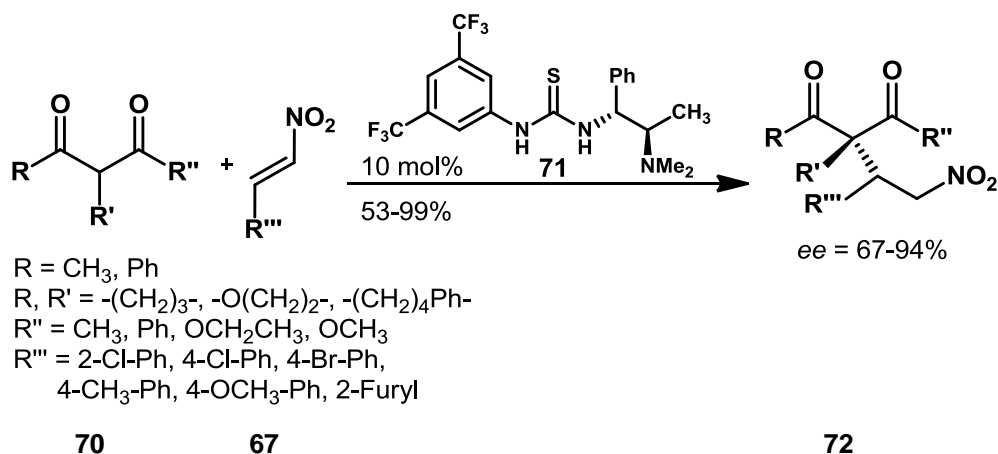


Abb. 1.1.27: *Michael*-Addition mit Thioharnstoff-Katalysator nach *Bolm et al.*

Im Jahr 2011 wurde schließlich eine Domino-Reaktion von *Enders et al.* mit einem Norpseudoephedrin-basierten Katalysator **75** entwickelt (Abb. 1.1.28).⁵⁸

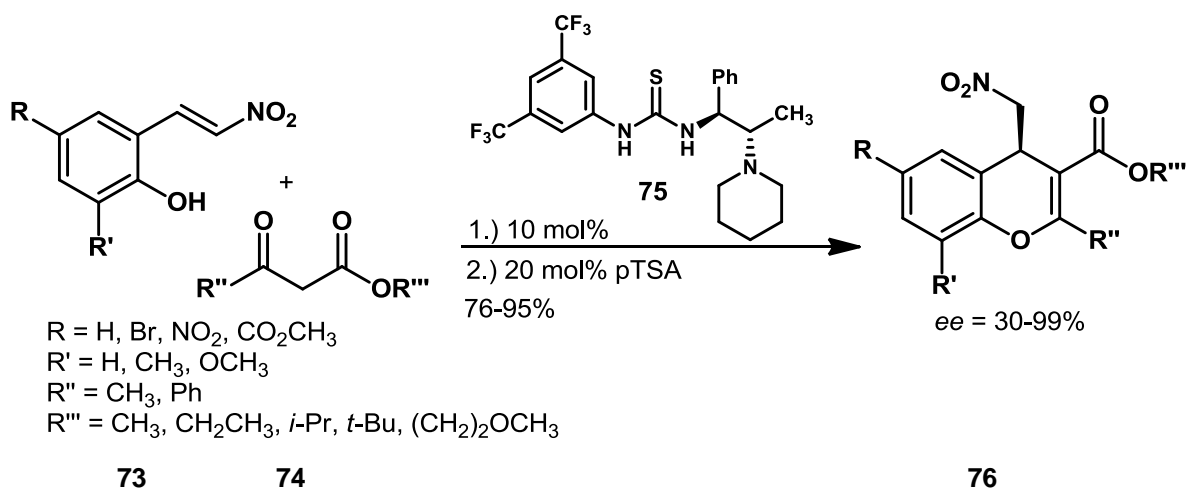


Abb. 1.1.28: Eintopf Domino Reaktion nach *Enders et al.*

1.2 Chromanone

Chromanone sind bicyclische Heterocyklen. Eine wichtige Subspezies sind die dehydrierten 2-Chromenone, auch Cumarine (**77**) genannt (Abb. 1.2.1).

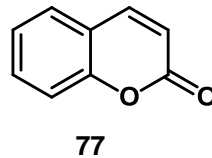


Abb. 1.2.1: Strukturformel des Cumarins (**77**).

Cumarine sind Laktone der *ortho*-Hydroxycimtsäure und können z.B. relativ leicht entweder über die *Pechmann*-Kondensation aus Phenolen (**78**) und Ketoestern (**79**) oder durch die *Perkin'sche*-Synthese aus Salicylaldehyd (**80**) und Essigsäureanhydrid (**81**) hergestellt werden (Abb. 1.2.2).

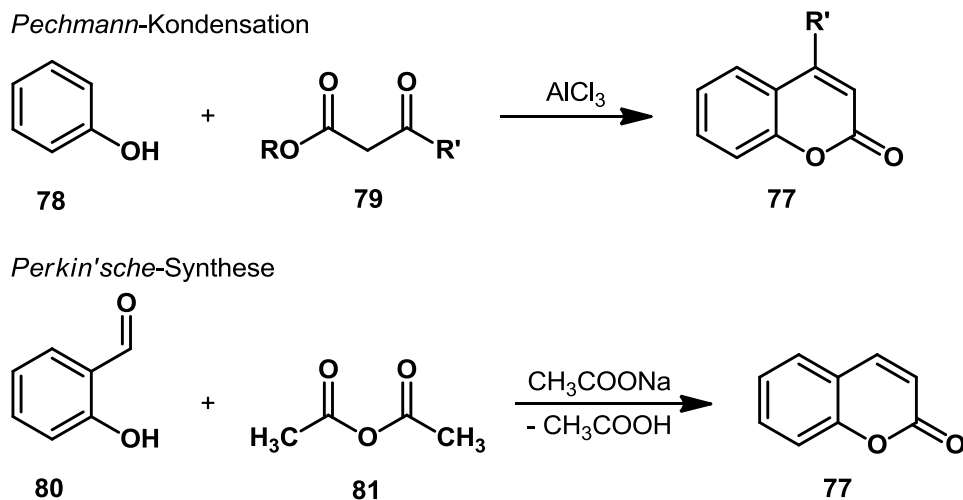


Abb. 1.2.2: Verschiedene Synthesemöglichkeiten von Cumarin (**77**).

1.2.1 Vorkommen und biologische Aktivität von Chromanonen

In der Natur dient zur Cumarin-Synthese Zimtsäure als Ausgangssubstanz, welche durch Hydroxylierung, Glykosidierung und Cyclisierung zu Cumarinen umgewandelt wird. Cumarine sind zudem weit verbreitete Struktureinheiten in den verschiedensten

Naturstoffen. So kommt beispielsweise der typische Geruch des Waldmeisters durch das Cumarin (**77**) selbst (Abb. 1.2.1) zustande. Es hat einen sehr würzigen, Vanille-ähnlichen Geruch. Deshalb wird Cumarin in verschiedenen Kosmetika als Duftstoff oder auch als Aromastoff in Lebensmitteln (jedoch mit Beschränkungen in den USA und Europa) eingesetzt und stellt somit für die Industrie eine günstige Alternative zur Vanille dar. Ein Derivat des Cumarins ist beispielsweise Aesculin (**82**), welches in der Rinde und dem Samen des Kastanien-Baums vorkommt und wie viele weitere Cumarin-Derivate bei ultraviolettem Licht blau fluoresziert (Abb.1.2.3). Auch für die Pharmazie bzw. die Medizin sind Cumarin-Derivate von besonderer Bedeutung. So wirken zum Beispiel Warfarin (**83**) und Phenprocumon (**84**) blutverdünnend und werden bei akuter Thrombosegefahr eingesetzt, wobei Warfarin in den USA und Phenprocumon in Deutschland Anwendung als Arzneimittel findet (Abb. 1.2.3). In Deutschland hingegen wird Warfarin (**83**) als Rattengift eingesetzt.

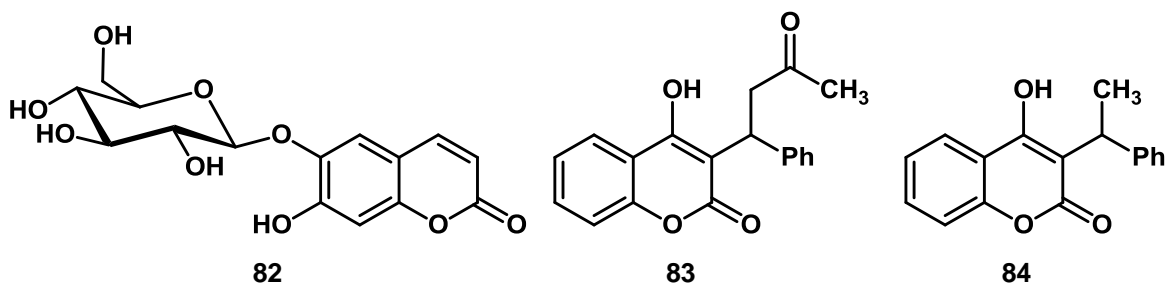


Abb. 1.2.3: Derivate des Cumarins: Aesculin (**82**), Warfarin (**83**) und Phencoumon (**84**).

Daneben gibt es noch sogenannte Furanocumarine, die in der Natur ebenfalls eine weit verbreitete Struktureinheit darstellen. Hierzu zählen beispielsweise Psoralen (**85**) und Angelicin (**86**) (Abb. 1.2.4).

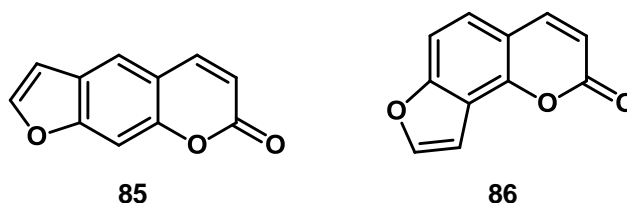


Abb. 1.2.4: Furanocumarine: Psoralen (**85**) und Angelicin (**86**).

Diese Furanocumarine sind sehr reaktive Substanzen und dienen den jeweiligen Pflanzen, vor allem Doldenblütlern, als Schutz.⁵⁹ Zudem sind sie schädlich für den Menschen, da sie UV-induzierte Reaktionen eingehen.⁶⁰ Das bekannteste Beispiel ist

die Herkules-Staude. Bei Berührung des Saftes dieser Pflanze können bei Sonneneinstrahlung Hautschädigungen eintreten, die sich wie Verbrennungen äußern. Ebenso sind die Furanocumarine krebserregend, da sie bei UV-Einwirkung eine [2+2]-Cyclisierung mit den Pyrimidinbasen der DNA, wie beispielsweise Uracil (**87**), eingehen können (Abb. 1.2.5).⁶¹

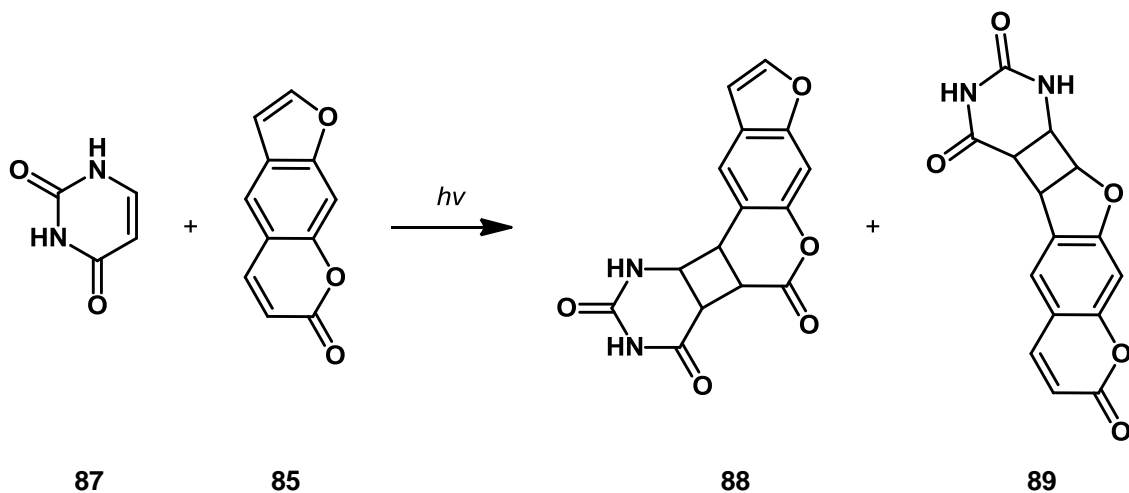


Abb. 1.2.5: Photocyclisierung von Psoralen (**85**) und Uracil (**87**).

Ebenso können diese Reaktionen mit Lipiden und Proteinen stattfinden. Dennoch findet beispielsweise Psoralen (**85**) Anwendung bei Hautkrankheiten, wie der Weißfleckenkrankheit und der Schuppenflechte, da die betroffenen Hautschichten empfindlicher sind, als die gesunden, und dementsprechend die Toxine selektiv wirken können. Zudem gibt es zahlreiche Naturstoffe, die diese Struktureinheit beinhalten. Dazu gehören unter anderem Smyrindiol (**90**), Vaginidiol (**91**) und Euonidiol (**92**), welche im Arbeitskreis *Enders* bereits zum Teil erfolgreich synthetisiert wurden (Abb. 1.2.6).⁶²

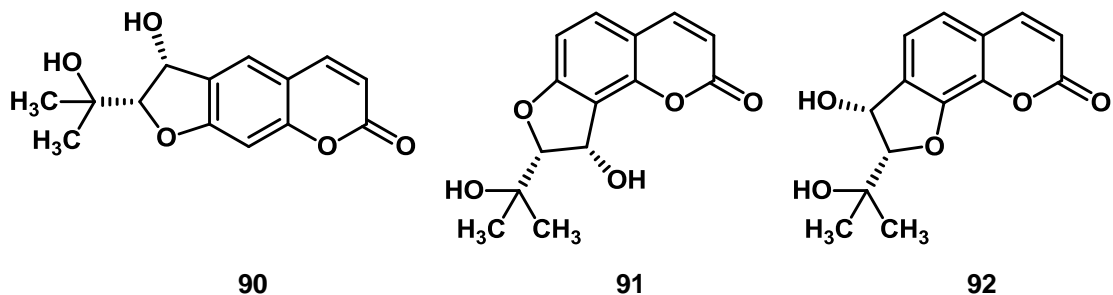


Abb. 1.2.6: Furanocumarine: Smyrindiol (**90**), Vaginidiol (**91**) und Euonidiol (**92**).

1.2.2 Synthese mit Chromanonen

Nachfolgend werden wichtige bekannte Synthesen an Chromanonen der letzten Jahre aufgeführt. Angefangen im Jahr 2010 mit einer *Diels-Alder*-Reaktion von *Kumar et al.* Diese Reaktion wurde mit 10 mol% Aluminiumtrichlorid in DCM als Lösungsmittel ausgehend vom 3-Ethylesterchromanon (**93**) und Cyclopentadienen (**94**) durchgeführt und ergab das Produkt **95** mit einer guten Ausbeute von 60% (Abb. 1.2.7).

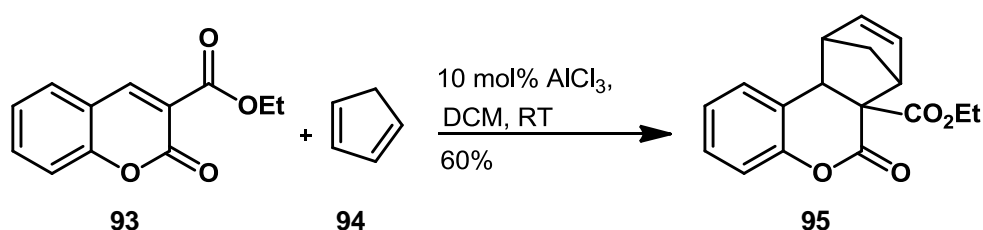


Abb. 1.2.7: *Diels-Alder*-Reaktion von Chromanonen nach *Kumar et al.*

Ebenfalls ausgehend vom 3-Ethylesterchromanon (**93**) und mit 10 mol% Aluminiumtrichlorid als Katalysator, allerdings vollkommen ohne Lösungsmittel, wurde eine *Friedel-Crafts*-artige Reaktion mit Furan (**96**) und etwas besseren Ausbeuten (83%) von *Kumar et al.* veröffentlicht (Abb. 1.2.8).⁶³

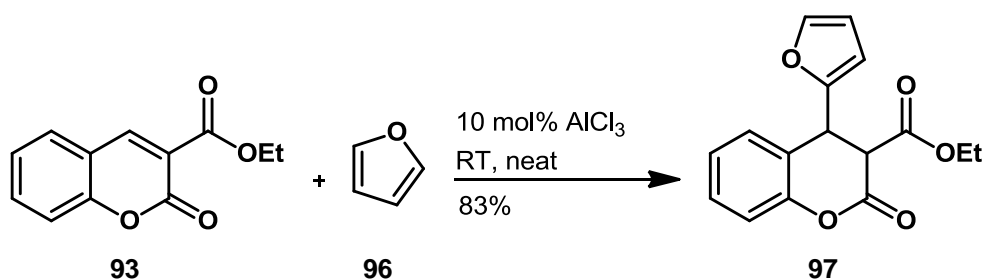


Abb. 1.2.8: *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von Chromanonen nach *Kumar et al.*

Eine weitere *Diels-Alder*-Reaktion wurde im Jahr 2011 von *Xiao et al.* veröffentlicht. Hierbei wurde das 3-Nitro-Derivat des Chromanons **98** mit einem Vinyl-Indol-Derivat **99** und Thioharnstoff (**100**) als Katalysator umgesetzt (Abb. 1.2.9).⁶⁴ Die Ausbeuten sowie die Diastereoselektivitäten variieren von moderat bis zu gut (40 - 80%, *dr* = 9:1 - 19:1).

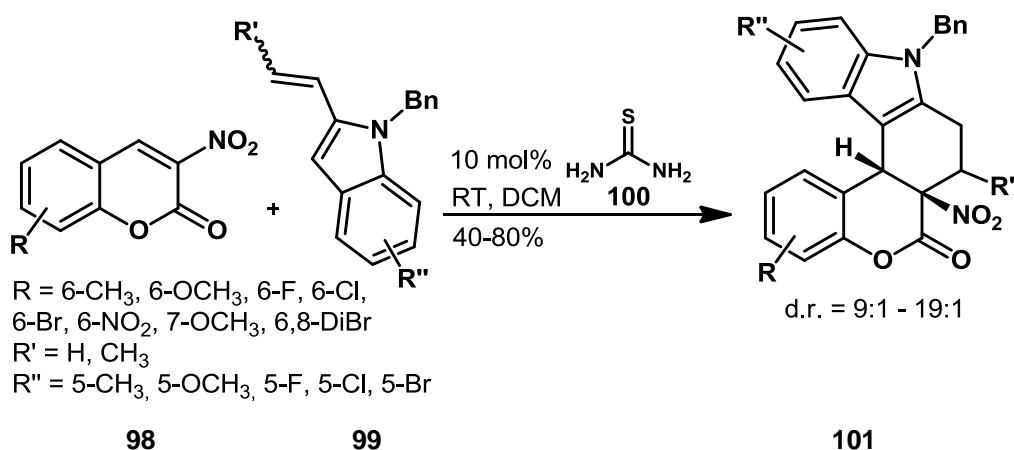


Abb. 1.2.9: Diels-Alder-Reaktion von 3-Nitrochromanonen nach Xiao et al.

Eine weitere Synthese bedient sich des primären Amins vom Chinin als Katalysator **104**, um eine *Michael*-Addition eines Cumarins **103** an ein α,β -ungesättigtes Keton **105** zu addieren (Abb. 1.2.10).⁶⁵ Hier wurden gute Ausbeuten von 51-91% und exzellente Enantiomerenüberschüsse von 85-95% erhalten.

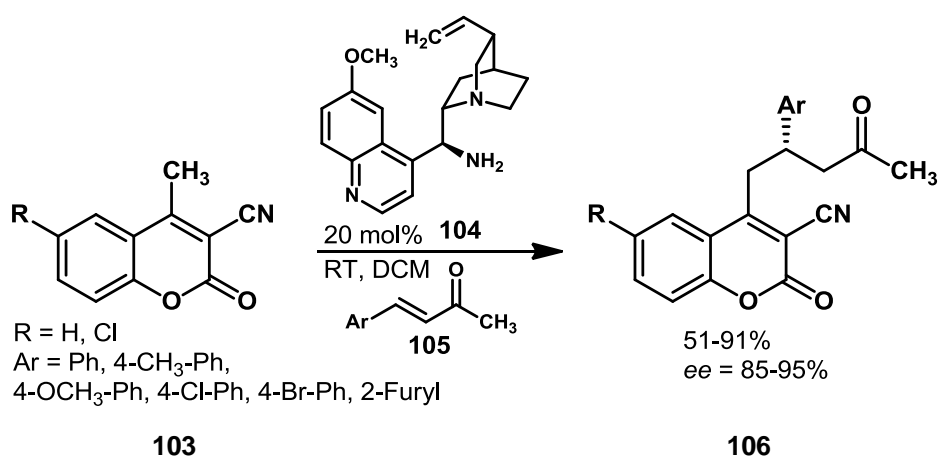


Abb. 1.2.10: Michael-Addition nach Xie et al.

Eine andere Veröffentlichung im Jahr 2011 zeigt eine Möglichkeit zur Synthese von Strukturen, die verschiedenen Naturstoffen mit Cumarin-Einheit ähneln. In Abbildung 1.2.11 sind zum Vergleich erneut biologisch aktive Cumarin-Derivate dargestellt.

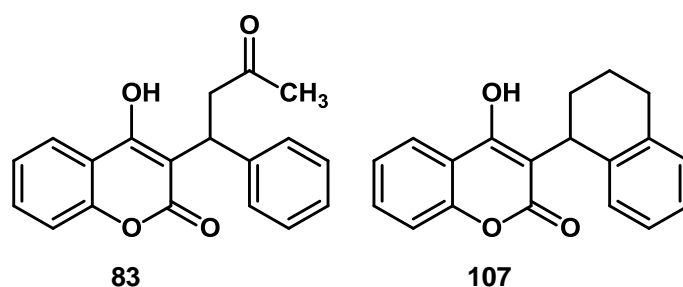


Abb. 1.2.11: Biologisch aktive Cumarin-Derivate: Warfarin (**83**) und Coumatetralyl (**107**).

Zur Synthese dieser Naturstoffe wurde die folgende *Michael-Addition* genutzt. Hierzu wurde 4-Hydroxy-Cumarin (**108**) an verschiedene Nitroalkene **67** addiert. Dies gelang mit sehr guten Ausbeuten von 80 - 95% (Abb. 1.2.12).⁶⁶

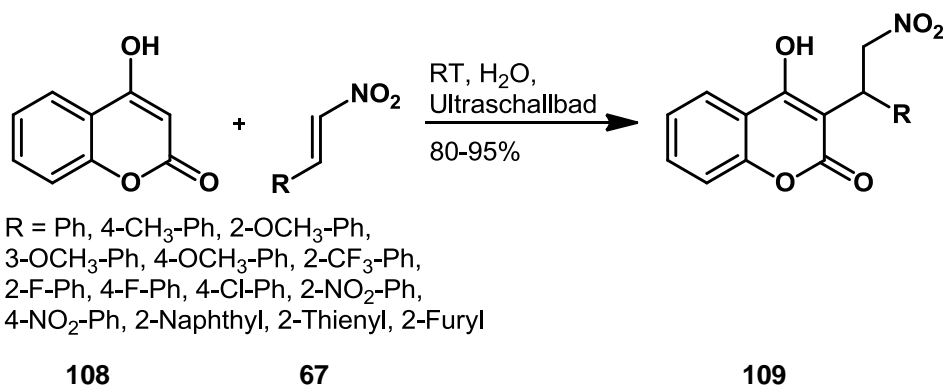


Abb. 1.2.12: *Michael-Addition* nach Yao *et al.*

1.3 Cyclohexane

Die erste organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten wurde von *Jørgensen et al.* im Jahr 2004 veröffentlicht.⁶⁷ In diesem Fall wurden verschiedene Ketoester **111** mit α,β -ungesättigten Ketonen **110** umgesetzt und unter Nutzung des *MacMillan*-Katalysators **112** zur Reaktion gebracht. Hierbei wurde erstmals mit moderaten bis guten Ausbeuten (20 - 85%) ein Cyclohexan mit vier Stereozentren in einem Schritt organokatalytisch gebildet. Hierbei wurden exzellente Stereo- und Diastereoselektivitäten ($ee = 83 - 99\%$, $dr = >97:3$) erhalten (Abb. 1.3.1).

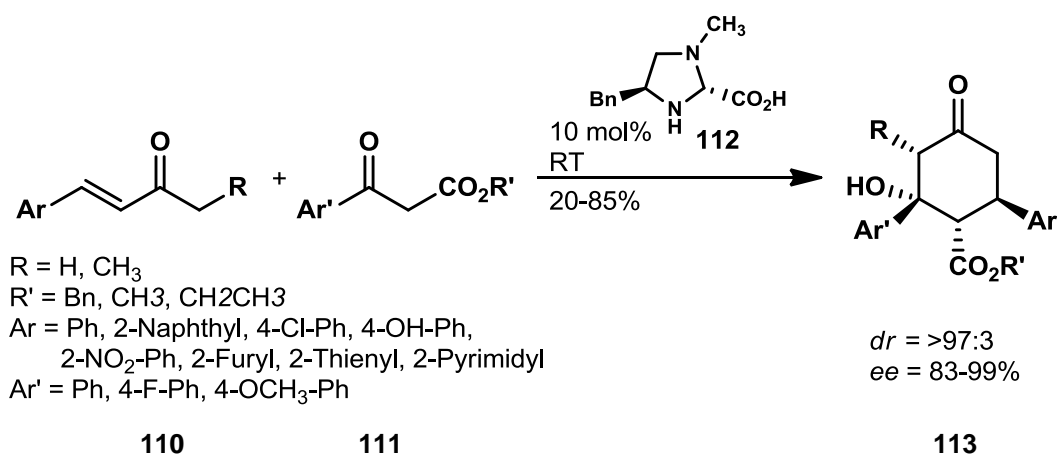


Abb. 1.3.1: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Jørgensen et al.*

Im Jahr 2007 stellte *Jørgensen et al.* dann eine weitere organokatalytische Reaktion vor, indem diesmal fünf Stereozentren unter Nutzung des TMS-geschützten Diarylprolinol-Katalysators **116** gebildet wurden.⁶⁸ Hierbei wurden als Ausgangsmaterialien ein α,β -ungesättigter Aldehyd **114** und eine 1,3-Dinitroalkanverbindung eingesetzt **115** (Abb. 1.3.2).

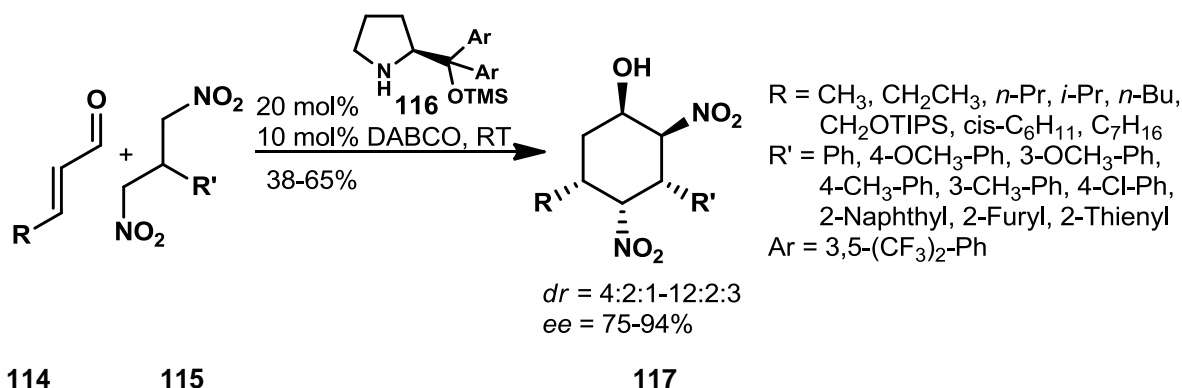


Abb. 1.3.2: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Jørgensen et al.*

Ein Jahr zuvor wurde von unserer Arbeitsgruppe die erste Dreifach-Dominoreaktion veröffentlicht. In dieser Reaktion wurde der TMS-geschützte Diphenylprolinol-Katalysator **26** eingesetzt, um zunächst aus einem α,β -ungesättigten Aldehyd **114**, einem Nitroalken **67** und einem Aldehyd **118** ein Cyclohexencarbaldehyd **119** zu generieren (Abb. 1.3.3).⁶⁹ Später wurde die Tripelkaskade durch eine *Diels-Alder*-Reaktion erweitert, welche schließlich zu einem Tricyclus **120** mit zwei Cyclohexan-Ringen führte.⁷⁰

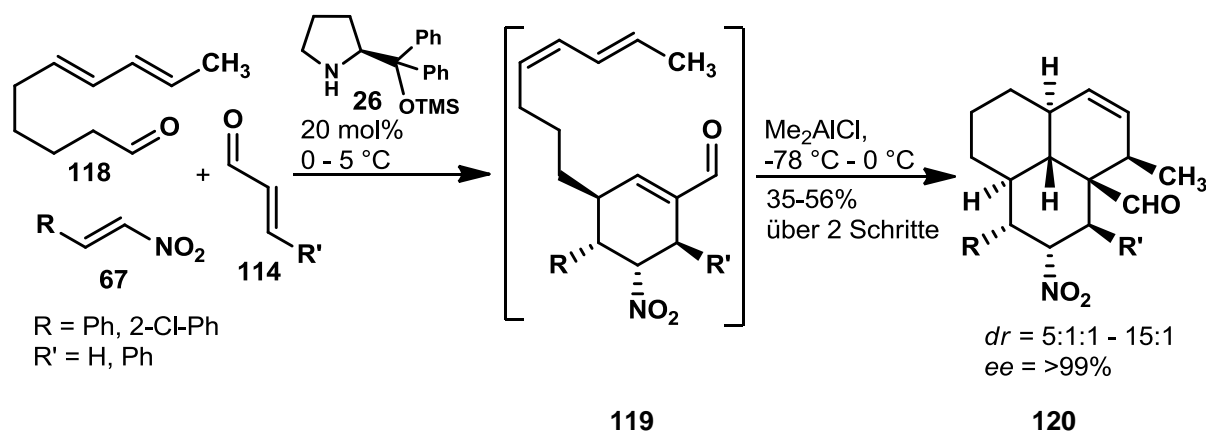


Abb. 1.3.3: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Enders et al.*

Hierbei wurden bei exzellenten Stereoselektivitäten von über 99% über vier Schritte moderate Ausbeuten von 35 – 56% erhalten. Desweiteren wurde eine analoge

Synthese im Jahr 2010 von *Enders et al.* aufgezeigt, indem ein Thioester **121** an Stelle der Aldehydverbindung **118** eingesetzt wurde. Hieraus konnte ein Thiodacalin-System **123** hergestellt werden (Abb. 1.3.4).⁷¹

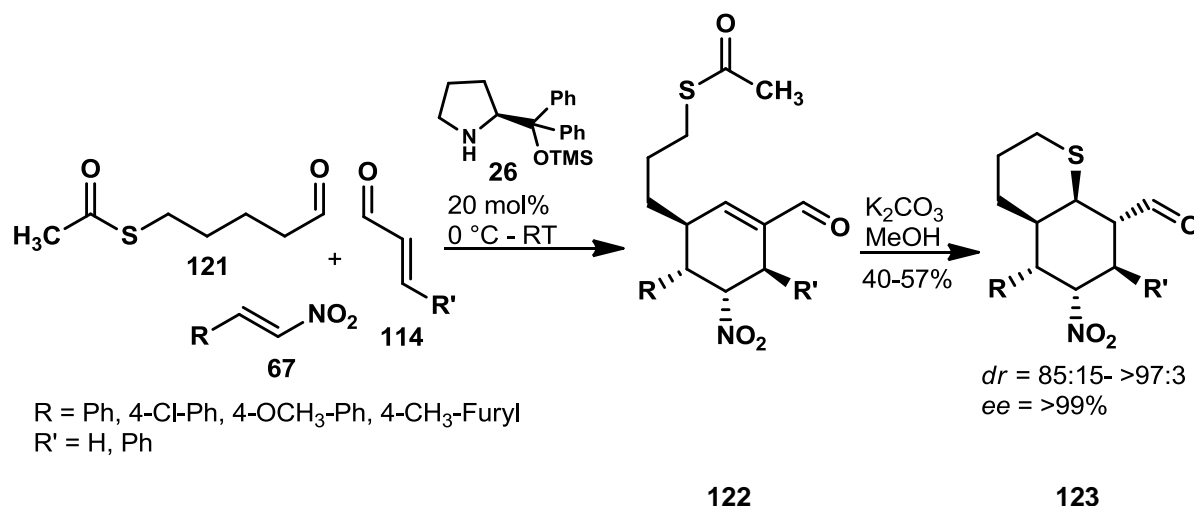


Abb. 1.3.4: Organokatalytische Synthese von Thiodacalin-Derivaten nach *Enders et al.*

2009 dagegen publizierte *Melchiorre et al.* eine Veröffentlichung, dessen beschriebene Reaktionen zunächst der Synthese von *Jørgensen* von 2004 ähnelt⁶⁷, da er ein Cyclohexan-Derivat mit vier Stereozentren **127** aus einem α,β -ungesättigtem Keton **124** und einem α,β -ungesättigtem Ester **125** herstellt. Jedoch nutzte *Melchiorre* in diesem Fall ein primäres Amin als Katalysator **126** (Abb. 1.3.5). Diese Art von Katalyse war bis dato noch relativ neu. Als Additiv wird hier ein Benzoesäurederivat eingesetzt. Es entstehen hieraus mit moderaten bis guten Ausbeuten (53 - 86%) und Diastereoselektivitäten ($dr = 9:1 - >19:1$) sowie exzellenten Enantioselektivitäten von 94 - 98% die Cyclohexanone **127**.⁷²

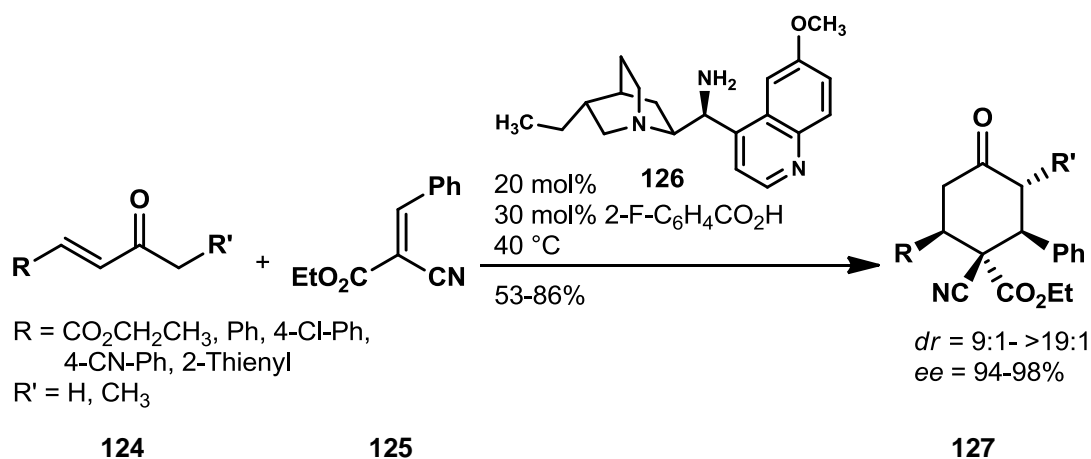


Abb. 1.3.5: Organokatalytische Synthese von Cyclohexanon-Derivaten nach *Melchiorre et al.*

Wird der α,β -ungesättigte Ester **125** durch ein Nitroalken **67** ersetzt, so ergibt sich das entsprechende Cyclohexanon-Derivat **128** (Abb. 1.3.6). Diese analogen Reaktionen gelangen mit guten Ausbeuten, guten Diastereoselektivitäten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen.⁷²

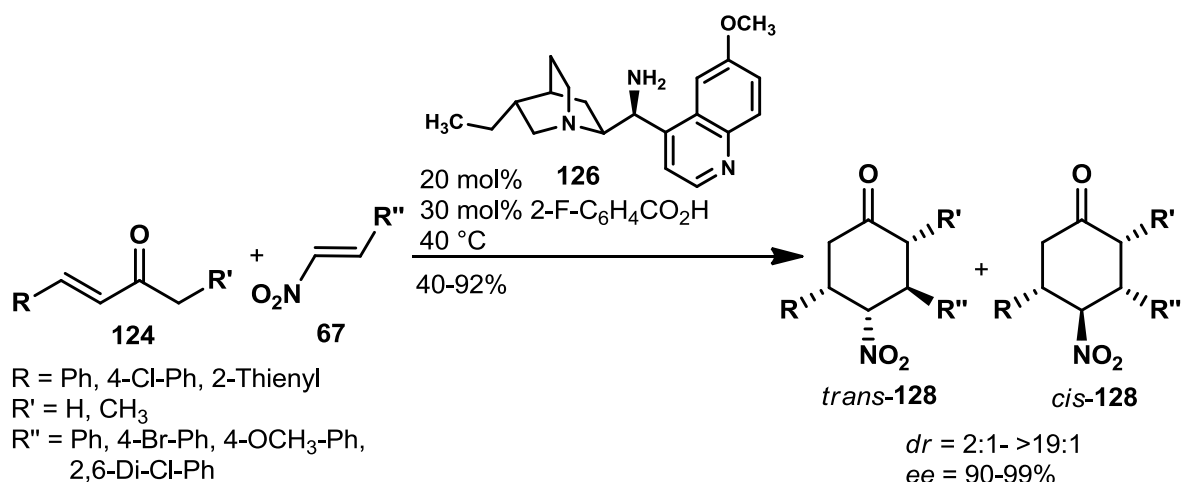


Abb. 1.3.6: Organokatalytische Synthese von Cyclohexanon-Derivaten nach *Melchiorre et al.*

Eine Reaktion hin zu pentasubstituierten Cyclohexanen mit vier Stereozentren wurde von *Dixon et al.* 2009 veröffentlicht (Abb. 1.3.7), wobei hier eine Kombination zweier Katalysatoren genutzt wurde. Dieses Katalysator-System bestand einerseits aus einem Thioharnstoff-basierten Katalysator **130** und andererseits aus einem TES-geschützten Diphenylprolinol-Katalysator **131**.⁷³

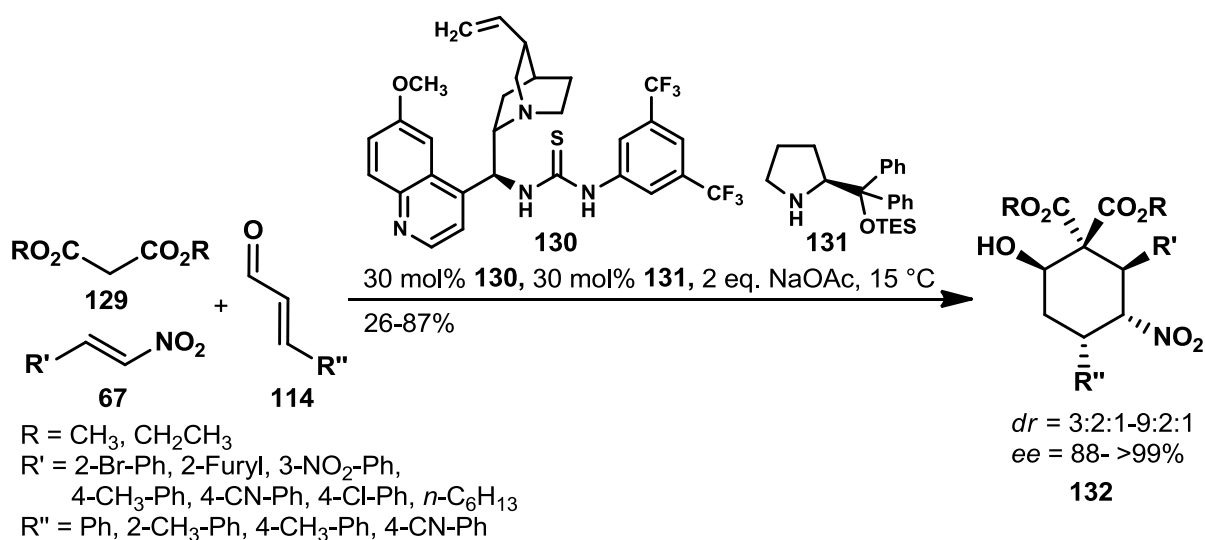


Abb. 1.3.7: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Dixon et al.*

Auch im Jahr 2009 veröffentlichten *Ruano et al.* eine organokatalytische Reaktion von pentasubstituierten Cyclohexan-Derivaten mit fünf Stereozentren erneut mit dem TMS-geschützten Diarylprolinol-Katalysator **116** (Abb. 1.3.8).⁷⁴ Das Produkt **134** wurde mit moderaten Ausbeuten (35-57%) und exzellenten Stereoselektivitäten ($dr = >98:2$, $ee = 92 - >99\%$) in diesem Fall aus einem 1,3-Diketon **133** und einem α,β -ungesättigtem Aldehyd **114** gewonnen.

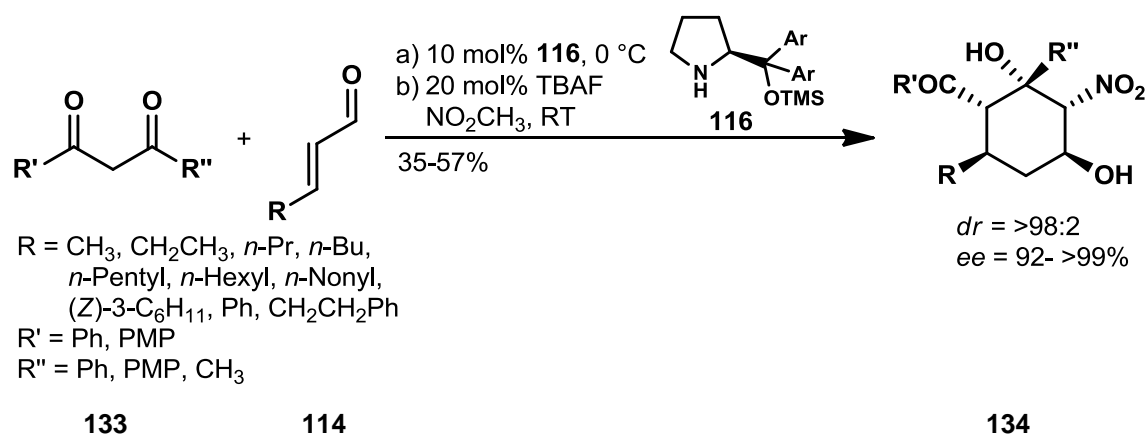


Abb. 1.3.8: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Ruano et al.*

Die erste organokatalytische Synthese von hexasubstituierten Cyclohexan-Derivaten gelang im Jahr 2010 *Rodriguez et al.* bei der Reaktion der 1,2-Dicarbonylverbindung **136** und des Nitroalkens **135**. Das Produkt **137** wurde mit guter Ausbeute (bis zu 61%) und exzellenter Diastereo- und Enantioselektivität ($dr = 20:1$, $ee = 98\%$) unter Verwendung des *Takemoto*-Katalysators gewonnen (Abb. 1.3.9).⁷⁵

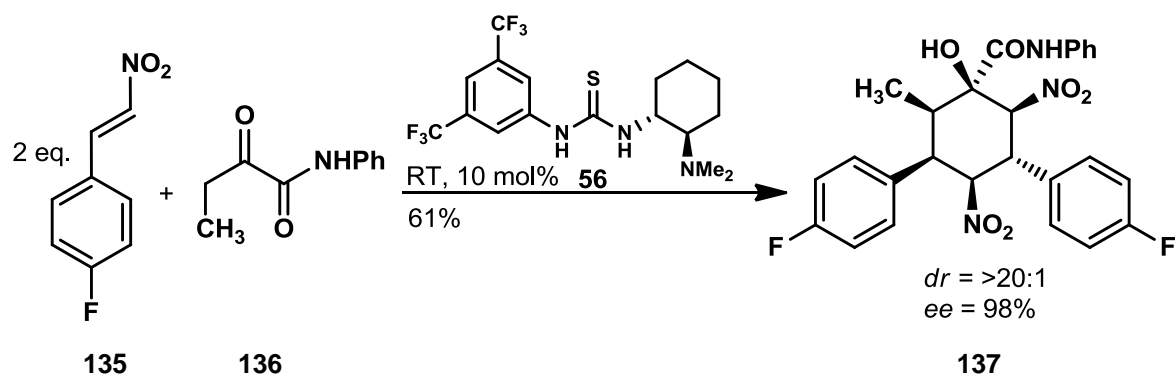
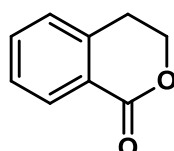


Abb. 1.3.9: Organokatalytische Synthese von Cyclohexan-Derivaten nach *Rodriguez et al.*

Bei diesen Reaktionen handelt es sich um die ersten Schritte in Richtung der organokatalysierten Synthese von hochsubstituierten, hoch funktionalisierten Cyclohexan-Systemen.

1.4 Isochromanone

Isochromanone sind Konstitutionsisomere zu den in Kapitel 1.2 bereits beschriebenen Chromanonen. Hier sollen speziell die Chroman-1-one (**138**) behandelt werden (Abb. 1.4.1).



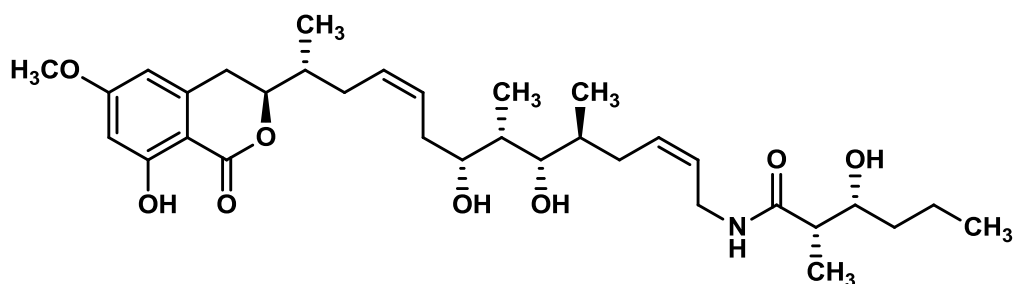
138

Abb. 1.4.1: Strukturformel des Chroman-1-ons (**138**).

1.4.1 Vorkommen von Isochromanonen

Die Isochromanone stellen Struktureinheiten dar, die auch in verschiedenen Naturstoffen gefunden werden können und eine Vielzahl von biologischen Aktivitäten aufweisen. Dazu zählen beispielsweise die antiallergische, die immunregulierende, die zytotoxische und die Enzym hemmende Wirkung sowie Auswirkung auf Tumore. Daneben sind Isochromanone wichtige Zwischenstufen bei den Synthesen vieler natürlicher Alkaloide.⁷⁶

Ein Beispiel für eine natürlich vorkommende Substanz ist das Cruentaren B (**139**) (Abb. 1.4.2), welches aus einem Bakterium isoliert werden konnte. Das Cruentaren B gehört zur Substanzklasse der Benzolaktone und weist zytotoxische Eigenschaften auf.⁷⁷



139

Abb. 1.4.2: Strukturformel des Cruentarens B (**139**).

Weitere Substanzen, die Isochromanon-Einheiten enthalten, wurden in der Rinde der *Shorea roxburghii* gefunden. Durch Stereoisomere und andere leichte Varianten sind hier fünf verschiedene, sehr ähnliche Derivate auffindbar. Hierzu zählt das 1'S-Dihydrophayomphenol A₂ (**140**) sowie die Phayomphenole A₁ (**141**), A₂ (**142**), B₁ (**143**) und B₂ (**144**) (Abb. 1.4.3).⁷⁸ Die Verbindungen **140-144** (Phayomphenole A₁ - B₂) wirken hierbei Aldosereduktase hemmend.

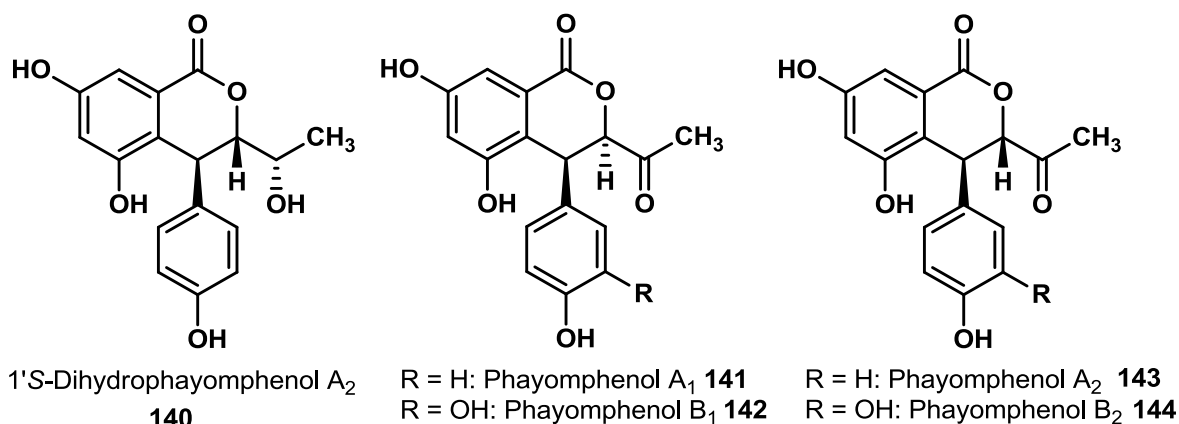


Abb. 1.4.3: Strukturformeln des 1'S-Dihydrophayomphenols A₂ (**140**) und der Phayomphenole A₁ (**141**), A₂ (**142**), B₁ (**143**) und B₂ (**144**).

Ebenfalls aus Pflanzen isoliert wurden die sogenannten Clausevatine. Diese Naturstoffe werden aus der Rinde oder Wurzel der *Clausena ex cavata* gewonnen und in der Volksmedizin gegen Schlangenbisse, Abdominalschmerzen und zur Entgiftung genutzt. Die Strukturen der jeweiligen Clausevatine sind in Abbildung 1.4.4 dargestellt.⁷⁹

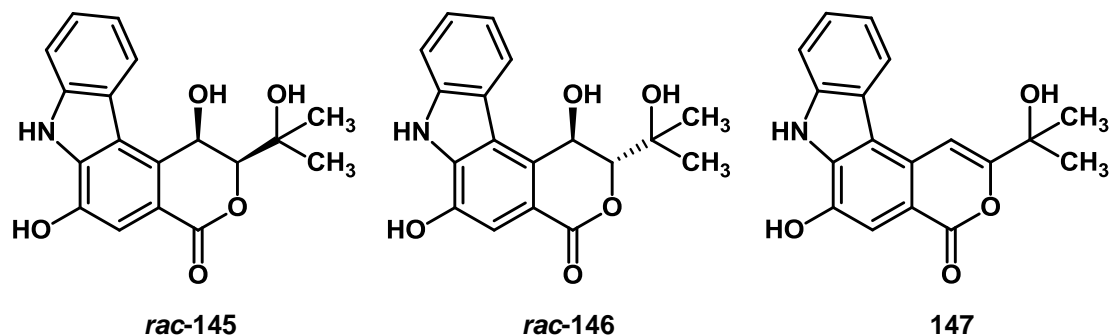


Abb. 1.4.4: *cis*-Isomer: Clausevatin E (**145**), *trans*-Isomer: Clausevatin F (**146**) und Clausevatin G (dehydratisiert) (**147**).

Das Grundgerüst dieser Naturstoffe besteht je nach Betrachtungsweise entweder aus den beschriebenen Isochromanon-Einheiten oder aus Carbazolen. Ganz ähnlich aufgebaut sind einige der sogenannten Clauseamine.⁷⁹

Eine weitere Substanz mit Isochromanon-Einheit ist das Ajudazol A (**148**). Hierbei handelt es sich um einen biologisch aktiven Naturstoff, isolierbar aus den Myxobakterien, genauer gesagt aus dem Stamm der *Chondromyces crocatus* Cm c5. Das Ajudazol A ist antimykotisch wirksam und wirkt inhibierend auf den mitochondrialen Elektronentransport. Es beinhaltet einen Oxazolring, ein Z,Z-Dien und ein 3-Methoxybuten-säureamid (Abb. 1.4.5).⁸⁰

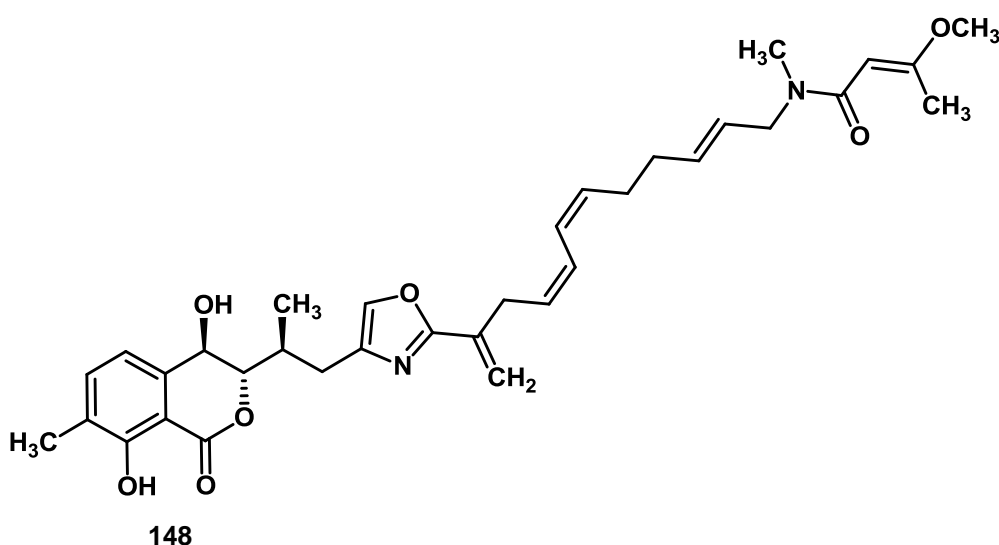


Abb. 1.4.5: Strukturformel des Ajudazols A (**148**).

1.4.2 Synthesen von Isochromanonen

Bislang gibt es einige Synthesen zu Isochromanonen. Diese sind meist metallvermittelt, wie in den folgenden Beispielen gezeigt wird.

Eine beispielhafte Synthese von Isochromanon-Derivaten wurde im Jahr 2009 von *Obushak et al.* publiziert. Es wurden Diazonium-Ester-Verbindungen **149** Kupfer(I)-vermittelt mit Alkenen **150** zur Reaktion gebracht und ergaben mit moderaten Ausbeuten (31 - 56%) die Isochromanonprodukte **151** (Abb. 1.4.6).⁸¹

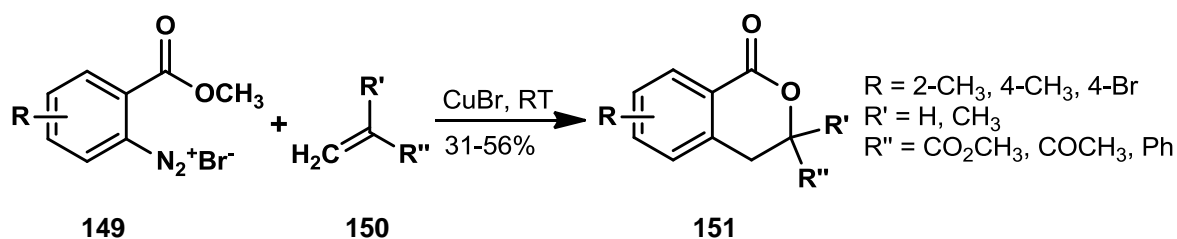


Abb. 1.4.6: Reaktion zu Isochromanon-Derivaten nach *Obushak et al.*

Eine weitere mögliche Synthese wurde von *Tanaka et al.* im Jahr 2008 veröffentlicht. Hierbei wurden mittels eines Rhodium-(I)-(*R,R*)-Katalysators **154** in einer hoch enantioselektiven [4+2]-Reaktion mit sehr guten Ausbeuten (78 - 97%) aus cyclischen Dicarbonylverbindungen **153** und 2-Alkynylbenzaldehyden **152** spirocyclische Isochromanon-Derivate **155** erhalten (Abb. 1.4.7).⁸²

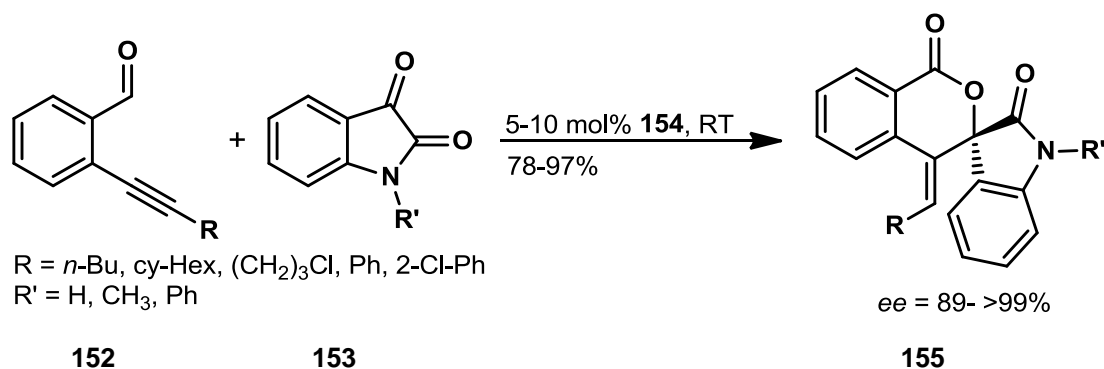


Abb. 1.4.7: [4+2]-Reaktion zu spirocyclischen Isochromanon-Derivaten nach *Tanaka et al.*

Der für diese Reaktion eingesetzte Katalysator enthält eine Ferrocen-Einheit, das *Walphos*-Grundgerüst als Ligand (Abb. 1.4.8), kombiniert mit Rhodium und Tetrafluoroborat als Gegenion.

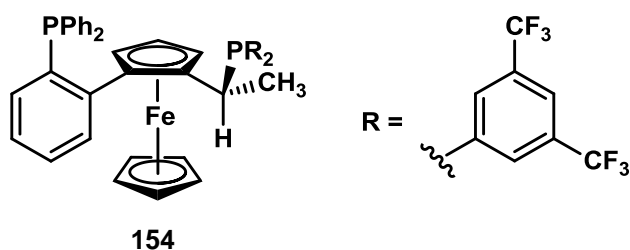


Abb. 1.4.8: *Walphos*-Katalysator. Kombiniert als [Rh((*R,R*)-**154**)]BF₄ zur Reaktion nach *Tanaka et al.*

1.5 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollten folgende Punkte bearbeitet werden:

Da Chromanone häufig auftretende Strukturelemente in Naturstoffen sind, sollten verschiedene Chromanonderivate hergestellt und diese möglichst innerhalb einer organokatalytischen Reaktion, wie beispielsweise einer *Michael-Addition* oder *Friedel-Crafts*-artige Reaktion, eingesetzt werden (Abb. 1.5.1).

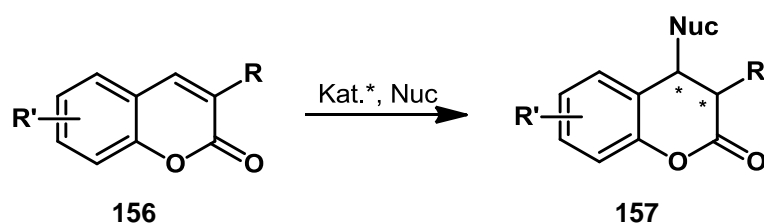


Abb. 1.5.1: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von Chromanon-Derivaten.

Hierzu sollte einerseits eine Cyclopropanierungsreaktion von Chromanonen, beispielsweise eines 3-Methylesterchromanons (158) mit α -Halogen-Ketonen (159), untersucht werden (Abb. 1.5.2).

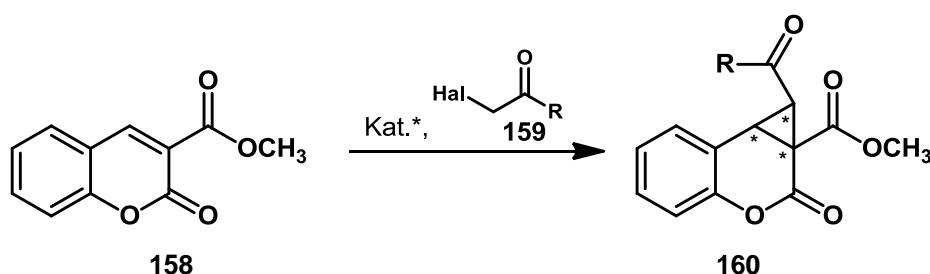


Abb. 1.5.2: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Cyclopropanierung von Chromanon-Derivaten.

Andererseits sollte eine Thioharnstoff-katalysierte *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von Indolderivaten (161) mit 3-Nitrochromanonen (98) erforscht werden (Abb. 1.5.3).

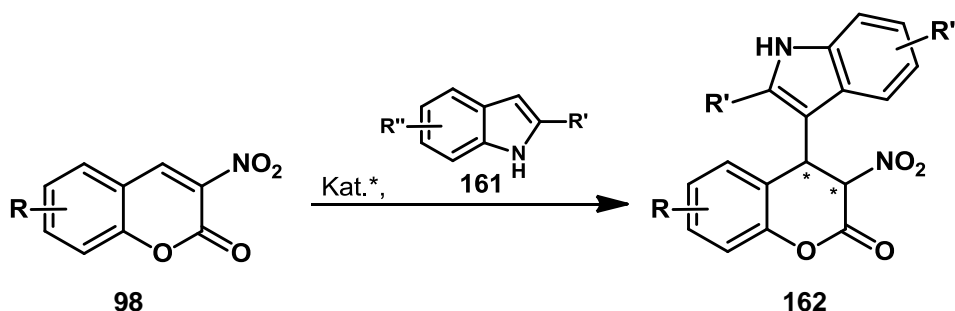


Abb. 1.5.3: Allgemeine Reaktionsgleichung zur *Friedel-Crafts*-artigen Reaktion.

Darüber hinaus sollte eine asymmetrische organokatalytische Synthese zur Darstellung von polysubstituierten Cyclohexancarbaldehyden **164** erarbeitet werden. Unter Verwendung von Thioharnstoffkatalysatoren und Enamin- und Iminium-Aktivierung mittels eines Aminkatalysators sollten die Cyclohexancarbaldehyde mit einer Eintopf-Synthese aus drei Komponenten **67**, **114** und **163** zugänglich sein (Abb. 1.5.4).

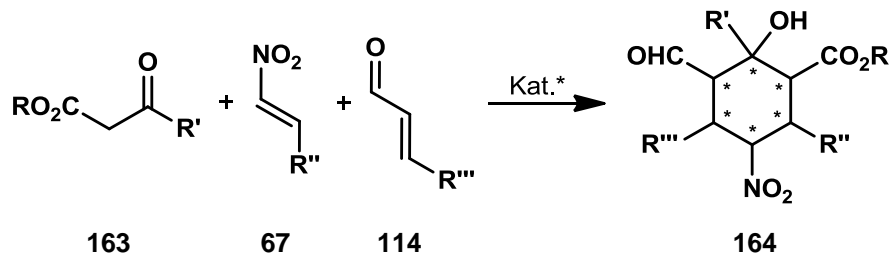


Abb. 1.5.4: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Eintopf-Synthese von polysubstituierten Cyclohexancarbaldehyden aus drei verschiedenen Komponenten.

Als dritter Schwerpunkt sollte eine organokatalytische Synthese zu Isochromanonen **166** untersucht werden (Abb. 1.5.5), die als Schlüsselschritt eine Anwendung zur Synthese von Natur- oder Wirkstoffen ermöglichen könnte.

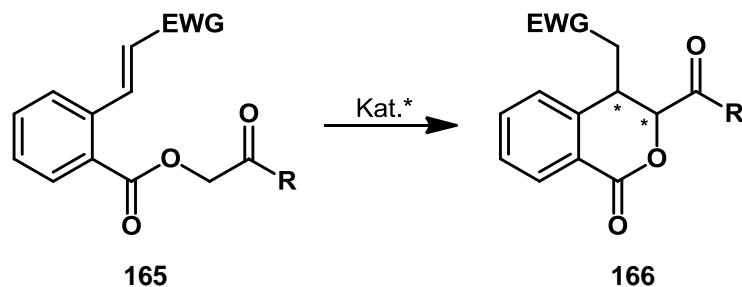


Abb. 1.5.5: Allgemeine Reaktionsgleichung zur organokatalytischen Synthese von Isochromanonen.

2 Hauptteil

2.1 Synthese und Derivatisierung von Chromanonen

Innerhalb dieser Arbeit sollten verschiedene Chromanone bzw. Cumarine hergestellt und anschließend unter Nutzung eines Organokatalysators umgesetzt werden. Cumarine sind wichtige Naturstoffe oder stellen das Grundgerüst vieler Naturstoffe dar. Zudem finden verschiedene Derivate auch als Medikamente häufig Anwendung (Kapitel 1.2.1).

Zunächst wurden innerhalb dieser Arbeit 3-Methylesterchromanone vom Typ **170** hergestellt, die dann einer Cyclopropanierung unterzogen werden sollten. Die Synthese dieser Chromanone **170** stellte sich als relativ unkompliziert dar. Die Produkte konnten über eine *Knoevenagel*-Kondensation aus den entsprechenden Salicylaldehyden **167** und dem Dimethylmalonester (**168**) erhalten werden. Hierbei ist die einfachste Methode nach *Hong et al.* die Durchführung mit DMSO als Lösungsmittel und Prolin (**169**) als Katalysator. Dabei wurden moderaten Ausbeuten von 25 - 62% erhalten (Abb. 2.1.1).⁸³ Das Produkt fällt aus und kann anschließend durch Umkristallisieren aus DCM/*n*-Pentan gereinigt werden.

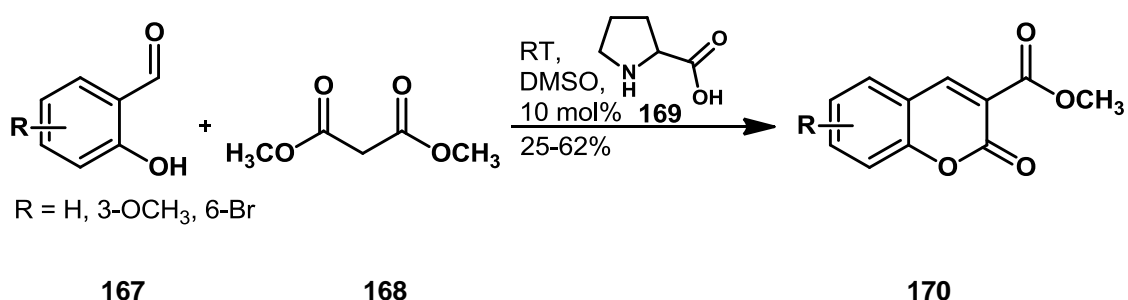


Abb. 2.1.1: Reaktionsgleichung zur Synthese von 3-Methylestercumarinen **170** nach *Hong et al.*

Mittels dieser Methodik wurden zunächst drei Derivate der 3-Methylesterchromanone **170** hergestellt, die anschließend in einer organokatalytischen Reaktion eingesetzt werden sollten. Auf Grund des im Cumarin vorhandenen *Michael*-Systems, wurden hierzu zunächst verschiedene *Michael*-Additionsreaktionen unter Nutzung verschiedener Katalysatoren und Nucleophile getestet. Es wurde einerseits auf Thioharnstoff-Katalysatoren und andererseits auf Prolin-basierte Katalysatoren

zurückgegriffen. Allerdings konnte keine organokatalytische *Michael*-Addition erfolgreich an diesem System durchgeführt werden. Das Chromanon-Derivat **158** konnte jedoch in einer Cyclopropanierungsreaktion umgesetzt werden.

Diese Cyclopropanierungen (Abb. 2.1.2) konnten mit Hilfe verschiedener Basen, wie beispielsweise Kaliumcarbonat und DBU, vollzogen werden (Tabelle 2.1.1). Dabei stellte sich zunächst heraus, dass im Gegensatz zu Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat und Triethylamin DBU mit 33% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 85:15 vorerst das beste Ergebnis ergab (Tabelle 2.1.1, Eintrag 1-4). Zusätzlich wurden weitere Basen, wie beispielsweise DABCO und Pyridin, getestet, welche jedoch kein Produkt lieferten (Tabelle 2.1.1, Eintrag 5 und 6).

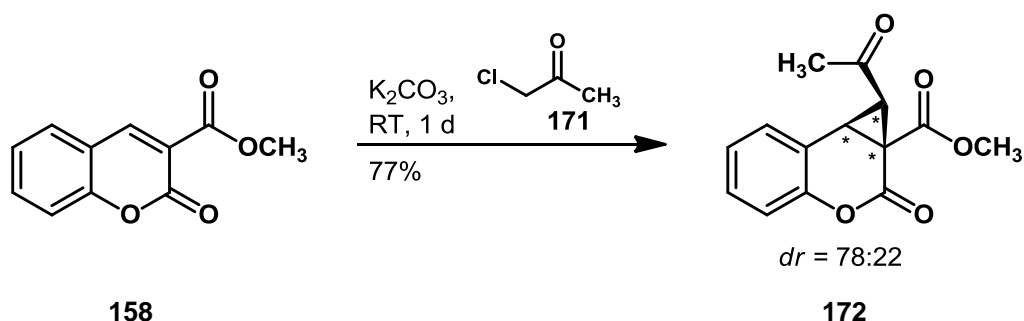


Abb. 2.1.2: Cyclopropanierung von 3-Methylesterchromanon **158**.

Da die oben genannten Basen keinerlei Enantioselektivität induzieren, wurden folgend verschiedene chirale Organokatalysatoren in dieser Cyclopropanierung eingesetzt (Abb. 2.1.3). Die Durchführung mittels einer chiralen Verbindung gelang jedoch lediglich mit Spartein (**175**) als Base (Tabelle 2.1.1, Eintrag 7-11).

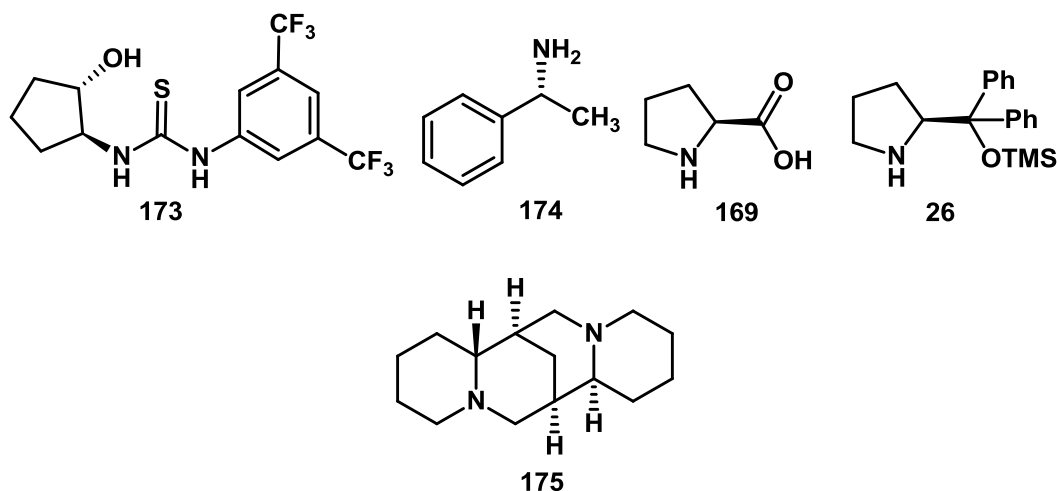


Abb. 2.1.3: Chirale Verbindungen zur Cyclopropanierung von 3-Methylesterchromanon.

Hierbei wurden durch Spartein (**175**) zunächst 49% Ausbeute und eine Diastereoselektivität von 68:32 erhalten (Tabelle 2.1.1, Eintrag 12). Doch auch mit dieser Base konnte keine Enantioselektivität erhalten werden. Dennoch wurden durch Variation des Lösungsmittels, der Temperatur und der Base optimierte Bedingungen für diese Cyclopropanierung gefunden. Mit Kaliumcarbonat wurden bei RT und mit DCM als Lösungsmittel 77% Ausbeute mit einer Diastereoselektivität von 78:22 erzielt (Tabelle 2.1.1, Eintrag 17).

Tabelle 2.1.1: Screening des Katalysators, des Lösungsmittels und der Temperatur zur Cyclopropanierung von 3-Methylesterchromanon **158**.

Eintrag ^[a]	Katalysator	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ^[b]
1	K ₂ CO ₃	DMF	RT	27	75:25
2	Cs ₂ CO ₃	DMF	RT	25	41:59
3	NEt ₃	DMF	RT	23	78:22
4	DBU	DMF	RT	33	85:15
5	DABCO	DMF	RT	-	-
6	Pyridin	Pyridin	RT	-	-
7	173	DMF	RT	-	-
8	174	DMF	RT	-	-
9	169	DMF	RT	-	-
10	26	DMF	RT	-	-
11	175	DMF	RT	49	68:32
12	175	DCM	RT	38	81:19
13	175	THF	RT	28	42:58
14	175	Toluol	RT	23	50:50
15	175	DMF	0 °C	40	88:12
16	175	DMF	80 °C	36	80:20
17	K ₂ CO ₃	DCM	RT	77	78:22

[a] 3-Methylesterchromanon **158** (1.0 mmol) und Base (5.0 mmol) wurden in 2.0 mL Lösungsmittel suspendiert und nach 15 Minuten mit Chloraceton (2.0 mmol) versetzt.

[b] *dr* bestimmt durch NMR-Messungen der Rohprodukte.

Ähnliche Reaktionen sind bereits mehrfach in der Literatur bekannt, doch konnte auch bei diesen Beispielen keinerlei Enantioselektivität induziert werden. Die Gruppe um *Rodios et al.* veröffentlichte 1993 diese Art von Cyclopropanierung von

Chromanonen **176** mit Triphenylboranpyridin (TPBP) als Base und erhielt bei 92% Ausbeute eine Diastereoselektivität von 80:20 (Abb. 2.1.4).⁸⁴

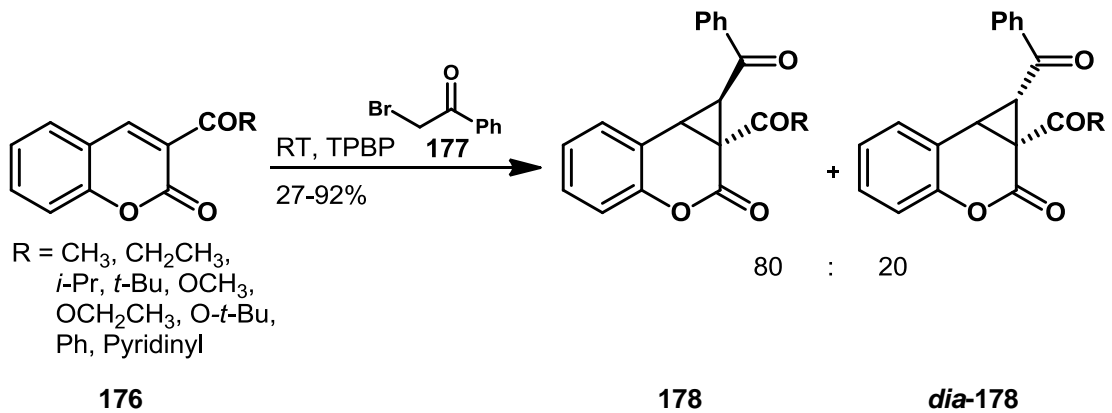


Abb. 2.1.4: Cyclopropanierung von Chromanonen **176** nach *Rodios et al.*

In der folgenden Abbildung 2.1.5 wird der jeweilige Übergangszustand nach *Rodios et al.* aufgezeigt, der zu den entsprechenden Diastereomeren der Cyclopropanierung führt.⁸⁴

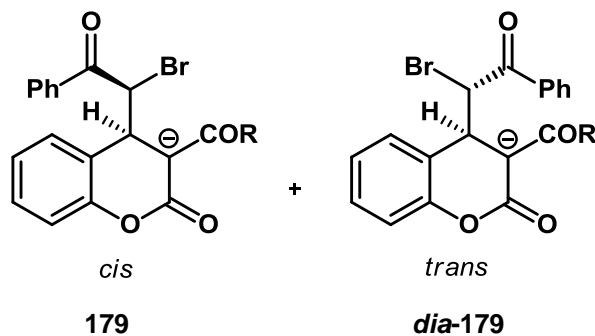


Abb. 2.1.5: Übergangszustände zur Cyclopropanierung von Chromanonen nach *Rodios et al.*

Ein weiteres Beispiel für eine solche Cyclopropanierung wurde 2001 bzw. 2006 von *Shchepin et al.* aufgezeigt. Allerdings wurde hierbei statt eines Halogenketons eine dibromierte Spezies **180** gewählt, die *in situ* mittels Zink in eine reaktive Zwischenstufe, ein Alken **181**, umgesetzt wird (Abb. 2.1.6).

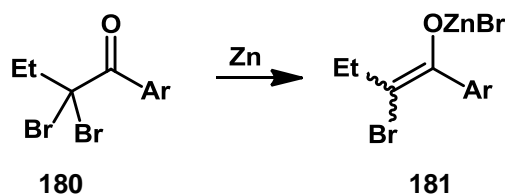


Abb. 2.1.6: Synthese der reaktiven Zwischenstufe zur Cyclopropanierung nach *Shchepin et al.*

Shchepin et al. konnten innerhalb dieser Reaktion moderate bis gute Ausbeuten von 54 bis 89% erreichen. Da aber das erzeugte Zinkenolat **181** keine definierte Konfiguration hat, konnten mittels dieser Reaktion ebenfalls keine Stereoselektivitäten erzeugt werden (Abb. 2.1.7).⁸⁵

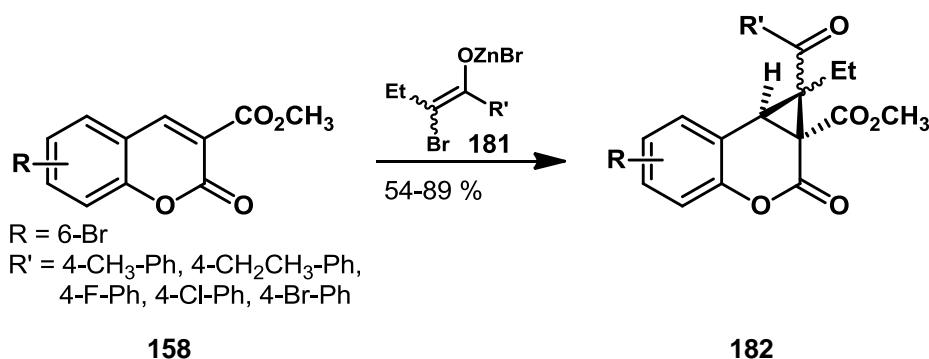


Abb. 2.1.7: Cyclopropanierung von 3-Methylesterchromanonen **158** nach *Shchepin et al.*

Wie in Abbildung 2.1.2 bereits dargestellt wurden innerhalb dieser Forschungsarbeit die zur Cyclopropanierung verwendeten Halogenketone mit dem 3-Methylesterchromanon **158** und Kaliumcarbonat zur Reaktion gebracht. Dabei konnten verschiedene Produkte mit moderaten bis guten Ausbeuten (35-77%) erhalten werden. Trotz der Verwendung verschiedener Organokatalysatoren stellte sich heraus, dass bei den Cyclopropanierungsreaktionen keine Enantioselektivitäten induziert werden konnten. Dies entspricht den in der Literatur bekannten Ergebnissen. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde auf eine ausgeweitete Derivatisierung der Produkte verzichtet. Es wurden lediglich die in Abbildung 2.1.8 gezeigten Produkte hergestellt.

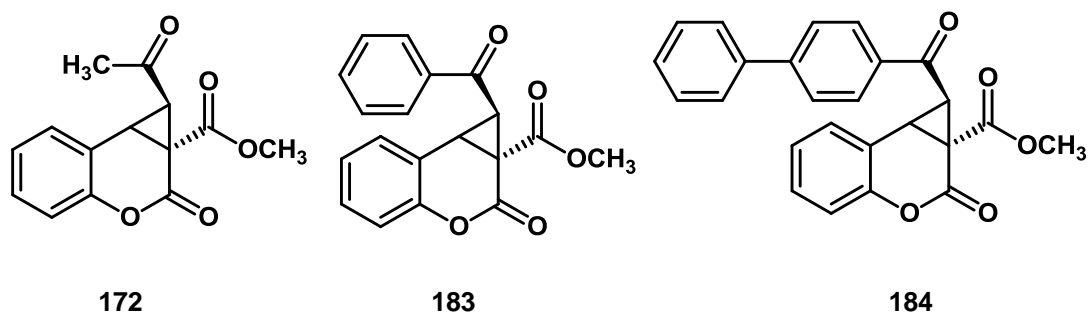


Abb. 2.1.8: Produkte der Cyclopropanierung von 3-Methylesterchromanonen, Hauptdiastereomere.

Daraufhin wurde eine Derivatisierung des 3-Methylesterchromanons (**158**) in Betracht gezogen, um eine *Michael*-Addition auf anderem Wege zugänglich zu

machen. Hierbei wurde die Estergruppe zum einen durch andere Carbonylfunktionen, wie ein Keton oder einen Aldehyd, und zum anderen durch eine Nitrogruppe ersetzt, um eine Organokatalyse durch andere Katalysatoren und Aktivierungsmodi zu ermöglichen. Zunächst wurden 3-Ketochromanone **187** synthetisiert, die beispielsweise durch Prolin-basierte Katalysatoren aktiviert werden sollten. Hierzu wurde auf die oben bereits aufgeführte Reaktion zur Synthese der Chromanone zurückgegriffen, der *Knoevenagel*-Kondensation, wodurch es möglich war, schnell, einfach und kostengünstig eine große Bandbreite von Chromanon-Derivaten herzustellen (Abb. 2.1.9).⁸⁶

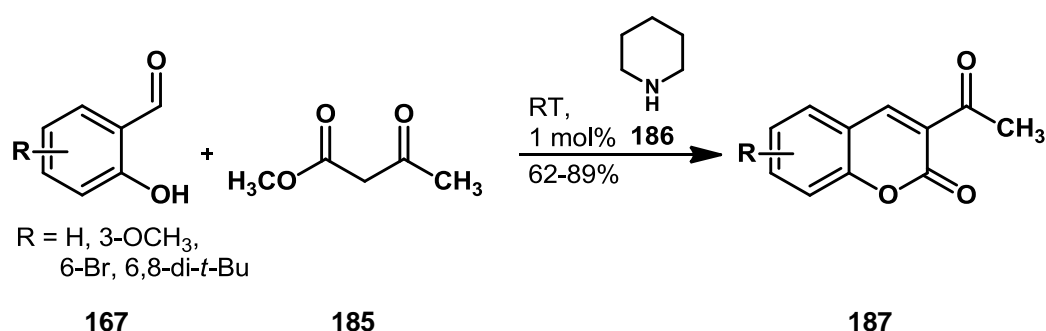


Abb. 2.1.9: Synthese von 3-Ketochromanonen **187** mittels *Knoevenagel*-Kondensation.

Diese so erhaltenen Chromanone konnten ohne Lösungsmittel und mit Piperidin (**186**) als Katalysator in guten bis sehr guten Ausbeuten (62 – 89%) isoliert werden und sollten wiederum entsprechend der vorhergegangenen Forschungsarbeit in einer organokatalytischen Reaktion eingesetzt werden. Hierzu wurden zum Einen verschiedenen Nucleophile, wie beispielsweise Amine, Thiole, Aldehyde und Malonsäureester, eingesetzt. Ebenso wurden Katalysatoren, die auf unterschiedlichen Aktivierungsmodi basieren, wie beispielsweise primäre Amine, auf Prolin basierende oder Thioharnstoff-Katalysatoren sowie verschiedene Additive, getestet. Doch stellte sich heraus, dass mit den 3-Ketochromanonen **187** als Startmaterial keine organokatalysierten Produkte erhalten werden konnten.

Da Aldehyde eine höhere Reaktivität als Ketone aufweisen und somit leichter einen Katalysezyklus mit Prolin-basierten Katalysatoren eingehen können, wurde im nächsten Schritt der entsprechende Chromanon-Aldehyd hergestellt.

Die oben angewandte Methode zur Chromanon-Herstellung konnte hierbei jedoch nicht mehr genutzt werden. Die Synthese des 3-Carboxychromanons stellte sich als

schwieriger heraus und musste über zwei Stufen vollzogen werden. Zunächst musste das 3-Methylchromanon (**190**) aus dem Salicylaldehyd (**188**) und Essigsäureanhydrid (**81**) sowie Essigsäure und Triethylamin hergestellt werden (Abb. 2.1.10).⁸⁷

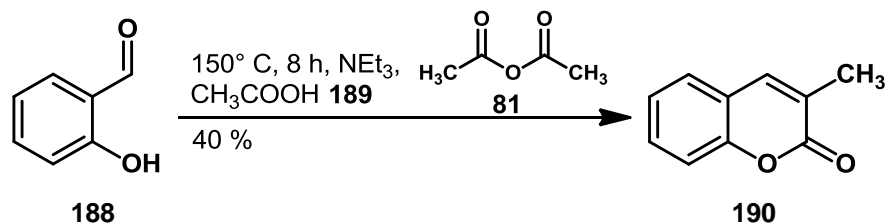


Abb. 2.1.10: Synthese des 3-Methylchromans (**190**).

Diese Reaktionsmischung wurde 8 Stunden bei 150 °C gekocht und anschließend wurden 40% des gewünschten 3-Methylchromans (**190**) erhalten. Dieses wurde im nächsten Schritt mittels Oxidation durch Selendioxid in den entsprechenden Aldehyd **191** umgewandelt (Abb. 2.1.11).⁸⁷

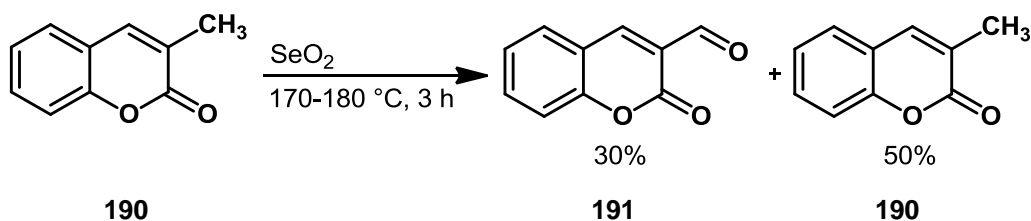


Abb. 2.1.11: Synthese des 3-Carboxychromans (**191**).

Diese Reaktion wurde ohne Lösungsmittel, bei 170-180 °C 3 Stunden erhitzt. Es konnten anschließend 30% des Produktes, des 3-Carboxy-Cumarins, isoliert werden. Die jeweiligen Synthesen gelangen lediglich mit geringen Ausbeuten von 40 bzw. 30%, jedoch konnte in der zweiten Stufe das Edukt **190** zurückgewonnen und erneut zur Synthese eingesetzt werden.

Auch mit diesem Edukt wurden verschiedenste auf Prolin-basierte und Thioharnstoff-Katalysatoren getestet. Als Nucleophile wurden zunächst Halogenketone, Nitroalkane, Aldehyde und Malonsäureester verwendet. Jedoch konnte mit dem Aldehyd **191** als Ausgangsverbindung weder eine *Michael*-Addition noch eine Cyclopropanierung erfolgreich durchgeführt werden. Es konnte lediglich eine 1,2-Addition von Nitromethan (**59**) an das 3-Carboxychromanon (**191**) beobachtet werden (Abb. 2.1.12). Das beste Ergebnis, ohne weiterführende Katalysatoren- oder Lösungsmittel-Screenings, lieferte der *Takemoto*-Katalysator (**56**) in Toluol:Acetonitril

(2:1), bei RT und Rühren für 24 h mit 62% Ausbeute und 24% Enantiomerenüberschuss.

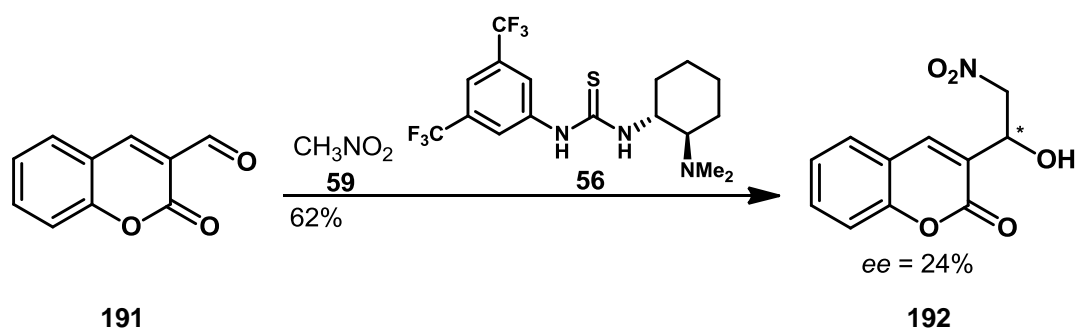


Abb. 2.1.12: 1,2-Addition des 3-Carboxychromanons (**191**) mittels Thioharnstoff-Katalysators.

Da diese Reaktion allerdings nicht zu dem gewünschten Produkt führte und auch die Enantioselektivitäten des erhaltenen Produktes nicht befriedigend waren, wurde die Verwendung des 3-Carboxychromanons (**191**) zur Organokatalyse nicht weiter verfolgt. Daher wurden die 3-Nitrochromanone als Derivate näher in Betracht gezogen. α,β -ungesättigte Nitroverbindungen werden oft in der Organokatalyse als *Michael*-System herangezogen und können im Gegensatz zu entsprechenden Carbonylverbindungen sehr gut durch Thioharnstoff-basierte Katalysatoren aktiviert werden. Hierdurch eröffnet sich eine ganz neue Möglichkeit die Chromanone in eine organokatalytische Reaktion einzubeziehen.

Die Synthese dieser 3-Nitrochromanone stellte sich ebenfalls als schwierig heraus und die Derivate konnten nicht wie die 3-Esterchromanone **170** und die 3-Ketochromanone **187** durch die relativ einfache *Knoevenagel*-Kondensation gewonnen werden. Im Gegensatz dazu musste die Synthese der 3-Nitrochromanone **98** unter absoluten Reaktionsbedingungen mit Hilfe von Titan-tetrachlorid und *N*-Methyl-Morpholin durchgeführt werden (Abb. 2.1.13).

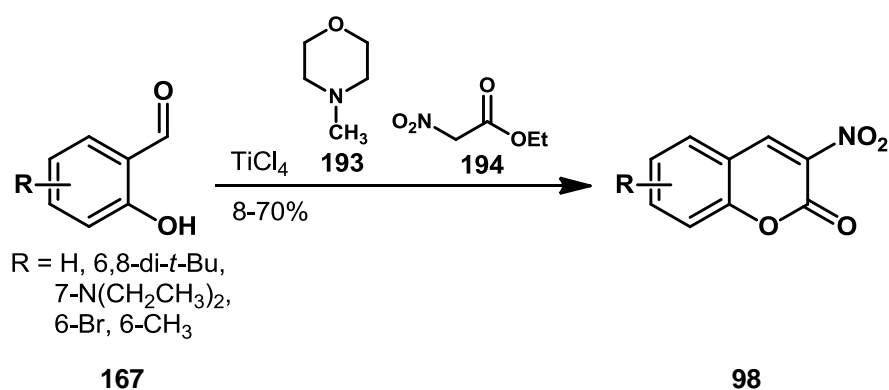


Abb. 2.1.13: Synthese von 3-Nitrochromanonen **98**.

Ausgangsmaterial war auch in diesem Fall der entsprechende Salicylaldehyd **167**, der nach langsamer Zugabe zur Titantetrachlorid-Lösung, mit 2-Nitroessigsäureethylester (**193**) und *N*-Methyl-Morpholin (**194**) versetzt wurde (Abb. 2.1.13).⁸⁸ Die erhaltenen Ausbeuten variierten bei den verschiedenen Derivaten stark, von 8% bis hin zu 70%.

Diese so erhaltenen Produkte wurden nun im Folgenden wiederum einer Organokatalyse unterzogen. Auch hier wurde versucht, die üblichen Nucleophile, wie beispielsweise Amine, Thiole, Aldehyde und Malonsäureester, mittels Katalysatoren an das *Michael*-System, das Nitroalken, zu addieren. Jedoch konnte bei keiner dieser Katalysen das gewünschte Produkt isoliert werden. Ebenso konnte an diesem System auch keine stereoselektive Cyclopropanierung durchgeführt werden. Schließlich wurde eine organokatalytische, stereoselektive *Friedel-Crafts*-artige Reaktion in Betracht gezogen. Hierbei sollten Indol-Derivate mittels Thioharnstoffkatalysator an 3-Nitrochromanone addiert werden. Eine ähnliche Reaktion wurde 2006 von *Tang et al.* mittels eines Magnesiumkatalysators vorgestellt. Hierbei wurden ebenfalls Indole (**196**) und anschließend das Methylvinylketon (**195**) an 3-Nitrochromanone **98** addiert (Abb. 2.1.14).⁸⁹

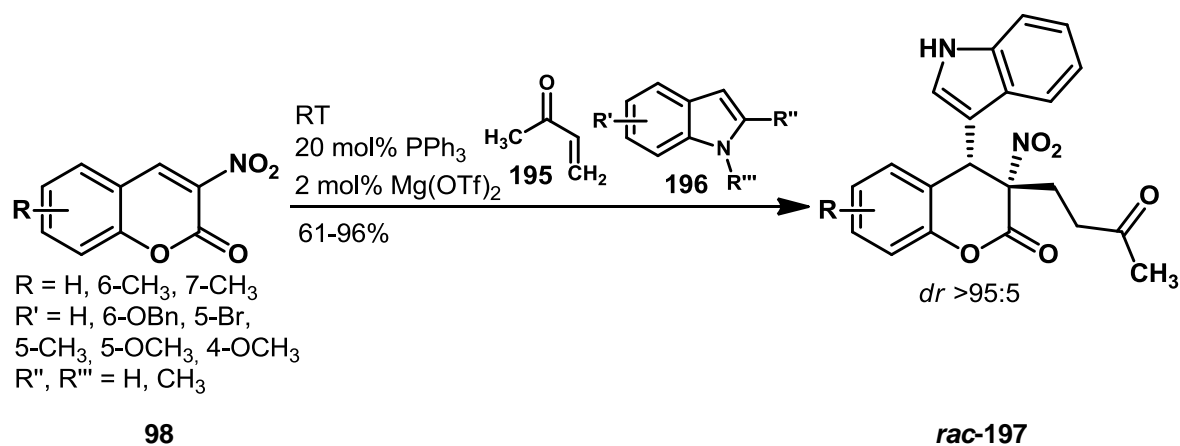


Abb. 2.1.14: *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von 3-Nitrochromanonen **197** mit Indol nach *Tang et al.*

Tang et al. haben das *Friedel-Crafts*-artige Produkt **197** als diastereomerenreines *cis*-Isomer mit guten bis sehr guten Ausbeuten bis zu 96% erhalten. Hierzu wurden 2 mol% des Magnesiumtriflats als Katalysator eingesetzt.

Die entsprechende organokatalytische Reaktion mit dem Methylvinylketon lieferte nicht das gewünschte Produkt, jedoch konnte die Addition von Indol (**200**) an das 3-Nitrochromanone (**198**) erfolgreich unter organokatalytischen Bedingungen durch Nutzung einer Thioharnstoff-Verbindung, *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**),

durchgeführt werden und führt zu dem *Friedel-Crafts*-artige Produkt **201** (Abb. 2.1.15).

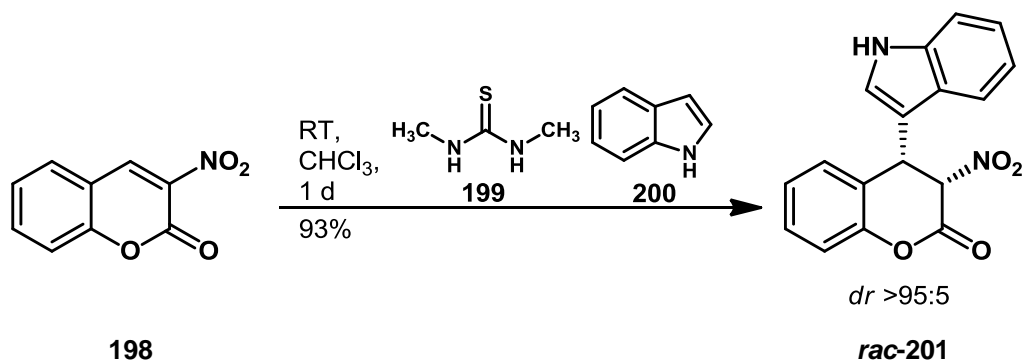


Abb. 2.1.15: Organokatalytische *Friedel-Crafts*-artige Reaktion.

Im nächsten Schritt wurden die besten Reaktionsbedingungen für diese Synthese untersucht und dafür die Temperatur, die Lösungsmittel und die Katalysatorbeladung variiert. Es stellte sich heraus, dass Chloroform im Gegensatz zu Toluol, THF, DCM oder Acetonitril das beste Lösungsmittel darstellt. Ebenso wurden die besten Ergebnisse bei Raumtemperatur erhalten und bei Verwendung von 100 mol% des *N,N*-Dimethylthioharnstoffs (**199**) als Katalysator. Mittels dieser Bedingungen wurde bei dem oben in Abbildung 2.1.15 gezeigten Standardsystem 93% des gewünschten *Friedel-Crafts*-artige Produkts **201** erhalten (Tabelle 2.1.2, Eintrag 5).

Tabelle 2.1.2: Screening der Reaktionsbedingungen für die organokatalytische *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von 3-Nitrochromanon (**198**) mit Indol (**200**).

Eintrag ^[a]	Lösungsmittel	Kat.-Beladung (%)	Temperatur	Ausbeute (%) ^[b]
1	Toluol	100	RT	52
2	THF	100	RT	53
3	DCM	100	RT	74
4	CH ₃ CN	100	RT	68
5	CHCl ₃	100	RT	93
6	CHCl ₃	10	RT	49
7	CHCl ₃	20	RT	55
8	CHCl ₃	100	40 °C	57
9	CHCl ₃	100	2 °C	57
10	CHCl ₃	100	-26 °C	56

[a] 3-Nitrochromanon (**198**) (1.0 mmol) und *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (1.0 mmol) wurden in 2.0 mL Lösungsmittel suspendiert und nach 10 Minuten mit Indol (**200**) (1.0 mmol) versetzt.

[b] *dr* >95:5, bestimmt durch NMR-Messungen der Rohprodukte.

Mittels dieser optimierten Bedingungen wurden anschließend verschiedenste Derivate innerhalb der Reaktion für ein weites Substratspektrum getestet. Hierbei wurden verschiedene 3-Nitrochromanone **98** sowie auch unterschiedliche Indole **161** verwendet (Abb. 2.1.16, bzw. Tabelle 2.1.3).

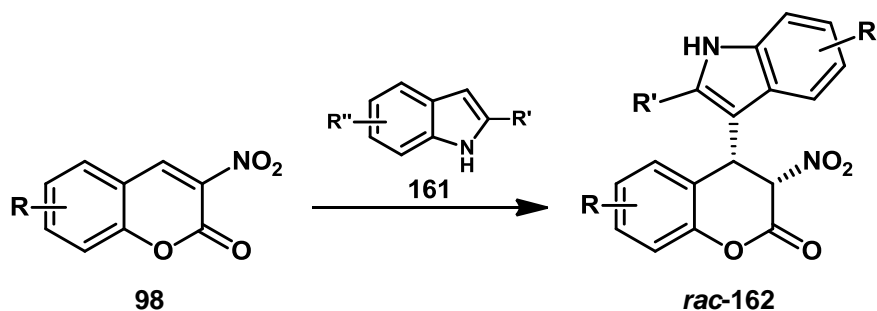


Abb. 2.1.16: Variationsmöglichkeiten zur *Friedel-Crafts*-artige Reaktion.

Die besten Ergebnisse mit guten bis exzellenten Ausbeuten (45-96%) wurden durch Variation der Indol-Derivate erzielt, wobei hier auf Methyl-, Methoxy-, Hydroxy- und Bromgruppen zurückgegriffen wurde (Tabelle 2.1.3, Eintrag 2-8). Mechanistisch besonders interessant ist, dass bei einem *N*-Methyl-geschützten Indol keine Reaktion beobachtet werden konnte, was darauf schließen lässt, dass die Amin-Funktion des Indols aktiv am Katalysezyklus beteiligt ist.

Tabelle 2.1.3: Verschiedene Produkte **162** der *Friedel-Crafts*-artige Reaktion.

Eintrag ^[a]	R	R'	R''	Ausbeute (%) ^[b]
1	H	H	H	93
2	H	H	5-Methyl	88
3	H	H	7-Methyl	85
4	H	H	5-Methoxy	96
5	H	H	5-Hydroxy	54
6	H	H	5-Brom	45
7	H	Methyl	5-Chlor	75
8	H	Methyl	5-Methoxy	79
9	6,8-di- <i>tert</i> -Butyl	H	5-Methyl	37
10	6-Methyl	H	H	57
11	6-Brom	H	H	20

[a] 3-Nitrochromanone (**98**), *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) und Indole (**161**) (je 1.0 mmol) wurden in 2.0 mL CHCl₃ suspendiert.

[b] *dr* >95:5, bestimmt durch NMR-Messungen der Rohprodukte.

Nicht so erfolgreich dahingegen verliefen die *Friedel-Crafts*-artige Reaktionen der derivatisierten 3-Nitrochromanone. In diesen Fällen wurden lediglich moderate Ausbeuten von 37 - 57% erhalten (Tabelle 2.1.3, Eintrag 9-11). Die Reaktionen mit einer Methylgruppe am Fünfring des Indols, an Position 2, verliefen mit 75-79% in guten Ausbeuten (Tabelle 2.1.3, Eintrag 7,8). Das beste Ergebnis wurde mittels des 3-Nitrochromanons (**198**) und des 5-Methoxy-Indols mit 96% Ausbeute erhalten (Tabelle 2.1.3, Eintrag 4). Bei allen Produkten wurde das *cis*-Isomer mit einer exzellenten Diastereoselektivität von >95:5 erhalten.

Dieses 5-Methoxy-Indol-Derivat **202** wurde dann erstmals mit dem 3-Nitrochromanon (**201**) mittels eines chiralen Katalysators **203** umgesetzt (Abb. 2.1.17). Das Produkt **204** konnte mit 75% Ausbeute und exzellenter Diastereoselektivität ($dr = >95:5$) erhalten werden.

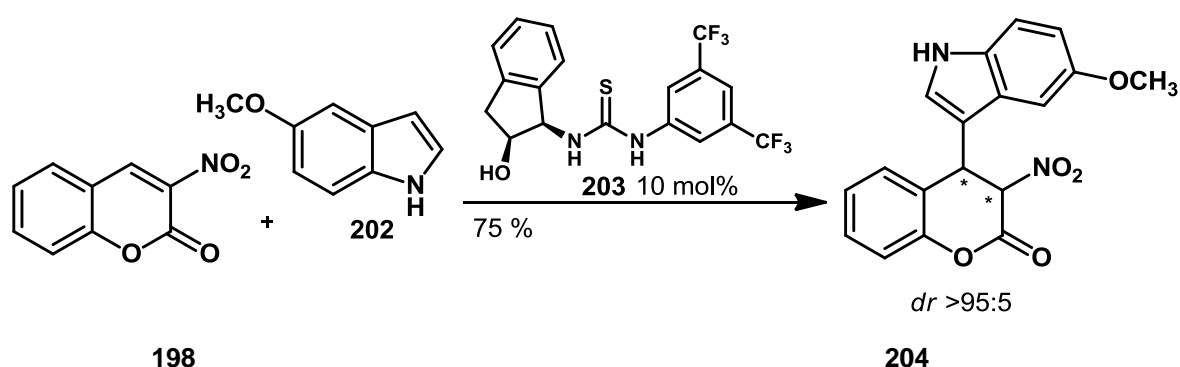


Abb. 2.1.17: *Friedel-Crafts*-artige Reaktion zwischen 3-Nitrochromanon (**198**) und 5-Methoxy-Indol (**202**) mittels chiralem Organokatalysator.

Durch Nutzung dieses Katalysators **203** konnte das Produkt **204** innerhalb einer ersten Testreaktion mit guter Ausbeute von 75% erhalten werden. Zudem konnte anhand eines Polarimeters ein Drehwert von -12.8 ermittelt werden, wodurch eindeutig auf eine Stereoinduktion durch den Katalysator **203** geschlossen werden kann.

Eine mögliche Aktivierung könnte mit diesem Katalysator **203** einerseits über Wasserstoffbrückenbindungen zwischen der Thioharnstoff-ähnlichen Einheit des Katalysators und der Nitrogruppe des Chromanons erfolgen und andererseits durch die Hydroxy-Einheit des Katalysators, die durch Wasserstoffbrückenbindungen die Amin-Funktion koordiniert (Abb. 2.1.18).

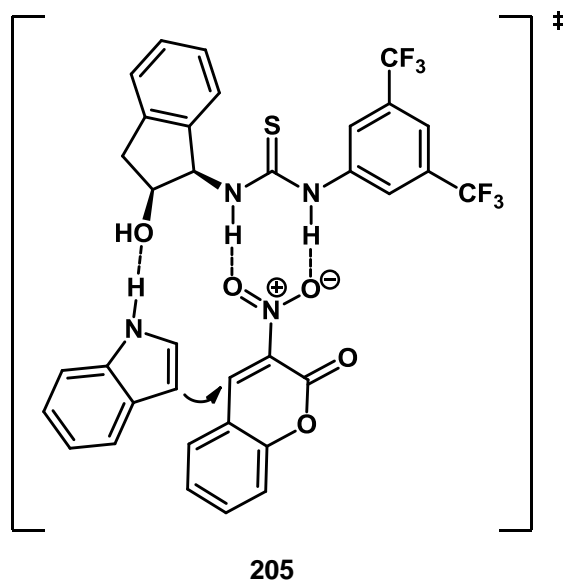


Abb. 2.1.18: Vorgeschlagener Übergangszustand zur organokatalytischen *Friedel-Crafts*-artige Reaktion zwischen 3-Nitrochromanon (**198**) und Indol (**200**) über den Katalysator **203**.

Jedoch konnte eine genaue Bestimmung des Enantiomerenüberschusses nicht durchgeführt werden. Die hergestellten *Friedel-Crafts*-artige Produkte sind nicht HPLC-beständig und dementsprechend konnte die Enantioselektivität nicht über HPLC-Messungen bestimmt werden. Auch Versuche mit Hilfe von Gaschromatographie oder einem *Shift*-Reagenz die Enantioselektivität durch NMR-Messungen zu bestimmen schlugen fehl, sodass nur noch Derivatisierung der hergestellten Produkte als Möglichkeit bestand. Als Startmaterial ein an der Amin-Funktion geschütztes Indol einzusetzen konnte vernachlässigt werden, da frühere Versuche bereits zeigten, dass die *Friedel-Crafts*-artige Reaktion dann nicht ablief. Zudem schienen die Produkte durch den bei der HPLC verwendeten Alkohol zerstört zu werden, wodurch bei den Derivatisierungen auf das Lösungsmittel zu achten war. Zunächst wurde versucht, die freie Amin-Funktion des Indols nachträglich zu schützen (Abb. 2.1.19). Dies wurde durch eine Variation verschiedener Schutzgruppen getestet. Hierzu wurden die klassischen Schutzgruppen für Indole, wie beispielsweise Acetyl- und Benzyl-Gruppen herangezogen. Ebenso wurde versucht, die Amin-Funktion des Indols mit Boc und Mesyl zu schützen sowie zu methylieren. Hierzu wurden verschiedene Protokolle genutzt, um die jeweiligen Schützungen vollziehen zu können. Jedoch konnte innerhalb dieser Reaktionen lediglich entweder das jeweilige Startmaterial zurückgewonnen oder es konnte nur Zersetzung des Eduktes festgestellt und kein Produkt isoliert und klassifiziert werden.

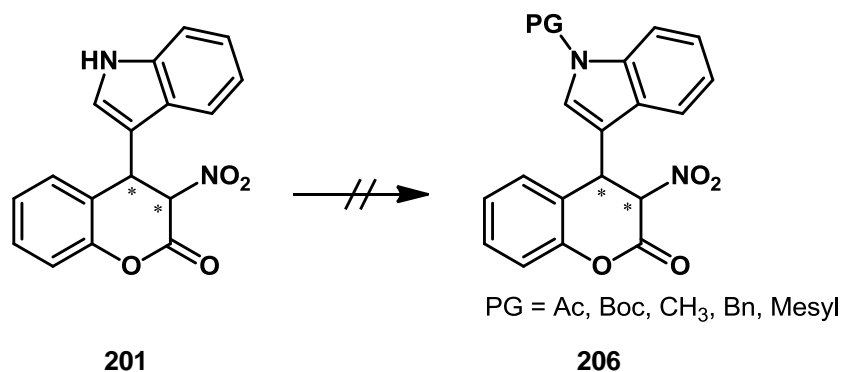


Abb. 2.1.19: Schützung des Amins zur Derivatisierung der *Friedel-Crafts*-artige Produkte.

Hierbei ist besonders darauf zu achten, dass keine basischen Bedingungen gewählt werden, da das Proton an der Nitrogruppe acide ist. Somit kann dort leicht deprotoniert werden, die negative Ladung ist durch die angrenzenden Gruppen gut stabilisiert und das Produkt könnte epimerisieren oder sogar zersetzt werden.

Da diese Variante der Schützung der Amin-Funktion keine befriedigenden Ergebnisse zeigte, wurde als nächstes eine Reduktion der Nitrogruppe mit anschließender Schützung der resultierenden Amin-Funktion in Betracht gezogen (Abb. 2.1.20).

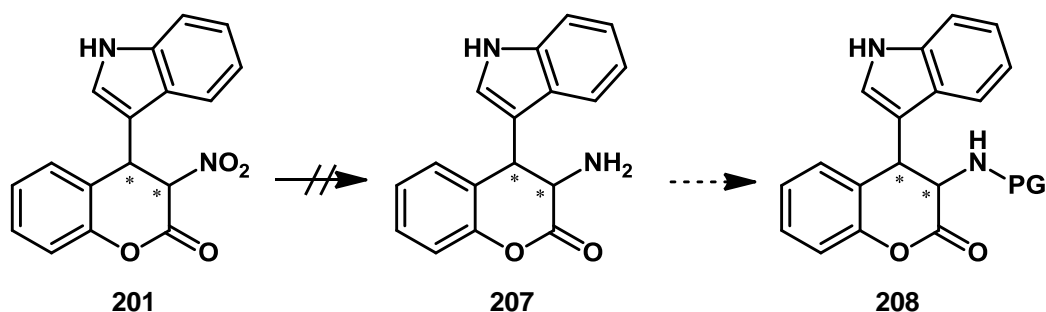


Abb. 2.1.20: Reduktion der Nitrogruppe und anschließende Schützung des Amins zur Derivatisierung der *Friedel-Crafts*-artige Produkte.

Die Reduktion der Nitrogruppe zum entsprechenden primären Amin wurde mit Hilfe von verschiedenen Reduktionsmitteln getestet. Hierzu wurden Eisen und Zinn sowie 1,4-Cyclohexadien genutzt. Doch die unterschiedlichen Methoden zur Reduktion waren nicht erfolgreich und dementsprechend konnte die Reaktionssequenz nicht durchgeführt werden.

Somit wurde letztendlich versucht, die Carbonylgruppe des Lactons umzusetzen. Die erste Variante bestand in der Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol mit anschließender Schützung (Abb. 2.1.21). Die Reduktion zum entsprechenden

Alkohol wurde einerseits mit Hilfe von Zink und andererseits durch die Nutzung von DIBAL-H getestet. Anschließend sollte die Schützung des Alkohols mit TMS-Chlorid erfolgen.

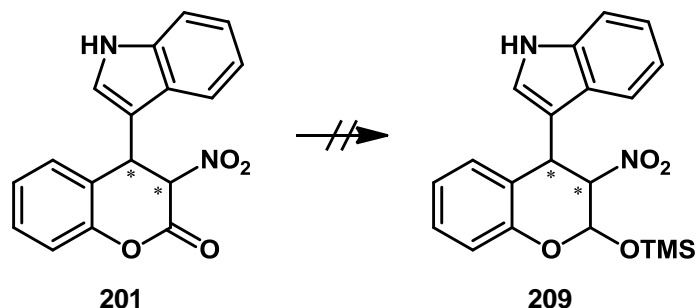


Abb. 2.1.21: Reduktion der Carbonylgruppe und folgende Schützung des entstandenen Alkohols zur Derivatisierung der *Friedel-Crafts*-artige Produkte.

Diese Reduktion und Schützung konnte jedoch nicht mit befriedigenden Ergebnissen durchgeführt werden. Hierbei trat lediglich Zersetzung des Startmaterials auf und es konnte kein Produkt isoliert und identifiziert werden.

Die zweite Variante bestand darin, die gesamte Carbonylgruppe zu reduzieren, um eine Methylengruppe zu erhalten (Abb. 2.1.22). Diese Reduktion wurde mit Triethylsilan und Indiumtrichlorid durchgeführt, doch auch diese Sequenz konnte nicht mit Erfolg durchgeführt werden.

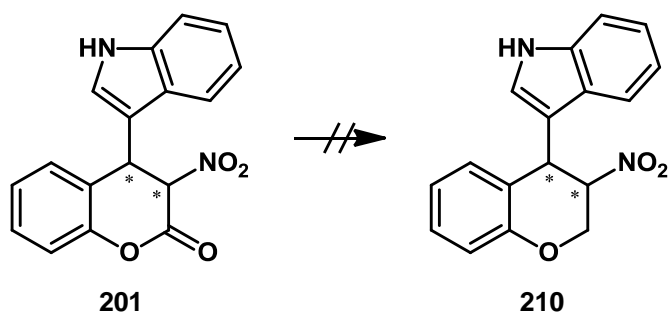


Abb. 2.1.22: Reduktion der Carbonylgruppe zur Derivatisierung der *Friedel-Crafts*-artige Produkte.

Da die Versuche zur Derivatisierung bislang nicht erfolgreich waren, wurde letztendlich versucht, das Lacton bewusst zum entsprechenden Ester zu öffnen (Abb. 2.1.23). Hierzu wurde zum einen die Zugabe von Methanol und Schwefelsäure und zum anderen die Verwendung von Amberlist mit Methanol genutzt. Doch auch hierbei konnte lediglich das Startmaterial isoliert, bzw. die Zersetzung festgestellt werden.

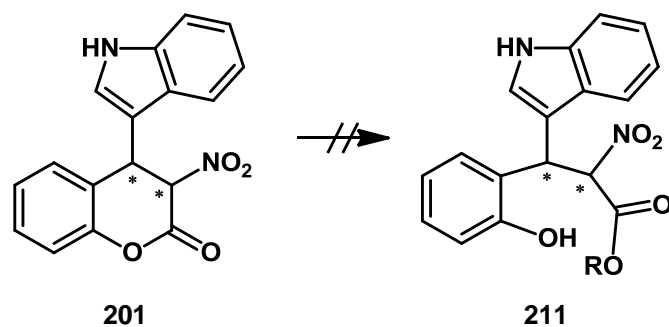


Abb. 2.1.23: Lactonspaltung zur Derivatisierung der *Friedel-Crafts*-artige Produkte.

Da die Versuche zur Derivatisierung keine positiven Ergebnisse erbrachten, konnte die Enantioselektivität der *Friedel-Crafts*-artige Reaktion nicht überprüft werden. Dies ist hauptsächlich in der Basen-, Säuren- und Wärmeempfindlichkeit der Produkte zu begründen.

Letztendlich konnte gezeigt werden, dass diese *Friedel-Crafts*-artige Reaktion organokatalytisch durchgeführt werden kann. Dies kann auch mit Stereoiduktion erfolgen, durch spezifische chirale Katalysatoren, wobei mittels Drehwertes eindeutig bewiesen wurde, dass das Produkt nicht racemisch vorliegt. Jedoch konnte eine eindeutige Enantiomerenüberschussbestimmung nicht durchgeführt werden. Dies wurde mittels chiraler *Shift*-Reagenzien im NMR, mit Hilfe einer chiralen GC und auch über chirale HPLC versucht. Auch Versuche zur Derivatisierung der erhaltenen Produkte schlugen fehl. Dennoch konnten verschiedenste Produkte mittels dieser Reaktion erhalten werden, mit guten bis exzellenten Ausbeuten und mit einer exzellenten Diastereoselektivität, da lediglich das *cis*-Diastereomer erhalten wurde. Dies entspricht auch den in der Literatur berichteten Ergebnissen für diese Reaktion.⁸⁹

2.2 Asymmetrische Organokatalyse zu polysubstituierten Cyclohexanen

Innerhalb dieses Kapitels wird die Möglichkeit einer organokatalytischen Reaktion zu polysubstituierten Cyclohexanen mit sechs Stereozentren beschrieben. Hierzu wurden die einzelnen Schritte dieser Eintopf-Reaktion zunächst unabhängig voneinander entwickelt.

Der erste Schritt stellt eine *Michael*-Addition eines β -Ketoesters **186** an ein Nitroalken **23** dar (Abb. 2.2.1). Diese Reaktion ist bereits sehr gut in der Literatur bekannt und konnte mittels verschiedener Organokatalysatoren, in diesem Fall auf Thioharnstoff-basierend, mit exzellenten Ausbeuten und Enantioselektivitäten reproduziert werden (Tabelle 2.2.1).⁹⁰

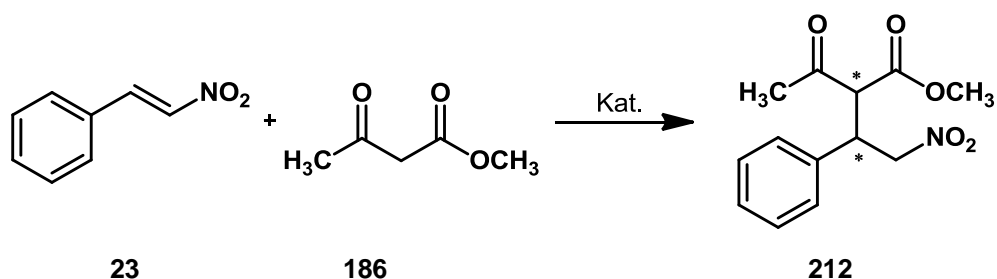


Abb. 2.2.1: *Michael*-Addition von β -Ketoester **186** an Nitrostyrol (**23**).

Ebenso gelang diese Reaktion hervorragend mittels eines in unserem Arbeitskreis entwickelten Thioharnstoff-Katalysators, der eine Norephedrin-Einheit beinhaltet (Kapitel 1.1.3, Abb. 1.1.27 und 1.1.28). Dieser lieferte mit 97% den besten Enantiomerenüberschuss für diese *Michael*-Addition (Tabelle 2.2.1, Eintrag 5) und wurde dementsprechend für die weiteren Untersuchungen der Eintopf-Reaktion herangezogen. Die Ausbeuten der ersten *Michael*-Addition variieren zwischen 35 - 96%. Hierbei ist zu beachten, dass sämtliche Thioharnstoff-basierte Katalysatoren (Abb. 2.2.2, **213**, **214**, **216**, **217**) gute bis hin zu exzellenten Enantiomerenüberschuss induzierten (80-97%) und gleichzeitig gute bis exzellente Ausbeuten aufweisen konnten (Tabelle 2.2.1, Eintrag 1, 2, 4, 5). Dagegen verlief ein Testversuch mittels eines Schwefelsäurediamid-Derivates (Abb. 2.2.2, Katalysator **215**) mit geringer Ausbeute (35%) und keinerlei Stereoinduktion (Tabelle 2.2.1, Eintrag 3).

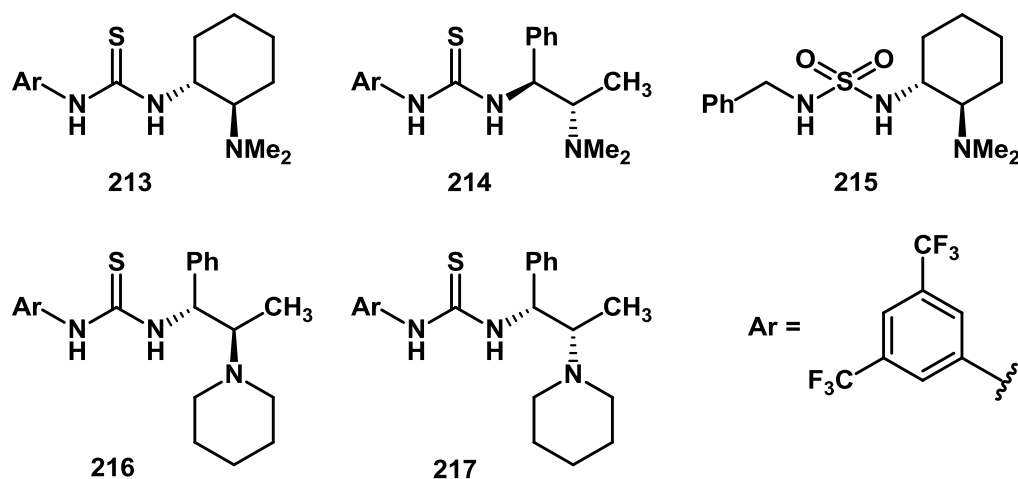


Abb. 2.2.2: Getestete Katalysatoren zur *Michael*-Addition von β -Ketoester an Nitrostyrol (**23**).

Dabei ist zu beachten, dass das Diastereomerenverhältnis jeweils 1:1 betrug. Je nach Wahl der Katalysatoren **216** und **217** (Abb. 2.2.2) können bei Bedarf sogar beide Enantiomere des Produktes hergestellt werden (Tabelle 2.2.1, Eintrag 4, 5).

Tabelle. 2.2.1: Screening des Katalysators zur *Michael*-Addition von β -Ketoester an Nitrostyrol (**23**).

Eintrag	Katalysator	Zeit [h]	Ausbeute (%) ^[a]	ee (%)
1	213	0.5	91	89 ^[b]
2	214	16	96	91 ^[b]
3	215	24	35	0
4	216	72	69	80 ^[b]
5	217	24	65	97

[a] Beinhaltet ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.

[b] Das entgegengesetzte Enantiomer wurde erhalten.

Im Folgenden wurde die Reaktion des erhaltenen γ -Nitro-Ketoesters **212** in einer weiteren *Michael*-Addition mit einem α,β -ungesättigten Aldehyd **218** und anschließender Aldol-Addition hin zum Cyclohexancarbaldehyd **219** untersucht. Als Base für diese Iminium/Enamin-Aktivierung der *Michael*/Aldol-Reaktion wurde ein Äquivalent Pyrrolidin verwendet. Die Schritte wurden wie in Abbildung 2.2.3 gezeigt vollzogen und es konnten im letzten Schritt, der *Michael*/Aldol-Addition zum Cyclohexanring, fünf weitere Stereozentren erzeugt werden. Diese behielten die Enantiomerenüberschüsse der vorangegangenen ersten *Michael*-Addition bei, wodurch

Cyclohexane mit sechs Stereozentren und exzellenten Enantioselektivitäten erhalten wurden.

Um die besten Reaktionsbedingungen für die gesamte Eintopf-*Michael/Michael/Aldol*-Reaktionssequenz zu finden (Abb. 2.2.3), wurden im nächsten Schritt die Lösungsmittel, die Temperatur und die Katalysatorbeladung getestet (Tabelle 2.2.2).

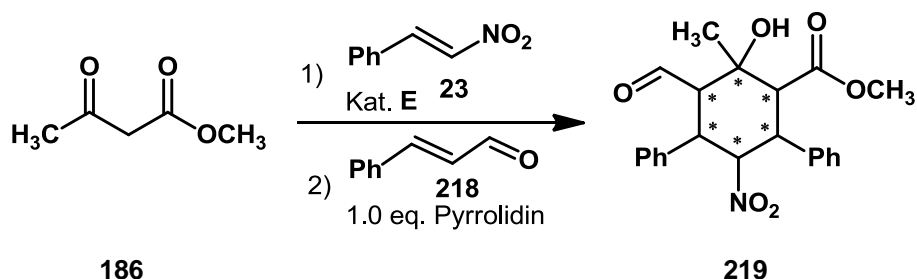


Abb. 2.2.3: Eintopf-Reaktion zum Cyclohexancarbaldehyd (**219**).

Wie in Abbildung 2.2.3 gezeigt, wurde innerhalb der Eintopf-Sequenz zunächst die erste *Michael*-Addition vollzogen und im nächsten Schritt ohne Aufarbeitung die zweite *Michael*-Addition und die Aldol-Addition angeschlossen. Hierzu wurde als Standard-System die Verwendung von 10 mol% des Katalysators **217** (Abb. 2.2.2), Toluol als Lösungsmittel (1 M Lösungen) und jeweils 1 Tag Reaktionszeit bei Raumtemperatur festgesetzt. Diese Bedingungen wurden folgend variiert (Tabelle 2.2.2). Es stellte sich nun heraus, dass Toluol mit 70% Ausbeute und 96% ee das beste Lösungsmittel war. Die anderen getesteten Lösungsmittel ergaben wesentlich weniger Ausbeute (31 - 37%), im Fall von Acetonitril lief die gesamte Reaktion gar nicht ab (Tabelle 2.2.2, Eintrag 1-5). Daraufhin wurde die Temperatur auf 2 °C und -26 °C gesenkt, um möglicherweise die Enantioselektivität weiter zu steigern. Doch auch bei diesen Variationen wurden im Vergleich zur Reaktion bei Raumtemperatur schlechtere Ergebnisse erhalten. So sank auch hier die Ausbeute, trotz einer Reaktionszeit von einer Woche, auf 33 bzw. 49% ab (Tabelle 2.2.2, Eintrag 6, 7). Letztlich wurde die Katalysatorbeladung überprüft. Hierbei wurden 0, 1, 5, 10 und 20 mol% des Katalysators **217** (Abb. 2.2.2) eingesetzt. Die Ergebnisse dieser Testreihe zeigten, dass die Wahl von 10 mol% des Katalysators **217** die beste ist. Die anderen Versuche ergaben weniger Ausbeuten des gewünschten Cyclohexancarbaldehyds (**219**). Auffällig ist, dass die Reaktion auch ohne Verwendung eines Katalysators, vermutlich nur durch die Zugabe von Pyrrolidin, mit immerhin 15% Ausbeute abgelaufen ist (Tabelle 2.2.2, Eintrag 11). Die

Enantioselektivitäten blieben während der gesamten Tests relativ konstant, zwischen 95 und 98%. Die Diastereoselektivität des Produktes konnte mittels NMR auf über 95:5 festgelegt werden.

Tabelle. 2.2.2: Screening der Reaktionsbedingungen der Eintopf-Reaktion zum Cyclohexan **219**.

Eintrag ^[a]	Lösungsmittel	Temperatur	Kat. (%)	Ausbeute (%) ^[b]	ee (%)
1	THF	RT	10	31	98
2	DCM	RT	10	37	95
3	CHCl ₃	RT	10	36	96
4	CH ₃ CN	RT	10	-	-
5	Toluol	RT	10	70	96
6	Toluol	2 °C	10	33 ^[c]	98
7	Toluol	-26 °C	10	49 ^[c]	96
8	Toluol	RT	20	47 ^[c]	96
9	Toluol	RT	5	33	97
10	Toluol	RT	1	30	98
11	Toluol	RT	0	15	-

[a] Nitrostyrol (**23**) (1.0 mmol), Katalysator **217** und β -Ketoester **186** (2.0 mmol) wurden in 1.0 mL Lösungsmittel suspendiert; nach 1 Tag wurden Zimtaldehyd (**218**) (1.1 mmol) und Pyrolidin (1.0 mmol) zugegeben und 24 h gerührt.

[b] Diastereoselektivität nach NMR >95:5.

[c] Reaktionszeit von einer Woche.

Anhand dieser Testreihen stellte sich nun heraus, dass die Verwendung von Toluol als Lösungsmittel und 10 mol% Katalysator bei Raumtemperatur die besten Bedingungen für diese Eintopf-Reaktion sind. Mittels dieser optimierten Bedingungen wurde letztendlich die Substratbandbreite erhöht. Hierbei konnten der β -Ketoester **220** (R Abb. 2.2.4), das Nitroalken **67** (R' Abb. 2.2.4) und der α,β -ungesättigte Aldehyd **114** (R' Abb. 2.2.4) erfolgreich derivatisiert werden. An dem β -Ketoester konnte die Esterfunktion variiert werden, sodass mit lediglich sehr geringen Enantioselektivitätseinbußen ein Ethyl- und ein *tert*-Butylester eingesetzt werden konnte (Tabelle 2.2.3, Eintrag 2 und 3). Der Ketoester konnte zudem auch an der Ketofunktion durch eine Phenyl- statt einer Methylgruppe verändert werden, doch wurde hierbei lediglich das racemische Produkt erhalten. Dies könnte an der

sterischen Hinderung durch die vergrößerte Gruppe liegen, die somit die Aktivierung durch den Katalysator verhindert.

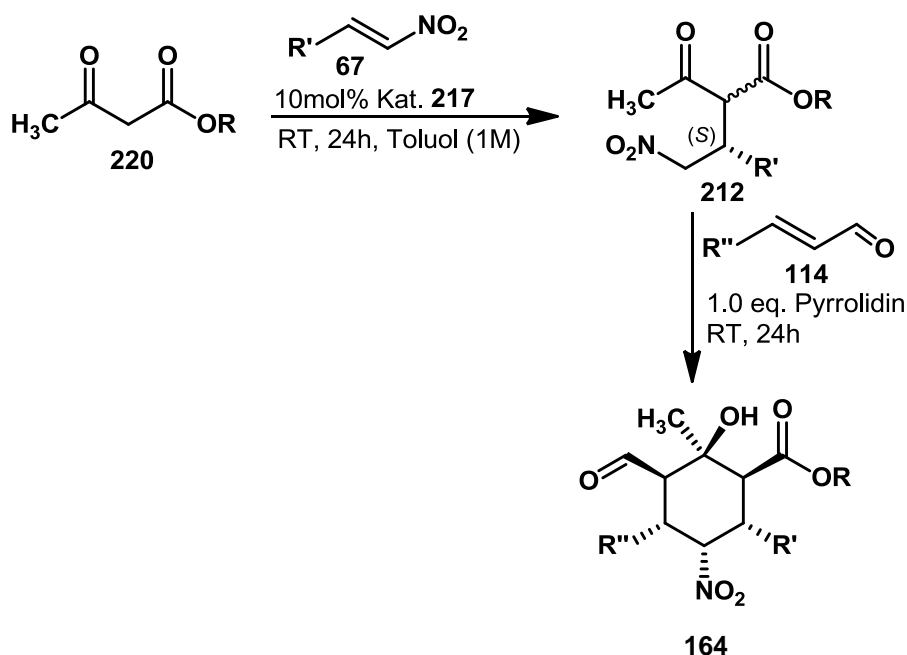


Abb. 2.2.4: Synthese der Cyclohexancarbaldehyde **164** nach optimierten Reaktionsbedingungen.

Als Nächstes wurde das Nitroalken variiert. Hierbei wurde das Nitrostyrol in *para*-Position durch ein Brom oder auch einen weiteren Phenylring verändert. Ein anderes Beispiel ist die Verwendung eines Furylrings statt eines Phenylrings am Nitroalken. Diese Variationen des Nitrostyrols ergaben allerdings relativ schlechte Ergebnisse. So konnte lediglich das bromierte Derivat enantioselektiv mit 96% ee hergestellt werden, jedoch nur mit einer Ausbeute von 22% (Tabelle 2.2.3, Eintrag 4). Die anderen Derivate führten ebenfalls zu geringen Ausbeuten von 22 - 29%. Dahingegen gelang die Derivatisierung des α,β -ungesättigten Aldehyds recht gut, mit moderaten Ausbeuten von 42 - 46%. Hierbei wurde einerseits ebenfalls der Phenylring des Zimtaldehyds variiert, durch eine Methoxygruppe in *para*-Stellung sowie eine Nitrogruppe in *ortho*-Position, und andererseits durch Ersatz des Phenylrings durch einen Furylring. Auch bei diesen Beispielen wurden exzellente Enantiomerenüberschüsse (93 - 95%) erhalten (Tabelle 2.2.3, Eintrag 5-7). Die Enantiomerenüberschüsse der einzelnen Produkte konnten teilweise noch durch Umkristallisation erhöht werden, sodass bis zu 99% Enantiomerenüberschuss erhalten wurde. Die Diastereoselektivität der Reaktion der jeweiligen Produkte ($dr > 95:5$) wurde mittels NMR ermittelt.

Tabelle. 2.2.3: Hergestellte Derivate der Cyclohexancarbaldehyde **164** mittels der organokatalytischen Eintopf-Reaktion.

Eintrag	R	R'	R''	Ausbeute(%) ^[a]	ee(%) ^[b]
1	CH ₃	Ph	Ph	70	96 (98)
2	Et	Ph	Ph	40	92 (98)
3	<i>t</i> -Bu	Ph	Ph	68	91 (96)
4	CH ₃	4-BrC ₆ H ₄	Ph	22	96
5	CH ₃	Ph	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	42	95 (97)
6	CH ₃	Ph	2-NO ₂ C ₆ H ₄	44	94 (99)
7	CH ₃	Ph	2-Furyl	46	93

[a] Isolierte Ausbeute nach Chromatographie (*dr* >95:5).

[b] Daten in Klammer wurden nach Umkristallisieren erhalten.

Somit konnten mit dieser Eintopf-Reaktion über einer *Michael/Michael/Aldol*-Sequenz verschiedenste, hochsubstituierte Cyclohexancarbaldehyde mit exzellenten Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüssen hergestellt werden.

Die relative Konfiguration der hergestellten Cyclohexancarbaldehyde konnte mit Hilfe von NOE Messungen bestimmt werden (Abb. 2.2.5). Hierzu wurde das Produkt **219** verwendet. Es ist interessant, dass bei dieser Reaktionssequenz vier der sechs Stereozentren im zweiten Reaktionsschritt geformt werden und dass dabei alle Substituenten der Cyclohexane in der thermodynamisch stabileren Position vorliegen, also in der equatorialen Position. Dies gilt für alle Substituenten, mit Ausnahme der Nitro- und der Hydroxygruppe, welche axial stehen.

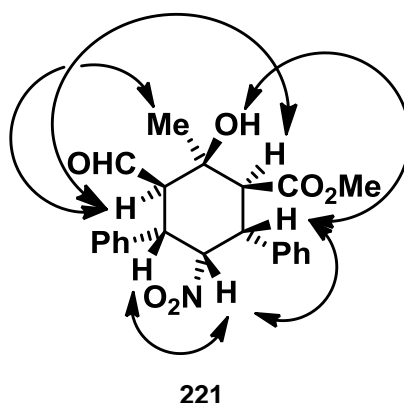


Abb. 2.2.5: NOE-Messung des Produktes **219** zur Bestimmung der relativen Konfiguration.

Die absolute Konfiguration dieser Cyclohexane konnte einerseits mittels Kristallstrukturanalyse des Produktes **222** (Abb. 2.2.6)⁹¹ und andererseits durch Vergleiche mit ähnlichen Ergebnissen in der Literatur erhalten werden.⁹²

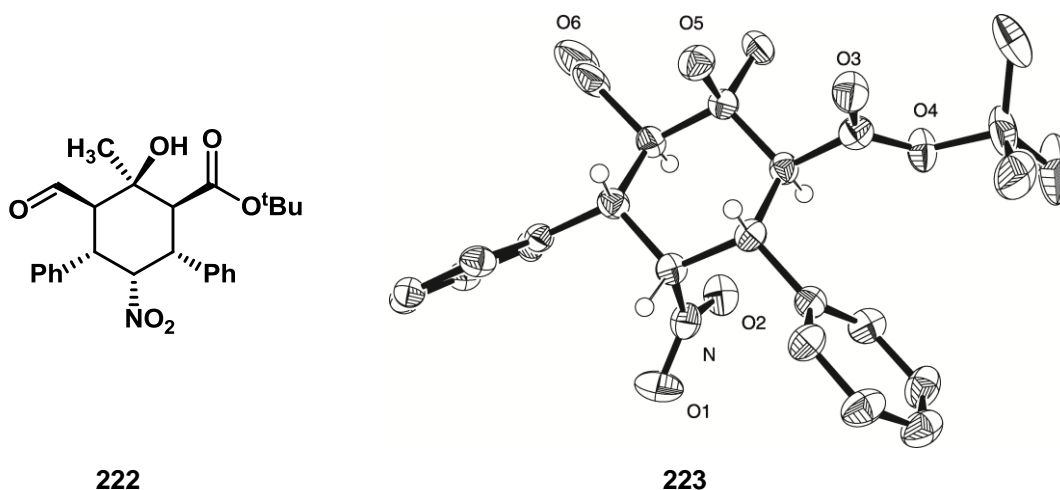


Abb. 2.2.6: Kristallstruktur des Produktes **222** zur Bestimmung der absoluten Konfiguration.

Es konnten schließlich innerhalb einer asymmetrischen, organokatalytischen Eintopf-Reaktion hoch substituierte Cyclohexancarbaldehyde **164**, die unter anderem Hydroxy-, Ester- und Nitrofunktionen aufweisen können, aus simplen β -Ketoestern **220**, Nitroalkenen **67** und α,β -ungesättigten Aldehyden **114** hergestellt werden. Diese Reaktionen gelangen mit moderaten bis guten Ausbeuten (22 - 70%). Außerdem weist diese Reaktionssequenz eine extrem hohe Atomökonomie, sowie Chemo-, Regio- und exzellente Stereoselektivitäten auf ($dr > 95:5$ und $ee = 93 - 99\%$). Somit konnten mittels eines Thioharnstoff-basierten Katalysators in einer asymmetrischen *Michael*-Addition, gefolgt von einer *Michael*//*Aldol*-Addition, drei neue C-C-Bindungen geknüpft und sechs Stereozentren stereoselektiv generiert werden.

2.3 Organokatalytische Aldolreaktion zu Isochromanonen

In diesem Kapitel wird die organokatalytische Aldolreaktion zu den sogenannten Isochromanonen **166** behandelt. Ursprung dieser Reaktion war die Idee einer asymmetrischen, organokatalytischen, intramolekularen Reaktion von derivatisierten Benzoesäureestern mit einem Aldehyd oder einem *Michael*-Akzeptor in *ortho*-Position dazu **165** (Abb. 2.3.1).

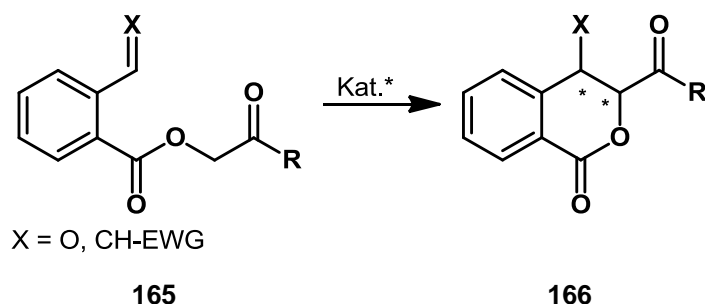


Abb. 2.3.1: Organokatalyse zur Bildung von Isochromanonen **166**.

Hierzu wurden vor allem die in Abbildung 2.3.2 dargestellten Derivate in Betracht gezogen. Dazu zählt die Nitrofunktion **224** und der Ester **225** als *Michael*-Akzeptor sowie ein Aldehyd **226** für eine potentielle Aldolreaktion.

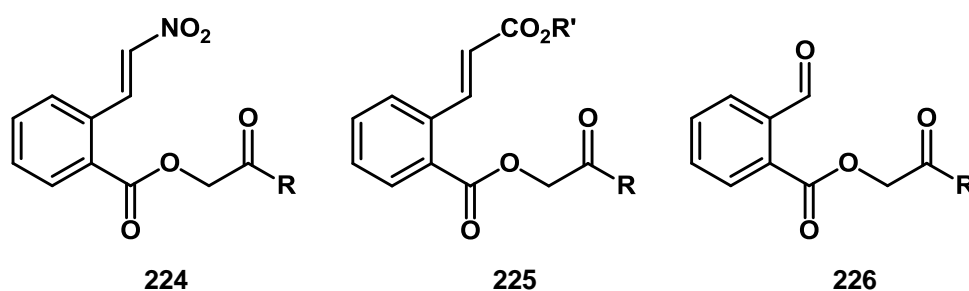


Abb. 2.3.2: Derivate zur organokatalytischen Bildung von Isochromanonen **166**.

Diese galt es zunächst zu synthetisieren. Angefangen mit der Nitroverbindung **224**, wurden verschiedene Synthesestrategien zur Bereitstellung des Ausgangsmaterials für die entsprechende Organokatalyse getestet.

Während die Nitrofunktion relativ leicht durch eine *Henry*-Reaktion aus dem entsprechenden Aldehyd zugänglich sein sollte, müsste die Benzoesäure lediglich verestert werden (Abb. 2.3.3). Die Reihenfolge dieser beiden Schritte würde sich dann aus den besten Resultaten ergeben.

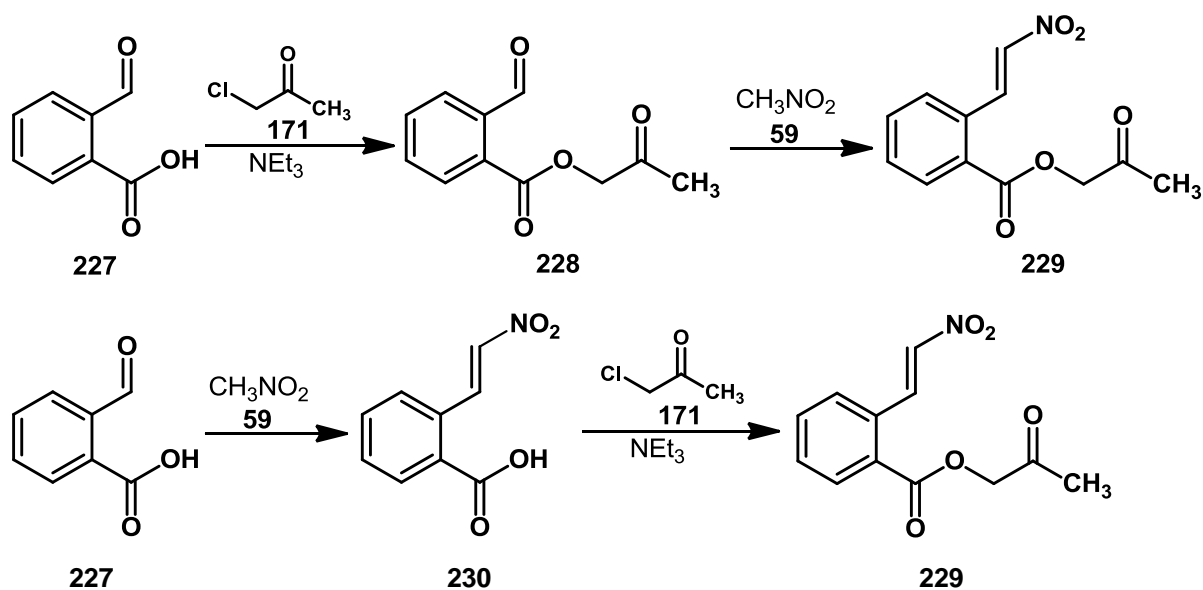


Abb. 2.3.3: Syntheseverfahren zur Bereitstellung der Nitroverbindung als *Michael*-System **229** zur Bildung von Isochromanonon **166**.

Jedoch gelangen beide Synthesewege nicht. Die *Henry*-Reaktion wurde bei beiden Methoden auf verschiedene Arten durchgeführt. Jedoch erhielt man im Fall der vorher veresterten Benzoesäure (Abb. 2.3.3, oben) bereits das cyclisierte Produkt, allerdings in kondensierter Form (Abb. 2.3.4, **231**).

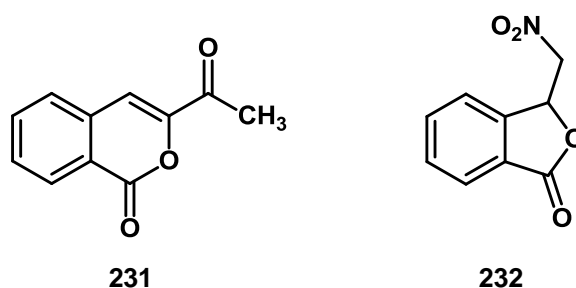


Abb. 2.3.4: Erhaltene Produkte der Synthesen zum Nitroalken; cyclisiertes Kondensationsprodukt **231** und cyclisiertes Lacton **232**.

Im Fall der *Henry*-Reaktion als ersten Reaktionsschritt wurde lediglich ein Lacton gewonnen (Abb. 2.3.4, **232**). Dies geschah ebenfalls bei der Verwendung eines Methyl-geschützten Esters, welcher anschließend verseift und neu verestert werden sollte (Abb. 2.3.5).

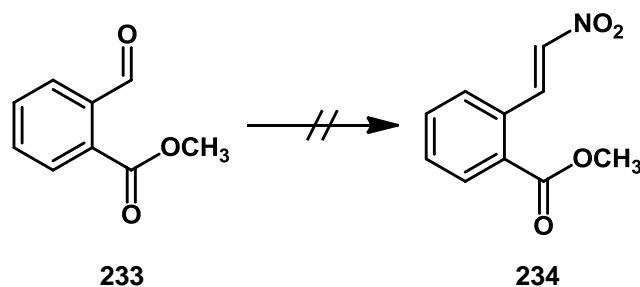


Abb. 2.3.5: Syntheseversuch zur Bereitstellung des Nitroalkens **234**.

Anschließend wurde versucht, den entstandenen Fünfring, also das Lacton **232** (Abb. 2.3.4), zu öffnen und das gewünschte Nitroalken **235/236**, bzw. den Ester zu erhalten **229** (Abb. 2.3.6). Erfolgreich hierbei war die Öffnung des Lactons **232** mit Hilfe von Dimethylsulfat, wodurch das Nitroalken **235** erhalten wurde. Jedoch konnte dieses nicht in den gewünschten Ester **229** überführt werden.

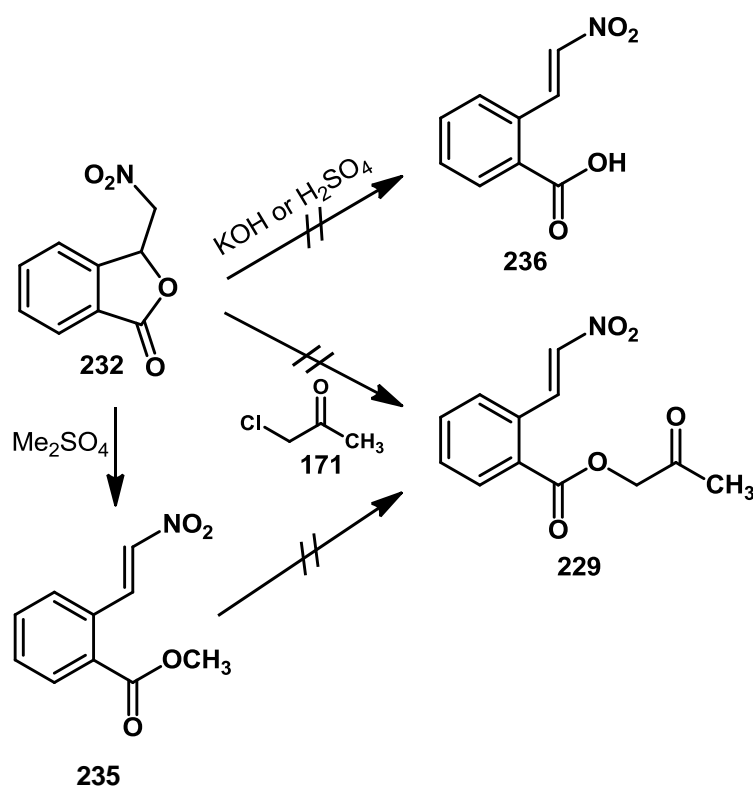


Abb. 2.3.6: Versuche zur Öffnung des erhaltenen Lactons **232** zur Synthese des Nitroalkens **229**.

Andere Versuche das Lacton **232** basisch oder sauer zu öffnen gelangen nicht, woraufhin verschiedene Oxidationsreaktionen getestet wurden. Zunächst sollte hierbei der Dialdehyd **237** innerhalb einer *Henry*-Reaktion möglichst selektiv lediglich an einer Position zum Nitroalken **238** umgewandelt werden, um anschließend den

einen verbliebenen Aldehyd zur Säure zu oxidieren (Abb. 2.3.7). In diesem Fall konnte jedoch bereits die *Henry*-Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden.

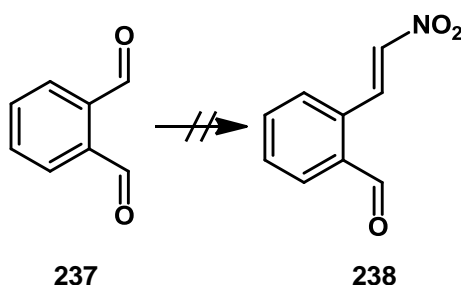


Abb. 2.3.7: Versuche zur *Henry*-Reaktion.

Somit wurde *ortho*-Methylbenzaldehyd **239** herangezogen, um ebenfalls zunächst eine *Henry*-Reaktion zu vollziehen und anschließend durch Oxidation der Methylgruppe zur Säure zu gelangen **241**. In diesem Fall gelang die *Henry*-Reaktion zur Verbindung **240**. Doch bei der Oxidation der Methylgruppe zur entsprechenden Säure wurde lediglich die *ortho*-Methylbenzoesäure **242** erhalten (Abb. 2.3.8).

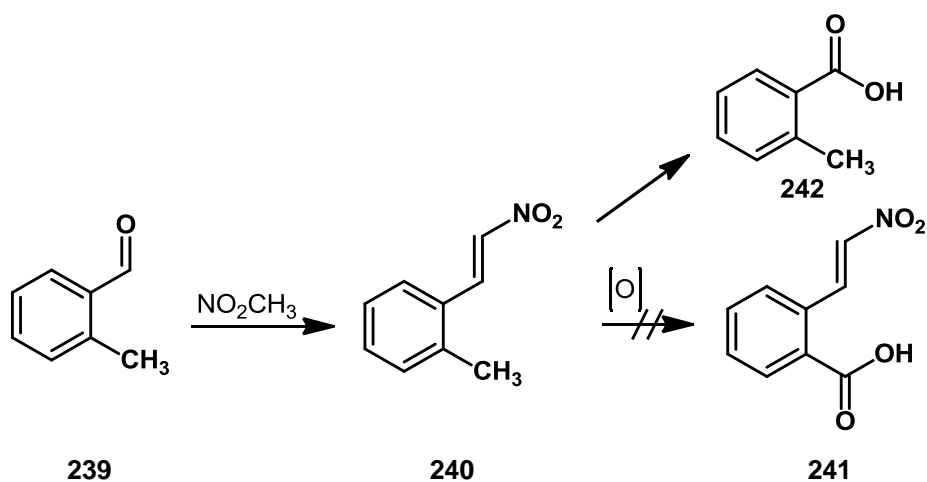


Abb. 2.3.8: Synthesestrategie zur Bereitstellung des Nitroalkens durch *Henry*-Reaktion und Oxidation.

Als letzte Möglichkeit blieb eine mildere Variante der HWE-Reaktion nach *Rathke et al.*⁹³ Diese wird mit der Phosphorverbindung **243**, Lithiumbromid und Triethylamin als Base durchgeführt. Doch auch bei dieser Reaktion konnte nicht die gewünschte Nitroverbindung **229** isoliert werden. Stattdessen wurde das bereits bei der *Henry*-Reaktion erhaltene cyclisierte Kondensationsprodukt **231** (Abb. 2.3.3 und Abb. 2.3.4) beobachtet (Abb. 2.3.9).

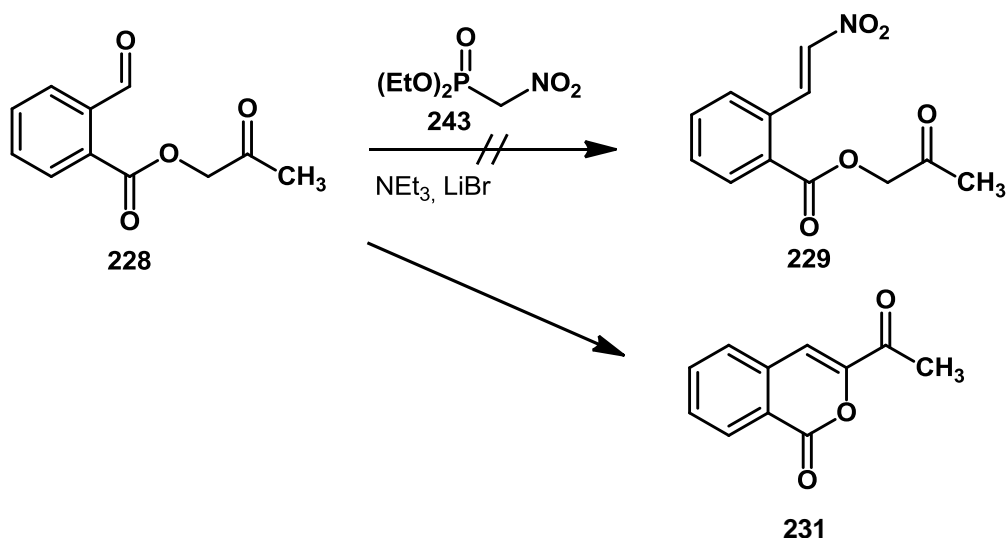


Abb. 2.3.9: Versuch zur Bereitstellung des Nitroalkens **229**.

Da es größere Schwierigkeiten bei der Bereitstellung der Ausgangssubstanz gab, als erwartet, wurde die Synthese und Katalyse der Estervariante vorgezogen. Der Ester sollte aus der *ortho*-Aminobenzoesäure mittels einer *Heck*-artigen Reaktion zum α,β -ungesättigten Ester umgesetzt werden. Anschließend würde die Veresterung der freien Säurefunktion mit einem Halogenketon folgen (Abb. 2.3.10).

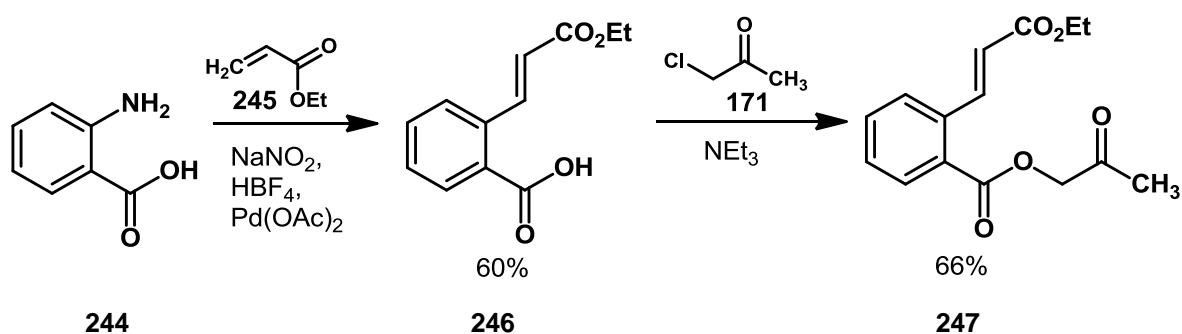


Abb. 2.3.10: Synthese des Esterderivats **247** aus *ortho*-Aminobenzoesäure (**244**).

Diese Reaktionsfolge konnte jeweils mit guten Ausbeuten (60 bzw. 66%) vollzogen werden. Im Anschluss wurde die organokatalytische Ringschlussreaktion untersucht. Hierzu wurde zunächst die racemische Variante hergestellt, indem die Startsubstanz **247** mit Pyrrolidin drei Tage bei Raumtemperatur in Toluol (1 molar) gerührt wurde (Abb. 2.3.11). Das Produkt **248** konnte in diesem Fall mit 95% Ausbeute isoliert werden.

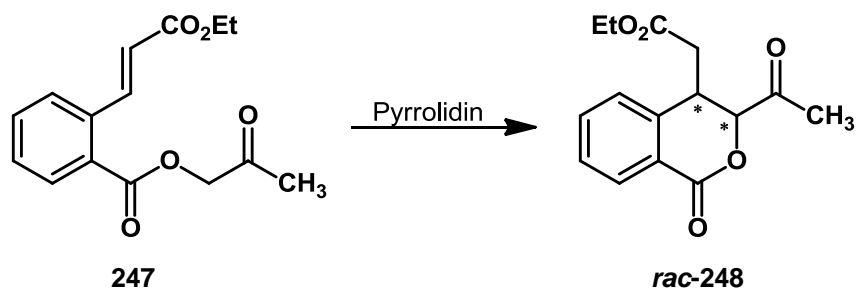


Abb. 2.3.11: Synthese des racemischen Isochromanons.

Alle unternommenen Versuche, eine enantioselektive Synthese zu entwickeln, waren erfolglos. Hierzu wurden die verschiedensten Bedingungen und Variationen der Katalysatoren getestet, doch bei keiner dieser Reaktionen konnte das Produkt **248** isoliert werden. Getestet wurden die unterschiedlichsten, auf Prolin basierenden Katalysatoren (eine Auswahl ist in Abbildung 2.3.12 gezeigt).

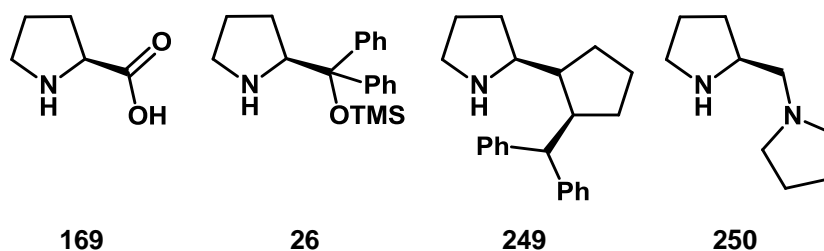


Abb. 2.3.12: Auswahl getesteter Katalysatoren zur organokatalytischen Isochromanonsynthese.

Ebenso wurden Additive, wie *p*-TSA und Triethylamin, zugefügt, die Temperatur variiert und verschiedene Lösungsmittel genutzt, doch bei keiner der Versuche konnte das Produkt **248** isoliert werden. In jeglichen Reaktionen konnte, auch nach einer Reaktionszeit von über zwei Wochen, lediglich das Startmaterial **247** zurückgewonnen werden.

Somit wurde die dritte Variante dieser organokatalytischen, intramolekularen Reaktion genauer untersucht. Hierbei sollte in einer Aldolreaktion der Aldehyd als Akzeptor dienen, (Abb. 2.3.13).

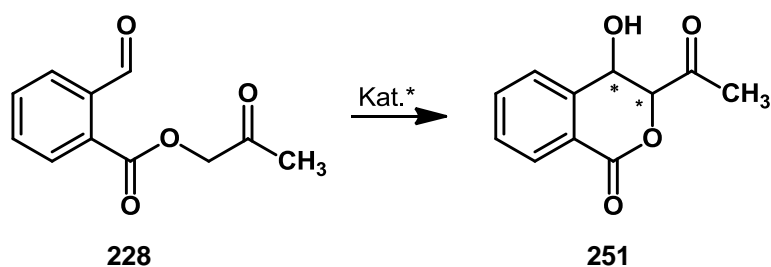


Abb. 2.3.13: Aldol-Addition zur organokatalytischen Synthese von Isochromanonen.

Mittels des in Abbildung 2.3.13 gezeigten Standardsystems, wurden die besten Bedingungen für diese Aldolreaktion gesucht. Hierzu wurden die Temperatur, das Lösungsmittel, die Katalysatoren und die Katalysatorbeladung variiert. Angefangen mit den Katalysatoren ergab sich, dass diese Aldolreaktion nur mit Prolin (**169**) als Katalysator abläuft. Jegliche anderen getesteten Katalysatoren ergaben lediglich die Startsubstanz. Hierzu wurden viele auf Prolin basierende Katalysatoren herangezogen, es wurden aber auch beispielsweise primäre Amine **104** und Quadratsäureamid-Katalysatoren **255** getestet (Abb. 2.3.14).

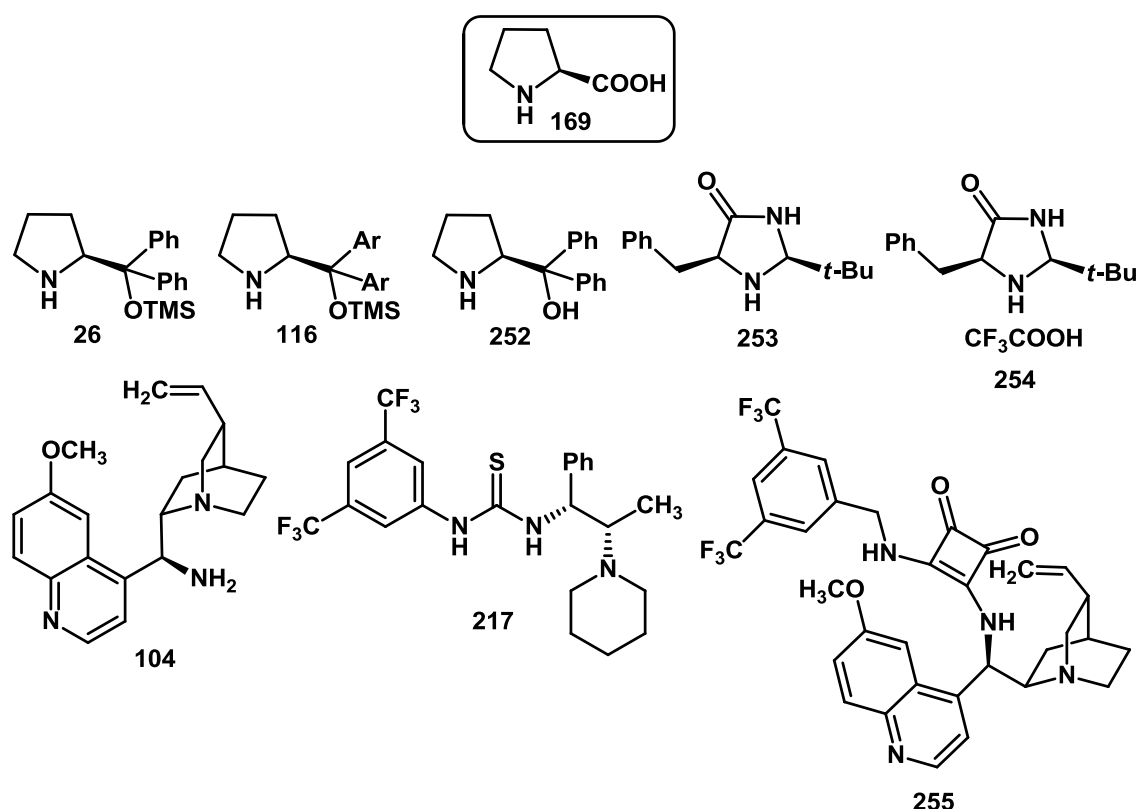


Abb. 2.3.14: Auswahl der getesteten Katalysatoren zur organokatalytischen Aldolreaktion.

Im nächsten Schritt wurden verschiedene Lösungsmittel für die Aldolreaktion getestet. Dabei ist zu beachten, dass Prolin (**169**) nur in sehr polaren Lösungsmitteln löslich ist, die Katalyse aber trotzdem auch in unpolaren Lösungsmitteln durchgeführt werden kann. Hierbei ist die schlechte Löslichkeit evtl. sogar von Vorteil, da die Reaktion auf diese Weise langsamer verläuft und somit möglicherweise eine wesentlich bessere Stereoselektivität erhalten werden kann.

Tabelle 2.3.1: Lösungsmittelscreening zur organokatalytischen Aldol-Addition.

Eintrag ^[a]	Lösungsmittel	Ausbeute (%)	<i>dr</i> ^[b]	<i>ee</i> (%) ^[b]
1	H ₂ O	-	-	-
2	DMSO	quant.	1:2	72
3	Et ₂ O	40	1:3	7
4	EtOAc	64	1:5	35
5	DCM	36	1:20	16
6	CHCl ₃	46	1:6	8
7	EtOH	quant.	1:62	5
8	CH ₃ CN	quant.	1:6 (>5:95)	82 (90)
9	Toluol	19	1:74	12
10	THF	63	1:6	38
11	Aceton	-	-	-
12	DMF	70	1:6	72

[a] Aldehyd **228** (0.5 mmol) wurde in 0.5 mL Lösungsmittel gelöst und mit 30 mol% Prolin (**169**) versetzt und 48 h bei RT gerührt.

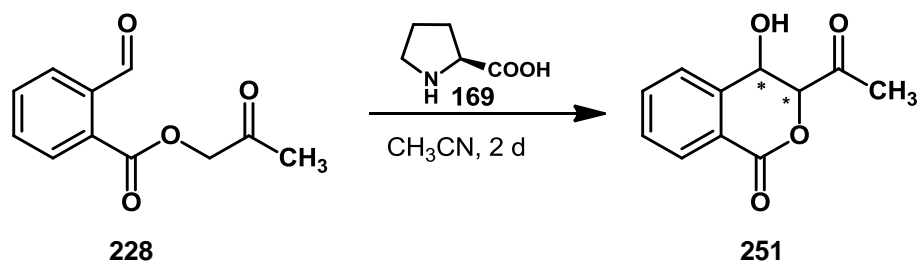
[b] Daten in den Klammern wurden nach Umkristallisieren erhalten.

Als Katalysator wurde bei dem Lösungsmittelscreening Prolin (30 mol%) eingesetzt und eine 1 molare Lösung verwendet. Diese Testreaktionen wurden alle bei Raumtemperatur durchgeführt. In Wasser und Aceton lief die Reaktion gar nicht ab (Tabelle 2.3.1, Eintrag 1 und 11). In den meisten Fällen wurden relativ geringe Ausbeuten zwischen 19 und 46% erhalten und es konnte auch nach extrem langer Reaktionszeit von über einer Woche das Startmaterial zurückgewonnen werden, oder es wurde bereits gleichzeitig das Kondensationsprodukt erhalten (Tabelle 2.3.1, Eintrag 3, 5, 6 und 9). Auffällig ist, dass die Diastereoselektivität in diesen Fällen meist sehr gut ist (Tabelle 2.3.1, Eintrag 9). Im Fall von EtOAc, THF und DMF wurden gute Ausbeuten (63-70%) erreicht und mittels DMSO, EtOH und Acetonitril wurden sogar quantitative Ausbeuten erhalten. Je besser die Ausbeuten, desto schlechter waren in den meisten Fällen die Stereoselektivitäten. Zudem war entweder die Diastereoselektivität oder die Enantioselektivität in einem akzeptablen Bereich. Durch die erhaltenen Daten wurde in den folgenden Reaktion Acetonitril als Lösungsmittel verwendet. Hierbei wurde mit quantitativer Ausbeute der beste Enantiomerenüberschuss von 82% erreicht und nach Umkristallisieren aus EtOAc

konnte das Produkt sogar diastereomerenrein und mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% erhalten werden (Tabelle 2.3.1, Eintrag 8).

Darauf folgend wurden verschiedene Temperaturen getestet, um die Stereoselektivität möglichst noch zu erhöhen. Ebenfalls wurde für diese Reaktion die Katalysatorbeladung getestet (Tabelle 2.3.2).

Tabelle 2.3.2: Temperatur- und Katalysatorbeladungsscreening der Aldolreaktion.



Eintrag ^[a]	Temperatur	mol% Kat.	Ausbeute (%)	dr	ee (%)
1	RT	30	quant.	1:6	82
2	40 °C	30	– ^[c]	–	–
3	0 °C	30	51 ^[d]	1:3.2	55
4	- 26 °C	30	9 ^[d]	1:23	54
5	RT	5	60	1:3.5	60
6	RT	10	64	1:4.3	62
7	RT	20	74	1:4.4	63
8	RT	40	72	1:3.7	72
9	RT	50	67	1:3.5	68
10	RT	30 ^[b]	30 ^[d]	1:28	66

[a] Aldehyd **228** (0.5 mmol) wurde in 0.5 mL CH₃CN gelöst und 48 h bei RT gerührt.

[b] Bei Zusatz von 5.0 eq. Wasser als Additiv.

[c] Es wurde lediglich das Kondensationsprodukt erhalten.

[d] Nach sieben Tagen wurde die Reaktion abgebrochen.

Die Variation der Temperatur ergab, dass die Reaktion schon bei 40 °C direkt zu dem Kondensationsprodukt **231** abläuft, es konnte keinerlei Additions-Produkt **251** isoliert werden (Tabelle 2.3.2, Eintrag 2). Bei den niedrigeren Temperaturen lief die Reaktion, auch nach einer Laufzeit von einer Woche, nicht vollständig ab. Hier konnte immer noch Startmaterial isoliert werden und es wurden lediglich 51% bzw. bei - 26 °C sogar nur 9% Ausbeute erhalten (Tabelle 2.3.2, Eintrag 3 und 4). Dabei ist bei - 26 °C ein eindeutiger Anstieg der Diastereoselektivität von 1:5.6 auf 1:23 zu

erkennen, jedoch ist die Enantioselektivität bei den tieferen Temperaturen mit rund 55% deutlich schlechter als bei Raumtemperatur (82% ee).

Bei der Katalysatorbeladung zeigt sich ein interessanter Zusammenhang. Getestet wurden hierbei 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mol% des Katalysators und es ergab sich, dass das Maximum an Ausbeute, Diastereo- und Enantioselektivität bei 30 mol% besteht. Bei höheren Katalysatormengen dahingegen fallen all diese Werte wieder ab (Tabelle 2.3.2, Eintrag 5-9).

Auch die Verwendung von Wasser als Additiv, was bei Aldolreaktionen häufig eingesetzt wird, zeigte nicht den gewünschten Anstieg der Selektivitäten. Die Diastereoselektivität verbesserte sich auch in diesem Fall, doch leider auf Kosten der Ausbeute und der Enantioselektivität (Tabelle 2.3.2, Eintrag 10).

Somit standen die besten Bedingungen für die organokatalytische, intramolekulare Aldol-Addition von Isochromanonen fest. Die Reaktion ergab die besten Resultate bei Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel, bei Raumtemperatur und 30 mol% von Prolin (**169**) als Katalysator. Die Laufzeit betrug bei diesen Bedingungen 2 Tage. Mittels dieser ermittelten Bedingungen sollte letztendlich die Bandbreite der Anwendungsmöglichkeiten dieser Reaktion getestet werden. Hierzu wurden verschiedene Startsubstanzen hergestellt. Die einfachste Variante hierfür ist die Veresterung der jeweiligen Benzoesäurederivate **256** mit einem Halogenketon **257** und Triethylamin als Base (Abb. 2.3.15).

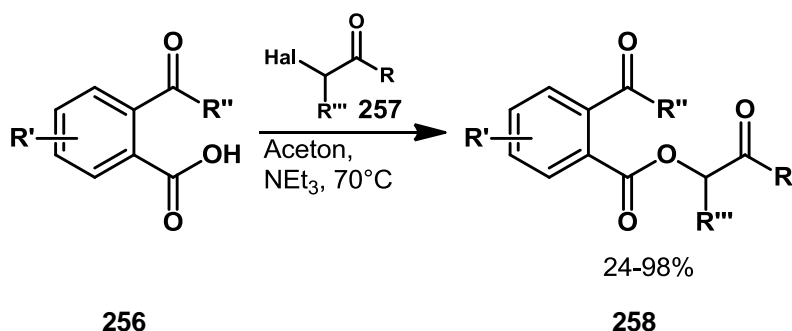


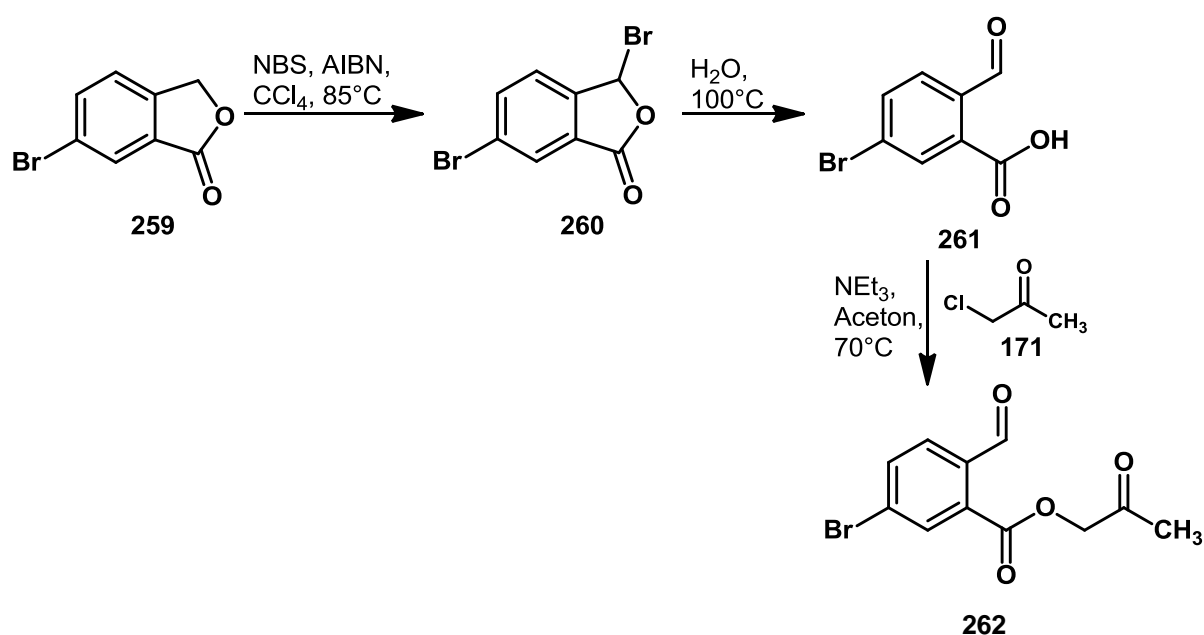
Abb. 2.3.15: Derivatisierungsmöglichkeiten der Aldol-Addition zur Synthese von Isochromanonen.

Dazu wurden die Edukte zusammengegeben und in Aceton bei ca. $70^\circ C$ eine halbe Stunde zum Rückfluss erhitzt. Durch Extrahieren und Waschen konnte das jeweilige Produkt ohne weitere Aufreinigung direkt zur Katalyse eingesetzt werden. Mittels dieser recht einfachen Methode konnte leicht eine große Bandbreite an Derivaten zur Organokatalyse bereitgestellt werden (Tabelle 2.3.3).

Tabelle 2.3.3: Derivate der Ausgangssubstanzen zur Organokatalyse von Isochromanonen.

Eintrag	R	R'	R''	R'''	Ausbeute (%)
1	CH ₃	H	H	H	65
2	sec-Bu	H	H	H	59
3	cy-Hex	H	H	H	81
4	<i>t</i> -Bu	H	H	H	95
5	O- <i>t</i> -Bu	H	H	H	89
6	Ph	H	H	H	54
7	Ph-4-Ph	H	H	H	91
8	3-OCH ₃ -Ph	H	H	H	82
9	4-OCH ₃ -Ph	H	H	H	78
10	Naphthyl	H	H	H	73
11	3,4-di-F-Ph	H	H	H	95
12	CH ₃	5-Br	H	H	23 ^[a]
13	CH ₃	H	CH ₃	H	67
14	Ph	H	CH ₃	H	93
15	Ph-4-Ph	H	CH ₃	H	90
16	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	24
17	CH ₃	H	H	CH ₃	32
18	Ph	H	H	CH ₃	98

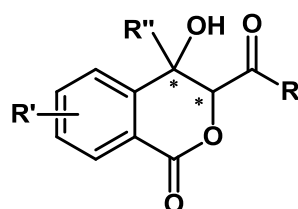
[a] Ausbeute über drei Schritte.

Abb. 2.3.16: Synthese des bromierten Startmaterials **262** zur Synthese von Isochromanonen.

Die Produkte konnten in einem Syntheseschritt in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten werden (Tabelle 2.3.3). Die Ausnahme bildet das bromierte Produkt (Tabelle 2.3.3, Eintrag 12), da die Synthese hierbei vom entsprechenden Lacton ausging und über drei Schritte vollzogen werden musste (Abb. 2.3.16). Die so hergestellten Ester wurden schließlich in der Aldolreaktion zu den optimierten Bedingungen eingesetzt.

Jedoch konnten mittels dieser Bedingungen nur sehr wenig cyclisierte Produkte der verschiedenen Derivate erhalten werden. Diese erhaltenen Isochromanone konnten zudem entweder in nur sehr geringen Ausbeuten oder mit schlechten Stereoselektivitäten isoliert werden.

Tabelle 2.3.3: Produkte der organokatalytischen Isochromanon-Synthese.



263

Eintrag	R	R'	R''	Ausbeute (%)	$dr^{[a]}$	$ee\ (%)^{[a]}$
1	CH ₃	H	H	quant.	1:5.6 (95:5)	82 (90)
2	sec-Bu	H	H	17	1:6.1	67
3	cy-Hex	H	H	18	-	-
4	Ph	H	H	36	-	-
5	Ph-4-Ph	H	H	22	-	-
6	3-OCH ₃ -Ph	H	H	17	-	-
7	Naphthyl	H	H	24	-	-
8	3,4-di-F-Ph	H	H	22	-	-
9	CH ₃	5-Br	H	95	1:2	60
10	CH ₃	H	CH ₃	quant.	>1:20	52
11	Ph	H	CH ₃	28	-	-
15	Ph-4-Ph	H	CH ₃	44	-	-

[a] dr ermittelt über NMR; ee gemessen mit chiraler HPLC; Daten in Klammern wurden nach Umkristallisieren aus EtOAc erhalten.

Dies mag daran liegen, dass die Derivate im Gegensatz zum Standardsystem größere Gruppen als Reste besitzen und dadurch die sterische Hinderung wesentlich

größer wird. Möglicherweise kann der Katalysator dadurch nicht mehr an das Edukt addieren und somit die Reaktion auch nicht mehr aktivieren. Die meisten der Produkte konnten nur in racemischer Variante hergestellt werden. Auch hierbei waren die Ausbeuten meist sehr gering. Da die Ausbeute des bromierten Produktes 95% betrug, wurden Derivate dieser Art näher in Betracht gezogen, um Beispiele für die entwickelte Methodik aufzuzeigen.

Hierzu müssten die jeweiligen Edukte zunächst hergestellt werden. Die benötigten Startsubstanzen können über eine vierstufige Synthese aus den entsprechenden Benzoesäuren hergestellt werden (Abb. 2.3.17). Dabei wird ausgehend von der Benzoesäure **264** mittels Palladiumacetat und Dibrommethan zunächst das Lacton **265** mit 44% Ausbeute gebildet. Das erhaltene Lacton **265** kann folgend auf der bereits bekannten Syntheseroute mit NBS bromiert und mit Wasser geöffnet werden, um schließlich die Säurefunktion mittels eines Halogenketons zu verestern.

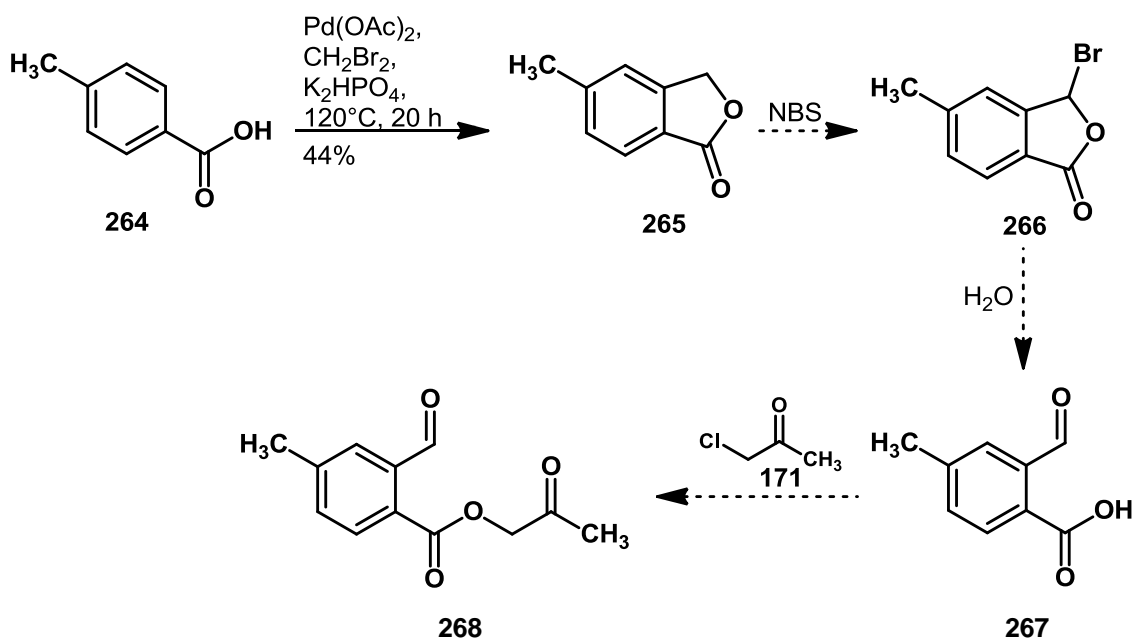


Abb. 2.3.17: Eduktsynthese zur Aldolreaktion von Isochromanonen.

Eine andere Möglichkeit wären entsprechende aliphatische Derivate. Diese besitzen eine höhere Flexibilität als die aromatischen Substanzen und könnten dadurch der organokatalytischen Ringschlussreaktion besser zugänglich sein.

Die für diese Katalyse benötigten Edukte könnten aus den Lactonen, beispielsweise aus Caprolacton (**269**), gewonnen werden. Im ersten Schritt wird der Lactonring basisch und mit Methanol geöffnet, wodurch mit 80% Ausbeute der Methylester bzw. der Alkohol **269** entsteht (Abb. 2.3.18). Dieser wird mit Triethylamin und DMSO in

50% Ausbeute zum entsprechenden Aldehyd **271** oxidiert, welcher direkt im Anschluss beispielsweise als Acetal geschützt werden könnte.

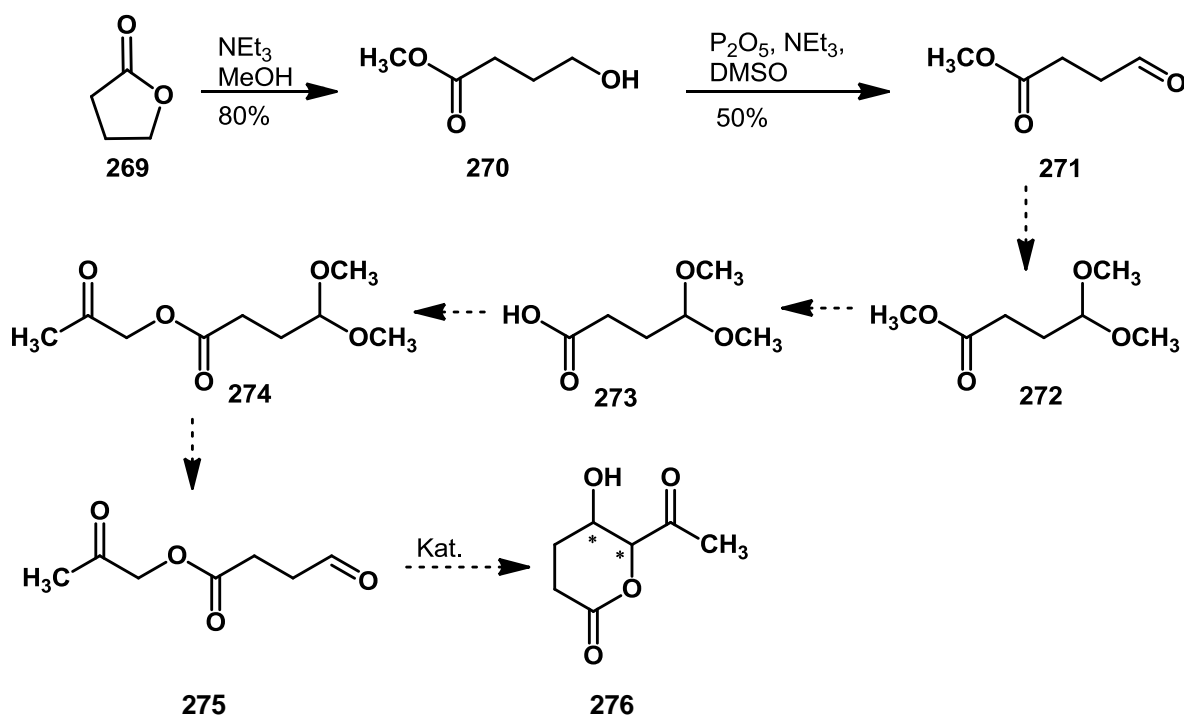


Abb. 2.3.18: Eduktsynthese und Aldol-Addition eines aliphatischen Systems.

Anschließend müsste die Esterfunktion zur Säure **273** verseift werden. Durch eine folgende bekannte Veresterung mit Triethylamin und einem Halogenketon könnte der gewünschte Ester **274** erhalten werden. Als letzter Schritt müsste der Aldehyd entschützt werden und das Startmaterial **275** könnte für eine Organokatalyse aliphatischer Verbindungen eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es gelungen eine Methodik zu entwickeln, die eine organokatalytische intramolekulare Aldolreaktion zu Isochromanonen ermöglicht. In Anwendung dieser Methode konnten in umfangreichen Testreihen bereits einige Produkte mit guten bis sehr guten Ausbeuten und Stereoselektivitäten hergestellt werden.

3 Zusammenfassung und Ausblick

3.1 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit ist eine organokatalytische Variante zur *Friedel-Crafts*-artigen Reaktion von Indolen mit Chromanonen erarbeitet worden, sowie eine Cyclopropanierung von Chromanonen. Darüber hinaus konnte eine enantioselektive organokatalytische Eintopf-Reaktion von polysubstituierten Cyclohexancarbaldehyden mit sechs Stereozentren aus drei verschiedenen Komponenten entwickelt werden. Zudem war es möglich, organokatalytisch Isochromanonderivate herzustellen und somit einen Zugang zur Synthese von Naturstoffen zu schaffen.

3.1.1 Cyclopropanierung von Chromanonen

Zur Cyclopropanierung von Chromanonen wurden verschiedene chirale, organische Katalysatoren, sowie anorganische Basen getestet. In den meisten Fällen konnte kein Produkt **160** isoliert werden (Abb. 3.1.1). Die besten Ergebnisse wurden mit Spartein und Kaliumcarbonat erzielt, wobei keine Enantiomerenüberschüsse resultierten. Durch Variation der Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitungsmethode konnte unter Nutzung von K_2CO_3 als Base die Ausbeute auf 77% erhöht werden, wobei ein *dr* von 78:22 erhalten wurde.

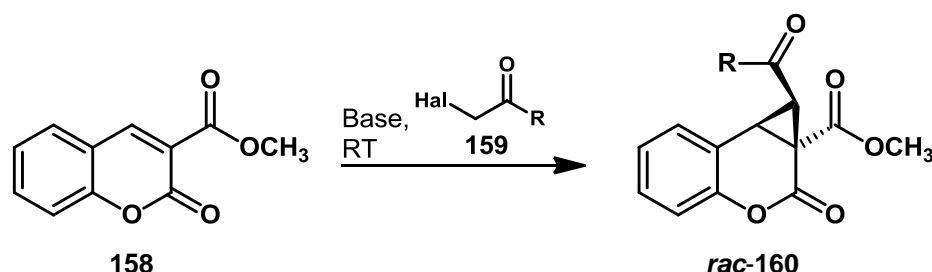


Abb. 3.1.1: Cyclopropanierung von Chromanonen **158**.

Mittels Röntgenstruktur-Analyse konnte Aufschluss über die Struktur und dessen Konfiguration erhalten werden. Auch konnten verschiedene Derivate hergestellt

werden. Da sich in der Reaktion keinerlei Enantioselektivität induzieren ließ, wurde von weiteren Versuchen vorerst abgesehen und es wurden andere Projekte weiter verfolgt.

3.1.2 *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von Indolen mit 3-Nitrochromanonen

Es konnte erfolgreich eine *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von Indolen **161** und 3-Nitrochromanonen **98** durchgeführt werden. Hierzu wurde *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) eingesetzt (Abb. 3.1.2). Auch ein chiraler Katalysator **203** konnte erfolgreich in der Reaktion verwendet werden (Abb. 3.1.3).

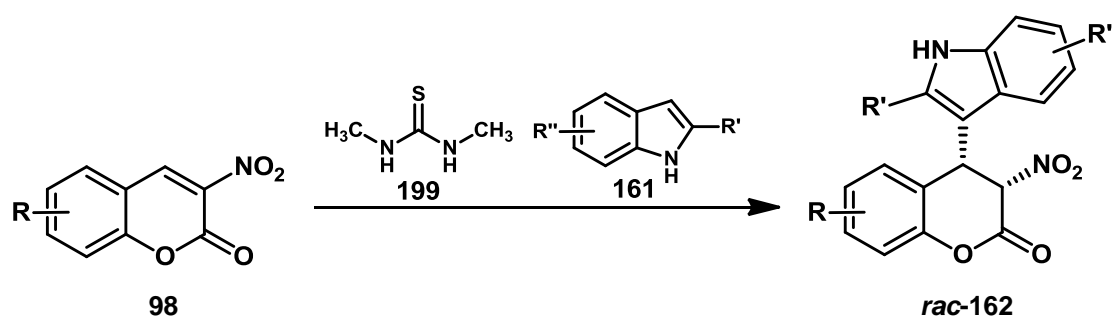


Abb. 3.1.2: *Friedel-Crafts*-artige Reaktion von 3-Nitrochromanonen.

Die Problematik besteht jedoch in der Messung des Enantiomerenüberschusses. Dies ist bei den erhaltenen Produkten per HPLC nicht möglich, da sich die Produkte auf der HPLC zersetzen. Auch mittels chiraler Hilfsreagenzien innerhalb einer NMR-Messung konnte der Enantiomerenüberschuss nicht bestimmt werden.

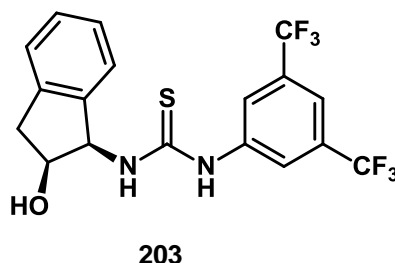


Abb. 3.1.3: Katalysator der *Friedel-Crafts*-artige Reaktion.

Dementsprechend wurde versucht, verschiedene Derivate herzustellen, um die Messbarkeit über HPLC zu generieren. Hierzu wurde zunächst die Schützung der

freien Amin-Funktion getestet. Allerdings konnte diese nicht erfolgreich verwirklicht werden. Im nächsten Schritt wurden Versuche zur Derivatisierung der Nitrogruppe durchgeführt, z.B. in Form einer Reduktion mit anschließender Schützung. Auch diese Reaktionen konnten nicht positiv abgeschlossen werden.

Mittels des in Abbildung 3.1.3 dargestellten Katalysators **203** (mit 10 mol%) konnte ein *dr* von über 95:5 erzielt werden (Messung mittels NMR) und es wurde ein Drehwert von -12.8 gemessen. Dieses Ergebnis lässt eindeutig auf einen Enantiomerenüberschuss schließen.

3.1.3 Eintopf-Reaktion zu polysubstituierten Cyclohexanderivaten

Es wurde eine asymmetrische, organokatalytische Eintopf-Reaktion entwickelt, die sehr flexibel und einfach zu handhaben ist. Mittels dieser Eintopf-Reaktionssequenz konnten leicht hoch substituierte Cyclohexancarbaldehyde **164** mit sechs Stereozentren hergestellt werden (Abb. 3.1.4). Die so gewonnenen Cyclohexane tragen viele funktionelle Gruppen, wie Hydroxygruppen, Ester und Nitrogruppen, welche für weitere Reaktionen offen stehen.

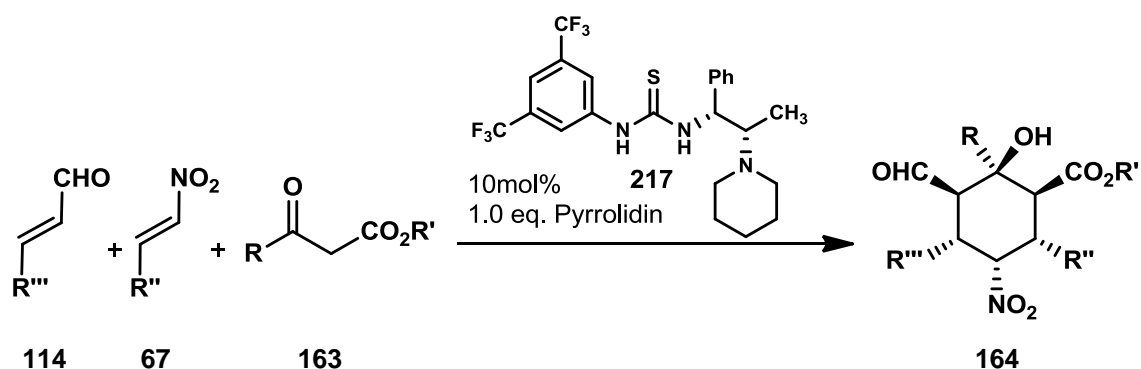


Abb. 3.1.4: Reaktionssequenz zur Darstellung von Cyclohexancarbaldehyden.

Dazu benötigt wurden lediglich einfache Startmaterialien, wie β -Ketoester **163**, Nitroalkene **67** und α,β -ungesättigte Aldehyde **114** (Abb. 3.1.4). Die Eintopf-Reaktion wurde zunächst im ersten Schritt, der ersten *Michael*-Addition, durch einen bifunktionellen Thioharnstoffkatalysator **217**, der auf einer Norephedrin-Einheit basiert, initiiert, gefolgt von der Amin-katalysierten *Michael*/Aldol-Addition mittels einer Iminium/Enamin-Aktivierung. Hierbei wurden mit guten Ausbeuten (22 - 70%)

drei neue Bindungen erzeugt und sechs Stereozentren generiert, wobei eines quaternär ist und die gesamte Sequenz hohe Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten aufweist ($dr = >95:5$). Auf diesem Weg wurden exzellente Enantioselektivitäten von 91 - 98% erhalten.

3.1.4 Organokatalytische Isochromanonsynthese

Es konnte ein einfacher, organokatalytischer Zugang zu Isochromanonen aufgezeigt werden. Dieser erfolgt mittels Prolin-Katalyse durch eine Aldol-Addition (Abb. 3.1.5).

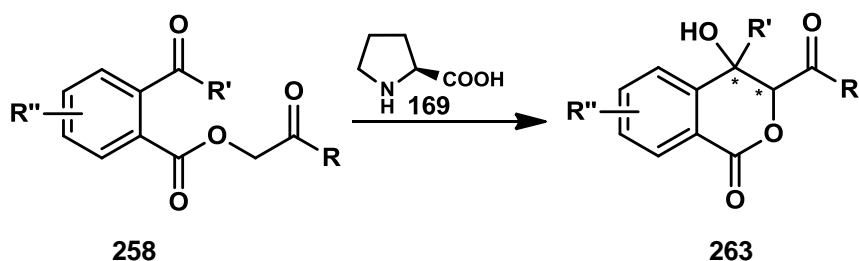


Abb. 3.1.5: Reaktionssequenz zur Darstellung von Isochromanonen **263**.

Weiterhin war es möglich bereits einige variierte Substrate einzusetzen und umzuwandeln, allerdings nicht mit dem gleichen Erfolg wie das Standardsystem, dem 2-Carboxybenzaldehyd-2-oxopropylester, mit quantitativer Ausbeute, einer Diastereoselektivität von 5:1 und 82% Enantiomerenüberschuss. Hierbei wurden quantitative Ausbeuten des Produktes erhalten. Nach Umkristallisieren wurde lediglich ein Diastereomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 90% erhalten. Sämtliche weitere Beispiele waren entweder in der Ausbeute oder der Stereoselektivität weniger erfolgreich. Dies gilt es in weiteren Untersuchungen zu verbessern.

3.2 Ausblick

3.2.1 Chromanonchemie

Im Bereich der Cyclopropanierung von Chromanonen könnten weitere Organokatalysatoren getestet werden, sodass diese Reaktion letztendlich mit guten Ausbeuten enantioselektiv durchgeführt werden kann. Hierzu muss auf eine ausreichende Basizität der Katalysatoren geachtet werden, um die Reaktion durchführen zu können.

In Bezug auf die organokatalytische *Friedel-Crafts*-artige Reaktion der Indol-Derivate mit 3-Nitrochromanonen wäre es von großer Bedeutung eine Möglichkeit zu finden, die Enantioselektivität der Produkte untersuchen zu können. Hierzu könnten weitere Versuche zur Derivatisierung durchgeführt werden, deren Produkte dann der HPLC-Messung zugänglich sind. Es wäre interessant, wie viel Enantiomerenüberschuss der bereits getestete Katalysator erbracht hat und ob es Optimierungen durch andere Katalysatoren geben kann.

3.2.2 Asymmetrische organokatalytische Eintopf-Synthese

Die Untersuchungen zur asymmetrischen organokatalytischen Eintopf-Synthese von Cyclohexancarbaldehyden können als abgeschlossen angesehen werden. Zukünftige Forschungen bezüglich dieser Reaktions-Sequenz können sich durch die Erweiterung des Substratspektrums ergeben. Zum Einen können hierbei cyclische Ketoester **277** anstatt der linearen verwendet werden, wodurch bicyclische Produkte **278** verschiedener Ringgrößen erhalten werden könnten (Abb. 3.2.1).

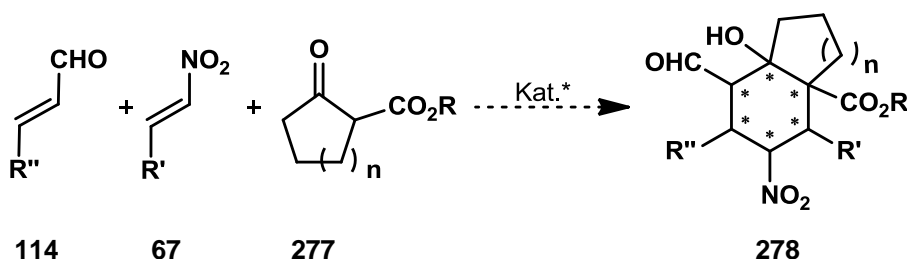


Abb. 3.2.1: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese bicyclischer Cyclohexancarbaldehyde **278**.

Zum Anderen können geschützte Imine **279** als zweite *Michael*-Akzeptoren eingesetzt werden. Diese würden an Stelle der α,β -ungesättigten Aldehyde **114** in die Reaktion impliziert werden und somit zu Piperidinderivaten **280** führen (Abb. 3.2.2).

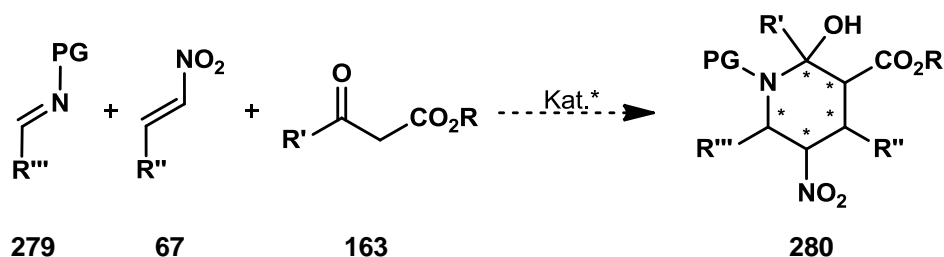


Abb. 3.2.2: Reaktionssequenz zur Darstellung von Piperidinderivaten **280**.

Diese Eintopf-Reaktionssequenz könnte gegebenenfalls ausschließlich mit Hilfe eines Thioharnstoff-basierten Katalysators verlaufen, wodurch die Reaktionsführung weiterhin vereinfacht werden würde.

3.2.3 Isochromanonchemie

Zunächst gilt es die optimalen Bedingungen für die Reaktionen zu finden, um das Substratspektrum der organokatalytischen Aldolreaktion zu erweitern und verschiedenste Derivate bereitstellen zu können (Abb. 3.2.3).

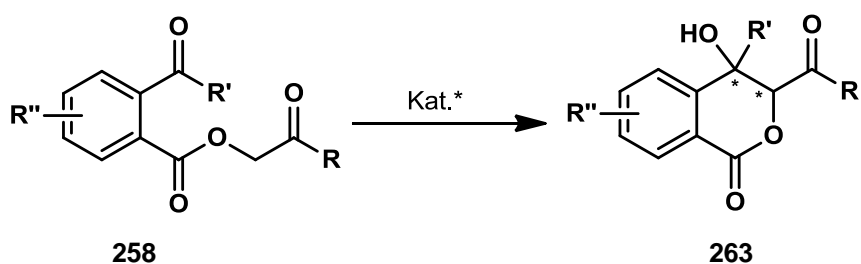


Abb. 3.2.3: Reaktionssequenz zur Darstellung von Isochromanonen **263**.

Da dies mit den üblichen Katalysatorsystemen, Reaktionsvariationen und Additiven bislang noch nicht gelungen ist, sollte womöglich auf eine andere Aktivierungsart zurückgegriffen werden. Dies könnte durch andere Additive erfolgen oder durch die Verwendung von beispielsweise metallhaltigen Katalysatoren. Ebenso könnten die

Substrate weiter variiert werden. Möglicherweise könnte so gezeigt werden, dass die Methodik auch für andere Beispiele mit guten Ergebnissen funktioniert.

Weiterhin besteht die Aussicht eine Dominoreaktion zu entwickeln, welche zu tricyclischen Produkten **282** führen würde (Abb. 3.2.4).

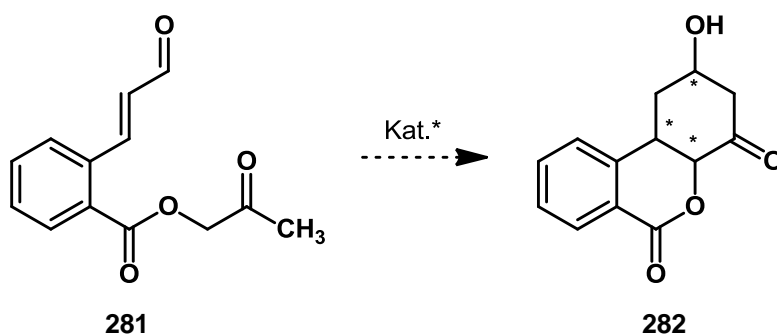


Abb. 3.2.4: Darstellung tricyclischer Isochromanonderivate **282** mittels Dominoreaktion.

Desweiteren könnten aufbauend auf dem Standardsystem der Aldolreaktion verschiedene Naturstoffe, beispielsweise die sogenannten Clausevatine **145-147**, synthetisiert werden. Diese bestehen beispielsweise aus der genannten Isochromanon-Einheit und einer Carbazol-Einheit (Abb. 3.2.5, **145** und **146**) oder der entsprechenden Isochromen-Einheit und der Carbazol-Einheit (Abb. 3.2.5, **147**), wobei beiden Heterocyclen ein Bezolring gemeinsam ist.

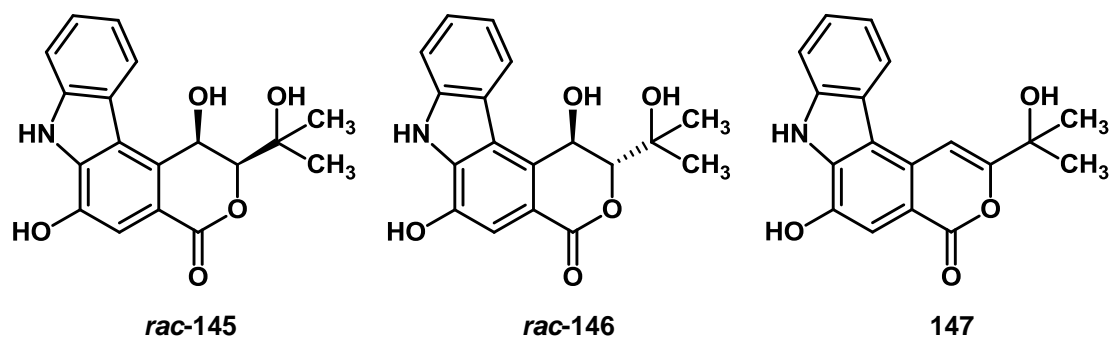


Abb. 3.2.5: Strukturformeln der Clausevatine: *cis*-Isomer: Clausevatin E (**145**), *trans*-Isomer: Clausevatin F (**146**) und Clausevatin G (**147**).

Eine der möglichen Synthesestrategien ist in Abbildung 3.2.6 aufgezeigt. Hierbei würde zunächst das entsprechende Startmaterial **284** für die Aldolreaktion hergestellt und anschließend die Aldolreaktion unter optimierten Bedingungen durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf wäre eine *Buchwald-Hartwig*-Aminierung und eine oxidative Cyclisierung zur Herstellung des Carbazols **286** möglich, gefolgt von einer

Methylierung und Etherspaltung, wodurch der Naturstoff **145** bzw. **146** (Clausevatin E oder F) erzeugt werden könnte.

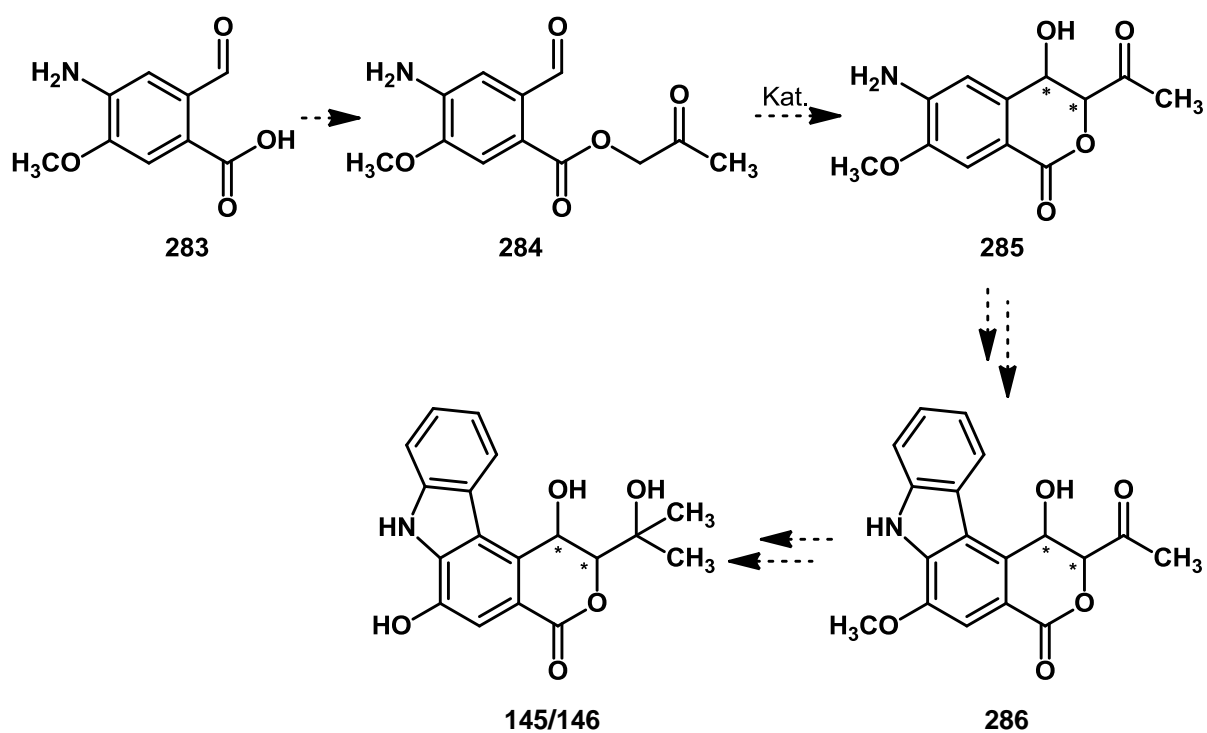


Abb. 2.3.6: Synthesestrategie zur Herstellung der Naturstoffe **145** bzw. **146**.

4 Experimenteller Teil

4.1 Anmerkungen zur präparativen Arbeit

Allgemeines zur Reaktionsdurchführung

Bei jedem Experiment wurde ein mit PTFE beschichteter Magnetrührstab benutzt. Im Fall von sauerstoff- und hydrolyseempfindlichen Substanzen oder Reaktionen wurden die Experimente nach gängiger Schlenk-Technik unter Argonatmosphäre durchgeführt. Wurden Experimente unter Schutzgas durchgeführt, so wurde dies jeweils explizit angegeben.

Reaktionskontrolle

Der Reaktionsverlauf wurde mittels Dünnschichtchromatographie auf Glas-Kieselgel-Fertigplatten mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F₂₅₄, d = 0.25 mm) verfolgt. Die Detektion der Substanzen auf der DC-Platte erfolgte unter einer UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm), beziehungsweise durch Eintauchen der DC-Platte in verschiedene Färbereagenzien (Kaliumpermanganat-Lösung: 3 g KMnO₄, 20 g K₂CO₃, 5 mL 5%ige, wässrige NaOH-Lösung, 300 mL Wasser; *p*-Anisaldehyd-Lösung: 0.7 mL *p*-Anisaldehyd, 9.5 mL konz. H₂SO₄, 2.7 mL Essigsäure, 250 mL Ethanol; 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung: 12 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 60 mL konz. H₂SO₄, 80 mL Wasser, 200 mL Ethanol; Ninhydrin-Lösung: 0.3 g Ninhydrin, 2.0 mL Essigsäure, 100 mL Ethanol; Vanillin-Lösung: 1.5 g Vanillin, 1 mL konz. H₂SO₄, 100 mL Ethanol) und anschließendem Erhitzen im Heißluftstrom.

Allgemeines zur Aufarbeitung der Reaktionen

Üblicherweise erfolgte die Aufarbeitung von Reaktionen zunächst durch Abbruch der Reaktion mit einem wässrigen Medium (beispielsweise pH7-Pufferlösung, ges. NaHCO₃-Lösung oder Wasser), gefolgt von der Phasentrennung mittels Scheidetrichter. Anschließend wurde die wässrige Phase mehrmals mit einem

geeigneten Lösungsmittel (hauptsächlich DCM, Et₂O oder EtOAc) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über einem Trockenmittel (MgSO₄ oder NaSO₄) getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert und sämtliche flüchtigen Bestandteile am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde entweder destillativ oder säulenchromatographisch aufgereinigt oder direkt zur weiteren Synthese eingesetzt.

Säulenchromatographie

Zur säulenchromatographischen Reinigung der Rohprodukte wurden verschiedene Glassäulen verwendet, deren Länge und Durchmesser in Abhängigkeit von Trennproblem und Rohproduktmenge ausgewählt wurden. Zudem wurde Kieselgel 60 (Korngröße 0.040 - 0.063 mm) der Firma *Machery & Nagel* als Säulenfüllmaterial eingesetzt. Das Verhältnis zwischen Rohprodukt und Kieselgel variierte zwischen 1 g : 20 - 100 g. Außerdem wurde die Säulenchromatographie durch Anlegen eines leichten Überdrucks (0.1 - 0.5 bar) beschleunigt. Die einzelnen Fraktionen wurden durch Dünnschichtchromatographie untersucht und die anschließende Isolierung des Produkts erfolgte durch Entfernung der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck und anschließender Trocknung am Hochvakuum.

Destillation

Destillationen wurden mit einer Destillationsbrücke bestehend aus Vigreux-Kolonnen und Kurzwegdestille ausgeführt. Außerdem wurde die Destillation fraktionierend und gegebenenfalls unter reduziertem Druck durchgeführt.

Destillation am Rotationsverdampfer

Lösungsmittel wurden an einem Rotationsverdampfer (*Heidolph VV 2000*) der Firma *Heidolph* bei einer Wasserbad-Temperatur von 40 °C mittels einer Membranpumpe unter vermindertem Druck von 20 - 700 mbar entfernt.

Lagerung

Alle synthetisierten Produkte wurden zunächst am Hochvakuum getrocknet, mit Argon versehen und anschließend im Kühlschrank bei 4 °C oder im Tiefkühlschrank bei - 18 °C aufbewahrt.

Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden wie folgt gereinigt und getrocknet:

Chloroform: Einstündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Dichlormethan: Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Diethylether: Lagerung über Kaliumhydroxid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Dimethylformamid: Kommerzieller Erwerb von *Acros* in 99%iger Reinheit. Die Verwendung erfolgte ohne weitere Reinigung.

Dimethylsulfoxid: Kommerzieller Erwerb von *Merck* in 99%iger Reinheit. Die Verwendung erfolgte ohne weitere Reinigung.

Ethanol: Zweistündiges Refluxieren über Magnesium mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Ethylacetat: Zweistündiges Refluxieren über Kaliumcarbonat mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Methanol: Zweistündiges Refluxieren über Magnesium mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

n-Pentan: Lagerung über Calciumhydrid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Tetrahydrofuran: Vierstündiges Refluxieren über Kaliumhydroxid mit anschließender Destillation über eine Füllkörperkolonne.

Toluol:	Kommerzieller Erwerb von <i>Merck</i> in 99%iger Reinheit. Die Verwendung erfolgte ohne weitere Reinigung.
Triethylamin:	Kommerzieller Erwerb von <i>Merck</i> in 99%iger Reinheit. Die Verwendung erfolgte ohne weitere Reinigung.
abs. Dichlormethan:	Kommerzieller Erwerb von <i>Acros</i> .
abs. Diethylether:	Zweistündiges Refluxieren über <i>Solvona</i> [®] unter Argon mit anschließender Destillation und Lagerung über Molsieb.
abs. Methanol:	Mehrständiges Refluxieren des vorgetrockneten Methanols über Magnesium unter Argon mit anschließender Destillation und Lagerung über Molsieb.
abs. Tetrahydrofuran:	Zweistündiges Refluxieren des vorgetrockneten THF's über <i>Solvona</i> [®] unter Argon mit anschließender Destillation und Lagerung über Molsieb.
abs. Tetrachlorkohlenstoff:	Zweistündiges Refluxieren des vorgetrockneten Tetrachlorkohlenstoffs (24 h stehen über CaCl_2) über P_2O_5 unter Argon mit anschließender Destillation und Lagerung über Molsieb.
abs. Triethylamin:	Zweistündiges Refluxieren über Calciumhydrid mit anschließender Destillation und Lagerung über Molsieb unter Argon.

Kommerziell erhältliche Reagenzien

Alle Chemikalien wurden bei den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Fluka*, *Merck*, *Sigma Aldrich* und *TCI Europe* bezogen. Die Lagerung der Chemikalien erfolgte, soweit erforderlich, im Kühlschrank bei 5 °C, ansonsten bei Raumtemperatur.

4.2 Anmerkungen zur Analytik

Ausbeuten

Die Ausbeuten beziehen sich auf die gereinigten und isolierten Produkte.

Elementaranalyse

Gerät: Elementar varioEl

Die Angaben erfolgen in Massenprozenten [%] für die jeweiligen Elemente. Eine Substanzprobe wurde für $\Delta_{C,H,N} \leq 0.5\%$ als authentisch betrachtet.

Gaschromatographie

Gerät: Siemens Sichromat 2 und 3, Detektor FID, Säule: CP-SIL 8 (fused silica, 25 m x 0.25 mm, ID), Trägergas: Stickstoff (1 bar), Injektortemperatur: 280 °C, Detektortemperatur: 300 °C.

Es wird die Retentionszeit der unzersetzten Produkte in Minuten angegeben. Folgend werden die Messbedingungen in der Form aufgelistet: verwendete Säule, Starttemperatur-Temperaturgradient-Endtemperatur (in °C) und die Injektions-temperatur T_s , falls diese von der Standardtemperatur (280 °C) abweicht.

HPLC

Gerät: *Hewlett-Packard* 1050 und 1100 mit DAD

Chirale Säulen: Daicel Chiralpak AD-H (10 μ m) (250 x 4.6 mm)
Daicel Chiralpak AD (10 μ m) (250 x 4.6 mm)
Daicel Chiralpak AS (10 μ m) (250 x 4.6 mm)
Daicel Chiralpak IA (5 μ m) (250 x 4.6 mm)
Daicel Chiralpak OD (10 μ m) (250 x 4.6 mm)
Whelk 01 (10 μ m) (250 x 4.6 mm)
Daicelia.M (10 μ m) (250 x 4.6 mm)

IR-Spektroskopie

Gerät: *Perkin-Elmer* Spektrum 100

Die Messung erfolgte entweder als Film, in CHCl_3 , in Form von KBr-Presslingen oder als Differenzspektrum gegen CHCl_3 oder kapillar. Die Angabe der Absorptionsbanden erfolgt in cm^{-1} . Bandenform und -intensität wird durch die Abkürzungen vs = sehr stark (0 - 20%), s = stark (21 - 40%), m = mittel (41 - 60%), w = schwach (61 - 80%), vw = sehr schwach (81 - 90%) charakterisiert.

Massenspektrometrie

Geräte: *Finnigan* SSQ 7000 und *Finnigan* MAT 95 (Standardbedingungen: EI 70 eV, CI 100 eV) *ThermoFinnigan* LCQ Deca XP plus (niederaufgelöstes LC/MS-Massenspektrometer) *ThermoFisher* Scientific LTQ-Orbitrap XL (hochaufgelöstes Hybrid-LC/MS-Massenspektrometer)

Die Angabe der Massenfragmente (m/z) erfolgt als dimensionslose Zahl, deren Intensität prozentual zum Basispeak (100%) angegeben ist. Es werden nur Signale mit hoher Intensität ($\geq 10\%$) oder charakteristische Signale angegeben.

NMR-Spektroskopie

^1H -NMR-Spektroskopie

Geräte: *Varian* Mercury 300 (300 MHz)
Varian Inova 400 (400 MHz)
Varian Inova 600 (600 MHz)

^{13}C -NMR-Spektroskopie

Geräte: *Varian* Mercury 300 (75 MHz)
Varian Inova 400 (100 MHz)
Varian Inova 600 (150 MHz)

^{19}F -NMR-Spektroskopie

Gerät: *Varian* Mercury 300 (282 MHz)

Als interner Standard wurde Tetramethylsilan verwendet. Die angegebenen Kopplungskonstanten J sind in Hertz [Hz] aufgeführt und die Signalmultiplizitäten wurden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breite Signalform, dd = Dublett von Dublett, kb = komplexer Bereich. Die zum entsprechenden Signal vorgeschlagenen H- bzw. C-Atome sind durch kursive Schreibweise im Strukturausschnitt kenntlich gemacht. Hierbei sind immer alle an dem jeweiligen Atom gebundenen Atome hervorgehoben. Alle Messungen erfolgten, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur.

Polarimetrie

Gerät: *Perkin-Elmer P 241*

Die angegebenen Drehwerte wurden, sofern nicht anders vermerkt, bei Raumtemperatur, der D-Linie des Natriumspektrums und in Küvetten der Länge $l = 1$ dm gemessen. Die angegebenen Konzentrationen besitzen die Einheit $[c] = \frac{g}{dL}$.

Schmelzpunkte

Gerät: *Büchi Melting Point B-450*

Die Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines digitalen Gerätes mit Thermosensoren am Heizblock bestimmt. Sie sind daher als korrigiert anzusehen.

4.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV 1 Synthese von 3-Nitrochromanonen.

Der *o*-Hydroxybenzaldehyd (1.0 eq.) wurde in abs. THF (0.66 mL/mmol) gelöst, auf 0 °C gekühlt und zu einer mit Eis gekühlten TiCl₄-Lösung in abs. DCM (2.0 eq., 2.0 mL abs. DCM/mmol) getropft. Anschließend wurde eine mit Eis gekühlte 2-Nitroessigsäureethylester-Lösung (1.05 eq., 0.7 mL abs. THF/mmol) zugegeben und 15 Minuten bei 0 °C gerührt. Es wurde *N*-Methylmorpholin (4.0 eq.) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und mit

DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und nochmals mit DCM extrahiert. Anschließend wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und nach Entfernung der Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt aus DCM/*n*-Pentan umkristallisiert.

AAV 2 Friedel-Crafts-artige Reaktion.

Das jeweilige 3-Nitrochromanon-Derivat (1.0 eq.) und der *N,N'*-Dimethylthioharnstoff (1.0 eq.) wurden in CHCl₃ (1 mL/0.5 mmol) gelöst. Nach 10 Minuten wurde das Indol-Derivat (1.0 eq.) zugegeben und 1 d bei RT gerührt. Das entsprechende Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel mit *n*-Pentan/Et₂O 1:1 erhalten.

AAV 3 Synthese von Cyclohexanen.

Das Nitrostyrol-Derivat (1.0 eq.) und der Katalysator **217** (0.1 eq., 10 mol%) wurden vorgelegt und in Toluol (1 mL/mmol) gelöst. Der jeweilige β -Ketoester (2.0 eq.) wurde langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 d bei RT gerührt. Anschließend wurde der α,β -ungesättigte Aldehyd (1.1 eq.) und Pyrrolidin (1.0 eq.) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst mit *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend mit *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt.

AAV 4 Synthese von 2-Formylbenzoesäureestern.

Es wurde das jeweilige 2-Formylbenzoesäure-Derivat (1.0 eq.) in Aceton (2 mL/1 mmol) gelöst und mit den entsprechenden Halogenketonen (1.0 eq.) und Triethylamin (1.0 eq.) versetzt. Das Gemisch wurde 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt

wurde entweder sofort rein erhalten oder mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt.

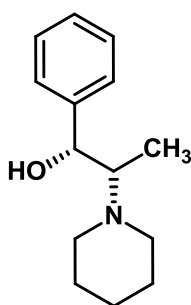
AAV 5 Synthese von Isochromanonen.

Der jeweilige Aldehyd (1.0 eq.) und (*S*)-Prolin (30 mol%) wurden in Acetonitril oder DMF (1 mL/1 mmol) gelöst und 1-4 Tage bei RT bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das entsprechende Produkt erhalten.

4.4 Einzelbeschreibung der Versuche

4.4.1 Synthese des Thioharnstoffkatalysators

(1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)propan-1-ol (**287**)

**287**

Es wurden 3.8 g (1*R*,2*S*)-2-Amino-1-phenylpropan-1-ol (25.0 mmol, 1.0 eq.) in 150 mL Acetonitril gelöst, 13.8 g Kaliumcarbonat (100 mmol, 4.0 eq.) und 3.5 mL 1,5-Pentandiol (25 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der Feststoff abfiltriert, drei Mal mit EtOAc gewaschen und das Lösungsmittel der vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1 zu Et₂O) gereinigt. Das Produkt **287** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.3 g (19.5 mmol, 78%)

DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

GC: $R_t = 11.70$ min (CP-Sil-8, 80-10-130)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.82$ (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.40 - 1.50 (m, 2H, CH₂), 1.53 - 1.64 (m, 4H, CH₂), 2.45 - 2.60 (m, 4H, CH₂), 2.71 (dq, $J = 4.0, 7.0$ Hz, 1H, CH), 4.18 (br s, 1H, OH), 4.83 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 7.19 - 7.33 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 10.2$ (CH₃), 24.5 (CH₂), 26.6 (2C, CH₂), 51.8 (2C, CH₂), 64.6 (CH), 72.2 (CH), 126.0 (2C, CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 127.9 (2C, CH_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3132 (w), 3030 (w), 2983 (w), 2934 (s), 2826 (m), 2112 (vw), 1725 (vw), 1602 (vw), 1490 (w), 1443 (m), 1397 (vw), 1356 (m), 1323 (vw), 1300 (vw), 1270 (m), 1192 (m), 1163 (m), 1091 (s), 1045 (vs), 1026 (vs), 984 (s), 948 (w), 910 (vw), 879 (s), 821 (vw), 762 (vs), 743 (vs), 702 (vs), 665 (vw) cm^{-1} .

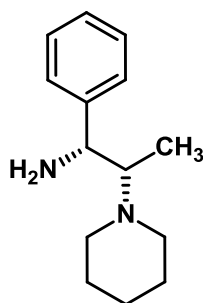
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 220 [$\text{M}+\text{H}^+$] (1), 113 (20), 112 (100), 56 (12).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 220 [M^++H] (72), 218 (18), 202 (34), 112 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹²

(1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)propan-1-amin (288)**288**

Es wurden 4.3 g (1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)propan-1-ol (**287**) (19.5 mmol, 1.0 eq.) in 58 mL THF gelöst und mit 8.2 mL Triethylamin (59.0 mmol, 3.0 eq.) versetzt. Bei 0 °C wurden 2.3 mL Mesylchlorid (29.0 mmol, 1.5 eq.) langsam hinzugegeben und anschließend 1 h unter weiterer Kühlung gerührt. Schließlich wurden nacheinander 5.5 mL Triethylamin (39.0 mmol, 2.0 eq.) und 8.0 mL wässrige Ammoniaklösung (25%ig) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die organische Phase wurde mit ges. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die wässrige Phase mehrmals mit Et₂O extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels

Säulenchromatographie an Kieselgel (Et₂O mit 5% NEt₃ zu Et₂O/MeOH 95:5 mit 5% NEt₃) gereinigt. Das Produkt **288** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.

Ausbeute: 3.2 g (14.4 mmol, 74%)

DC: R_f = 0.11 (Et₂O)

GC.: R_t = 7.53 min (CP-Sil-8, 120-10-130)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 0.61 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 1.33 - 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.54 - 1.76 (m, 4H, CH₂), 2.48 (br s, 2H, NH₂), 2.55 - 2.69 (m, 5H, CH₂, CH), 3.71 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CH), 7.17 - 7.32 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 8.6 (CH₃), 24.5 (CH₂), 26.8 (2C, CH₂), 49.6 (2C, CH₂), 58.5 (CH), 66.0 (CH), 127.1 (CH_{Ar}), 127.7 (2C, CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3374 (vw), 3061 (vw), 3026 (w), 2930 (vs), 2852 (s), 2793 (s), 2751 (m), 1600 (m), 1493 (w), 1449 (s), 1382 (m), 1305 (w), 1272 (vw), 1232 (vw), 1164 (vw), 1108 (w), 1032 (w), 947 (w), 849 (w), 863 (w), 800 (vw), 756 (s), 701 (s), 649 (vw) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

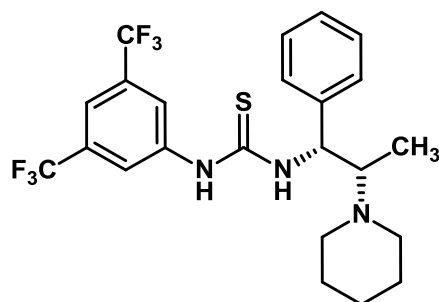
m/z (%) = 219 [M+H⁺] (0.1), 113 (21), 112 (100), 56 (15).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 219 [M⁺+H] (29), 217 (38), 203 (19), 202 (77), 113 (13), 112 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹²

1-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl]-3-[(1*R*,2*S*)-1-phenyl-2-(piperidin-1-yl)propyl]-thioharnstoff (217)



217

Es wurden 3.2 g (1*R*,2*S*)-1-Phenyl-2-(piperidin-1-yl)propan-1-amin (**288**) (14.4 mmol, 1.0 eq.) in 30 mL DCM gelöst und 2.6 mL 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-isothiocyanat (14.4 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1 zu Et₂O) gereinigt. Das Produkt **217** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.2 g (8.6 mmol, 60%)
DC: $R_f = 0.13$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)
Smp.: 67 °C
GC.: $R_t = 2.16$ min (CP-Sil-8, 80-10-130)
 $R_t = 7.51$ min

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.82$ (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.40 (m, 6H, CH₂), 2.25 (m, 2H, CH₂), 2.43 (m, 2H, CH₂), 2.82 (m, 1H, CH), 4.36 (m, 1H, CH), 7.32 - 7.46 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.63 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (s, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 8.7$ (CH₃), 24.2 (CH₂), 26.3 (2C, CH₂), 48.8 (2C, CH₂), 61.9 (CH), 65.0 (CH), 119.0 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 124.7 (2C, CF₃), 127.5 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.2 (2C, CH_{Ar}), 128.6 (2C, CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 139.7 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 181.0 (C=S) ppm.

^{19}F -NMR (282 MHz, CDCl_3):

$\delta = -63.5$ ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3266$ (vw), 2935 (w), 1473 (s), 1379 (vs), 1274 (vs), 1175 (s), 1129 (vs), 1034 (w), 1000 (vw), 949 (m), 887 (m), 848 (vw), 757 (w), 700 (s), 680 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 490 [$\text{M}+\text{H}^+$] (0.6), 113 (25), 112 (100), 86 (13), 57 (10).

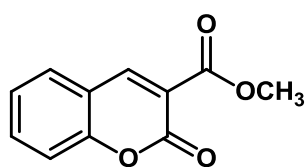
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 518 (10), 491 (14), 490 [M^++H] (61), 470 (31), 456 (14), 436 (21), 272 (10), 202 (36), 112 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹²

4.4.2 Synthese der 3-Methylesterchromanone und deren Cyclopropanierung

3-Methylesterchromanon (**158**)



158

Es wurden 5.0 g Salicylaldehyd (**188**) (40.9 mmol, 1.0 eq.) in 14 mL DMSO gelöst und mit 471 mg (S)-Prolin (**169**) (4.1 mmol, 10 mol%) und 10.8 g Malonsäuredimethylester (**168**) (81.9 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 2 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das

Rohprodukt wurde aus DCM/*n*-Pentan umkristallisiert und das Produkt **158** konnte als gelblicher Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 6.0 g (25.2 mmol, 62%)

DC: $R_f = 0.17$ (*n*-Pentan/Et₂O 3:1)

Smp.: 121 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.96$ (s, 3H, CH₃), 7.33 - 7.41 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.64 - 7.72 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.59 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 52.5$ (CH₃), 116.6 (CH_{Ar}), 117.7 (C_{Ar}), 117.7 (CCO₂CH₃), 124.7 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 148.9 (CH), 155.0 (C_{Ar}), 156.5 (CO₂R), 163.4 (CO₂CH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3060$ (w), 2961 (w), 2325 (w), 2115 (w), 1991 (w), 1740 (s), 1691 (s), 1609 (s), 1557 (s), 1444 (s), 1363 (m), 1306 (s), 1271 (m), 1242 (m), 1208 (m), 1154 (m), 1025 (m), 983 (m), 950 (w), 920 (m), 869 (w), 843 (m), 794 (s), 748 (vs), 707 (w) cm⁻¹.

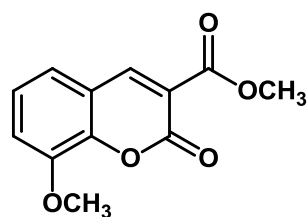
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 204 [M⁺] (65), 173 (100), 146 (51), 118 (9), 101 (16), 89 (39), 75 (6), 63 (33), 51 (8).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 205 [M⁺+H] (96), 173 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁴

8-Methoxy-3-methylesterchromanon (289)**289**

Es wurden 2 g 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (13.14 mmol, 1.0 eq.) in 4.5 mL DMSO gelöst und mit 151 mg (S)-Prolin (**169**) (1.31 mmol, 10 mol%) und 3.47 g Malonsäuredimethylester (**168**) (26.29 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 2 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **289** konnte mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als gelber Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.67 g (7.14 mmol, 54%)

DC: R_f = 0.08 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 137 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 3.95 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.98 (s, 3H, OCH₃), 7.17 - 7.21 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25 - 7.29 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.54 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 52.8 (CO₂CH₃), 56.2 (OCH₃), 115.7 (CH_{Ar}), 118.0 (C_{Ar}), 118.3 (CCO₂CH₃), 120.5 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 144.7 (C_{Ar}), 146.9 (C_{Ar}), 149.2 (CH), 155.9 (CO₂R), 163.6 (CO₂CH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3013 (vw), 2959 (w), 2084 (vw), 1697 (vs), 1607 (s), 1574 (s), 1471 (s), 1438 (s), 1364 (m), 1307 (m), 1283 (m), 1237 (s), 1203 (s), 1138 (m), 1103 (m), 983 (s), 942 (s), 792 (s), 736 (m), 707 (m) cm^{-1} .

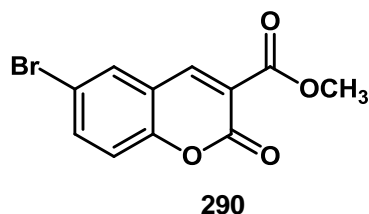
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 234 [M^+] (100), 203 (56), 191 (13), 176 (27), 163 (11), 146 (9), 119 (14), 89 (18), 76 (21), 65 (11), 59 (19), 50 (20).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 235 [$\text{M}^+\text{+H}$] (100), 203 (63).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁵

6-Brom-3-methylesterchromanon (290)

Es wurden 10.0 g 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd (49.8 mmol, 1.0 eq.) in 17 mL DMSO gelöst und mit 573 mg (S)-Prolin (**169**) (5.0 mmol, 10 mol%) und 13.2 g Malonsäuredimethylester (**168**) (99.5 mmol, 2.0 eq.) versetzt und 2 d bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc und Wasser versetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **290** konnte mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1) als braunes Öl erhalten werden.

Ausbeute: 3.9 g (12.24 mmol, 25%)

DC: R_f = 0.33 (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.96$ (s, 3H, CO_2CH_3), 7.24 - 7.29 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.71 - 7.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.47 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 53.1$ (CO_2CH_3), 117.4 (C_{Ar}), 118.6 (CH_{Ar}), 119.1 (CCO_2CH_3), 119.3 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 137.1 (CH_{Ar}), 147.6 (CH), 154.0 (C_{Ar}), 155.9 (CO_2R), 163.3 (CO_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3480$ (vw), 3051 (m), 2953 (w), 2090 (w), 1928 (w), 1745 (vs), 1694 (vs), 1611 (s), 1550 (m), 1470 (m), 1433 (m), 1356 (m), 1288 (s), 1233 (s), 1200 (s), 1129 (m), 1061 (m), 994 (m), 918 (w), 885 (w), 836 (m), 790 (s), 739 (m), 705 (m), 658 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

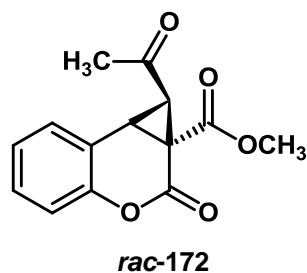
m/z (%) = 282 [M^+] (79), 251 (96), 224 (76), 196 (20), 167 (54), 119 (18), 100 (10), 88 (97), 68 (22), 59 (100), 50 (45).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 283 [$\text{M}^+\text{+H}$] (100), 251 (95).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁶

(1*S*,1*aR*,7*bS*)-Acetyl-2-cyclopropan-3-methylesterchromanon (**172**)



Es wurde 1.0 g des 3-Methylesterchromanons (**158**) (4.2 mmol, 1.0 eq.) in 8.5 mL DCM gelöst und mit 2.9 g K_2CO_3 (21.2 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Nach 15 Minuten

wurden 674 μL Chloraceton (**171**) (8.5 mmol, 2.0 eq.) zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Es wurde mit DCM über Celite abfiltriert und anschließend das Produkt **172** als weißer Feststoff durch Umkristallisieren aus *n*-Pentan/DCM erhalten.

Ausbeute: 510 mg (3.3 mmol, 77%)

DC: $R_f = 0.26$ (*n*-Pentan/Et₂O 3:1)

Smp.: 147 °C

dr: 78:22

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer:

$\delta = 2.42$ (s, 3H, COCH₃), 2.63 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH), 3.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 7.03 - 7.07 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.15 - 7.20 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.28 - 7.33 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.39 - 7.42 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer:

$\delta = 31.1$ (CH), 31.7 (COCH₃), 37.6 (CH), 40.4 (CCO₂CH₃), 53.4 (CO₂CH₃), 117.0 (CH_{Ar}), 118.4 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 149.6 (C_{Ar}), 161.0 (CO₂CH₃), 163.7 (CO₂R), 200.5 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3074$ (vw), 2956 (vw), 1737 (vs), 1708 (s), 1619 (w), 1589 (w), 1496 (m), 1463 (m), 1434 (m), 1407 (m), 1365 (m), 1298 (m), 1259 (s), 1178 (s), 1153 (m), 1116 (w), 1080 (s), 1034 (m), 1001 (m), 974 (m), 946 (m), 917 (m), 862 (w), 811 (w), 791 (w), 758 (s), 675 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 260 [M⁺] (23), 232 (11), 218 (15), 200 (100), 186 (65), 173 (12), 157 (31), 145 (18), 129 (42), 118 (17), 115 (25), 102 (46), 89 (17), 77 (19), 63 (16), 59 (21), 51 (16).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 261 [M⁺+H] (11), 229 (14), 219 (31), 185 (26), 57 (100).

HRMS (ESI): C₁₄H₁₁O₅ [M⁺+H]

berechnet: 261.0758

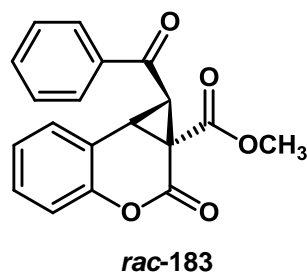
gefunden: 261.0752

Elementaranalyse: [C₁₄H₁₁O₅, 260.07 g/mol]

berechnet: C: 64.61% H: 4.65%

gefunden: C: 64.41% H: 4.63%

(1*S*,1*aR*,7*bS*)-Phenyl-acetyl-2-cyclopropan-3-methylesterchromanon (183)



Es wurde 1.0 g 3-Methylestercumarin (**158**) (4.2 mmol, 1.0 eq.), in 8.5 mL DCM gelöst und mit 2.9 g K₂CO₃ (21.2 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Nach 15 Minuten wurden 842 mg Bromacetophenon (**177**) (4.2 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit DCM über Celite abfiltriert und anschließend das Produkt **183** als weißer Feststoff durch Umkristallisieren aus *n*-Pentan/DCM erhalten.

Ausbeute: 470 mg (1.5 mmol, 35%)

DC: R_f = 0.24 (*n*-Pentan/Et₂O 3:1)

Smp.: 152 °C

dr: 69:31

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer:

δ = 3.44 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH), 3.84 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.19 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH), 7.00 - 7.05 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.09 - 7.13 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.22 - 7.29 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.40 - 7.46 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.89 - 7.94 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) Hauptdiastereomer:

$\delta = 33.7$ (CH), 33.8 (CCO_2CH_3), 34.8 (CH), 53.7 (CO_2CH_3), 113.6 (C_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 128.2 (2C, CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (2C, CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 133.7 (CH_{Ar}), 136.0 (C_{Ar}), 151.3 (C_{Ar}), 160.8 (CO_2CH_3), 167.7 (CO_2R), 190.9 (COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3069$ (w), 2952 (vw), 2114 (vw), 1756 (vs), 1663 (s), 1588 (m), 1494 (m), 1454 (m), 1370 (m), 1311 (m), 1286 (m), 1243 (s), 1198 (s), 1118 (w), 1052 (s), 989 (w), 972 (w), 917 (m), 887 (m), 796 (m), 758 (s), 725 (s), 682 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

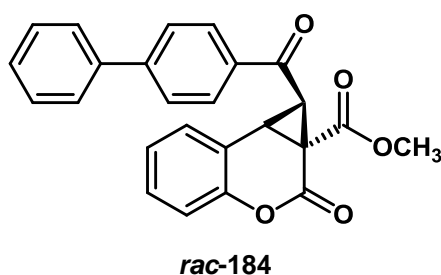
m/z (%) = 322 [M^+] (14), 294 (24), 262 (73), 235 (15), 207 (8), 191 (17), 189 (43), 178 (20), 165 (6), 130 (10), 105 (89), 102 (21), 89 (9), 77 (100), 63 (7), 59 (16), 51 (33).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 323 [$\text{M}^+\text{+H}$] (36), 291 (44), 263 (11), 247 (40), 205 (8), 105 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁷

(1*S*,1*aR*,7*bS*)-1-(1'-Biphenyl)-2-cyclopropan-3-methylesterchromanon (184**)**



Es wurde 1.0 g 3-Methylestercumarin (**158**) (4.2 mmol, 1.0 eq.), in 8.5 mL DCM gelöst und mit 2.9 g K_2CO_3 (21.2 mmol, 5.0 eq.) versetzt. Nach 15 Minuten wurden 1.2 g 2-Brom-4'-phenylacetophenon (4.2 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und 2 d bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit DCM über Celite abfiltriert und das Produkt **184** als weißer Feststoff durch Umkristallisieren aus *n*-Pentan/DCM erhalten.

Ausbeute: 614 mg (1.5 mmol, 36%)
DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Pentan/Et₂O 3:1)
Smp.: 196 °C
dr: 72:28

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer:

$\delta = 3.46$ (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH), 7.00 - 7.06 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.10 - 7.14 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.24 - 7.31 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.37 - 7.49 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.61 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.64 - 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.98 - 8.02 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) Hauptdiastereomer:

$\delta = 33.7$ (CH), 33.9 (CCO₂CH₃), 34.8 (CH), 53.7 (CO₂CH₃), 113.6 (C_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 127.1 (3C, CH_{Ar}), 127.2 (2C, CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.8 (3C, CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 134.7 (C_{Ar}), 139.3 (C_{Ar}), 146.4 (C_{Ar}), 151.4 (C_{Ar}), 160.8 (CO₂CH₃), 167.8 (CO₂R), 190.4 (COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3048$ (w), 2950 (w), 2232 (w), 2076 (w), 1932 (w), 1764 (vs), 1669 (m), 1598 (s), 1492 (m), 1452 (m), 1390 (m), 1361 (m), 1310 (m), 1239 (s), 1186 (m), 1156 (m), 1118 (m), 1051 (vs), 959 (m), 916 (w), 884 (w), 840 (m), 749 (s), 691 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 398 [M⁺] (17), 370 (18), 338 (40), 311 (20), 265 (8), 252 (8), 189 (30), 181 (72), 152 (100), 127 (10), 102 (19), 101 (6), 77 (10), 59 (19).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 399 [M⁺+H] (37), 367 (40), 323 (16), 205 (36), 197 (11), 181 (100), 173 (23), 152 (5), 109 (5), 61 (15).

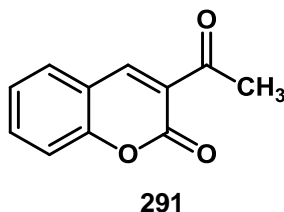
HRMS (ESI): C₂₅H₁₈O₅K [M⁺+K]

berechnet: 437.0786

gefunden: 437.0778

4.4.3 Synthese der 3-Acetylchromanone

3-Acetylchromanon (291)



Es wurden 2.0 g Salicylaldehyd (**188**) (16.4 mmol, 1.0 eq.) und 1.9 g Methylacetoacetat (**185**) (16.4 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt und mit katalytischen Mengen Piperidin (**186**) (5 Tropfen) versetzt. Nach 5 Minuten wurde der ausgefallene Feststoff mit konz. HCl versetzt, bis das Gemisch einen neutralen pH-Wert aufwies. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **291** wurde als orange farbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.9 g (10.33 mmol, 63%)

DC: $R_f = 0.23$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 104 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.52$ (s, 3H, COCH₃), 7.33 - 7.40 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.69 - 7.70 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.52 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

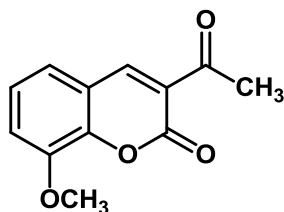
$\delta = 30.6$ (COCH₃), 116.7 (CH_{Ar}), 118.3 (C_{Ar}), 124.5 (CCOCH₃), 125.0 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 147.5 (CH), 155.3 (C_{Ar}), 159.2 (CO₂R), 195.5 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2076$ (vw), 1938 (vw), 1737 (s), 1675 (vs), 1607 (s), 1554 (s), 1451 (m), 1408 (m), 1358 (m), 1295 (m), 1263 (w), 1229 (m), 1207 (m), 1158 (m), 1108 (m), 1026 (w), 975 (s), 921 (w), 872 (w), 755 (vs) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV): m/z (%) = 188 [M^+] (55), 173 (100), 145 (14), 118 (12), 101 (13), 89 (20), 63 (12).**MS-Spektrum** (CI, Methan): m/z (%) = 189 [$M^+ + H$] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁸

3-Acetyl-8-methoxychromanon (292)**292**

Es wurden 2.0 g 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (13.2 mmol, 1.0 eq.) und 1.5 g Methylacetoacetat (**185**) (13.2 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt und mit katalytischen Mengen Piperidin (**186**) (5 Tropfen) versetzt. Nach 5 Minuten wurde der ausgefallene Feststoff mit konz. HCl versetzt, bis das Gemisch einen neutralen pH-Wert aufwies. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **292** wurde als orange farbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.6 g (11.7 mmol, 89%)

DC: $R_f = 0.17$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 115 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.73$ (s, 3H, COCH₃), 3.99 (s, 3H, OCH₃), 7.17 - 7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.47 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 30.6$ (COCH_3), 56.4 (OCH_3), 115.9 (CH_{Ar}), 118.8 (C_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 124.6 (CCOCH_3), 124.8 (CH_{Ar}), 145.0 (C_{Ar}), 147.0 (C_{Ar}), 147.7 (CH), 158.7 (CO_2R), 195.5 (COCH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2951$ (vw), 2170 (vw), 1873 (vw), 1717 (vs), 1687 (vs), 1598 (s), 1563 (s), 1470 (s), 1443 (s), 1408 (s), 1364 (s), 1275 (s), 1230 (s), 1191 (s), 1127 (m), 1090 (s), 1023 (m), 992 (w), 951 (s), 888 (m), 797 (s), 764 (s), 737 (s), 710 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

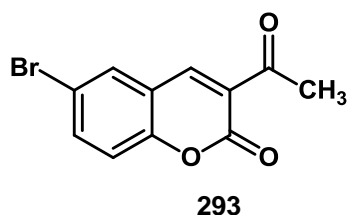
m/z (%) = 218 [M^+] (74), 203 (100), 175 (23), 133 (12), 119 (10), 105 (7), 89 (12), 76 (11), 63 (7), 50 (9).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 219 [M^+H] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁸

6-Brom-3-acetylchromanon (**293**)



Es wurden 2.0 g 2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd (10.0 mmol, 1.0 eq.) und 1.2 g Methylacetoacetat (**185**) (10.0 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt und mit katalytischen Mengen Piperidin (**186**) (5 Tropfen) versetzt. Nach 5 Minuten wurde der ausgefallene Feststoff mit konz. HCl versetzt, bis das Gemisch einen neutralen pH-Wert aufwies. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **293** wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.2 g (8.1 mmol, 81%)
DC: $R_f = 0.12$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)
Smp.: 146 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.76$ (s, 3H, COCH₃), 7.32 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.73 - 7.82 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.44 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 30.6$ (COCH₃), 117.5 (C_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 119.7 (CCOCH₃), 125.4 (C_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 137.1 (CH_{Ar}), 146.0 (CH), 154.1 (C_{Ar}), 157.9 (CO₂R), 195.0 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3069$ (w), 3044 (w), 2329 (w), 2082 (w), 1927 (m), 1784 (w), 1731 (vs), 1671 (vs), 1603 (s), 1544 (s), 1471 (m), 1408 (m), 1350 (s), 1280 (m), 1226 (s), 1201 (vs), 1137 (m), 1108 (w), 1066 (s), 971 (vs), 894 (m), 832 (s), 766 (s), 660 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

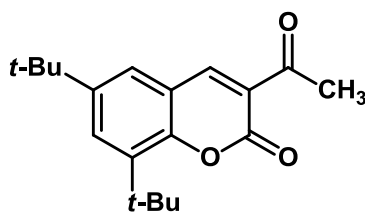
m/z (%) = 266 [M⁺] (70), 251 (100), 223 (12), 196 (14), 169 (17), 117 (10), 88 (26), 74 (5), 62 (20), 50 (9).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 267 [M⁺+H] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁸

3-Acetyl-6,8-di-*tert*-butylchromanon (294)



294

Es wurden 2.0 g 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd (8.5 mmol, 1.0 eq.) und 991 mg Methylacetoacetat (**185**) (8.5 mmol, 1.0 eq.) vorgelegt und mit katalytischen Mengen Piperidin (**186**) (5 Tropfen) versetzt. Nach 5 Minuten wurde der ausgefallene Feststoff mit konz. HCl versetzt, bis das Gemisch einen neutralen pH-Wert aufwies. Das Rohprodukt wurde abfiltriert und säulenchromatographische an Kieselgel mit *n*-Pentan/Et₂O 1:1 gereinigt. Das Produkt **294** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.6 g (5.3 mmol, 62%)

DC: $R_f = 0.11$ (*n*-Pentan/ Et₂O 1:1)

Smp.: 120 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.38$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.74 (s, 3H, COCH₃), 7.48 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.72 (s, 1H, CH_{Ar}), 8.53 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 29.8$ (3C, C(CH₃)₃), 30.6 (COCH₃), 31.3 (3C, C(CH₃)₃), 34.7 (C(CH₃)₃), 35.1 (C(CH₃)₃), 118.3 (C_{Ar}), 123.2 (CCOCH₃), 124.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 149.0 (CH), 152.3 (C_{Ar}), 159.2 (CO₂R), 195.6 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2962$ (m), 2872 (m), 2323 (vw), 1939 (vw), 1722 (vs), 1680 (s), 1610 (m), 1568 (s), 1471 (m), 1418 (vw), 1349 (vw), 1362 (s), 1206 (vs), 1114 (m), 1034 (m), 1010 (m), 979 (m), 959 (m), 890 (m), 772 (s), 709 (m), 676 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 300 [M⁺] (36), 285 (100), 267 (9), 57 (13).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 301 [M⁺+H] (100), 83 (14).

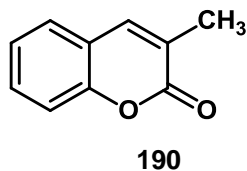
HRMS (ESI): C₁₉H₂₄O₃Na [M⁺+Na]

berechnet: 323.1618

gefunden: 323.1617

4.4.4 Synthese des 3-Carboxychromanons und dessen Katalyse

3-Methylchromanon (**190**)



Es wurden 20.9 mL Salicylaldehyd (**188**) (200.0 mmol, 1.0 eq.), 14.9 mL Essigsäure (200.0 mmol, 1.0 eq.), 27.7 mL Triethylamin (200.0 mmol, 1.0 eq.) und 51.0 mL Essigsäureanhydrid (**81**) (400.0 mmol, 2.0 eq.) 8 h auf 150 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde DCM zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde mit 10%iger NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Die Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **190** konnte mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 5:1) als leicht rosa farbener Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 12.8 g (80.1 mmol, 40%)

DC: R_f = 0.22 (*n*-Pentan/Et₂O 5:1)

Smp.: 93 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.22 (s, 3H, CH₃), 7.23 - 7.35 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.40 - 7.50 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.51 - 7.55 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 17.2 (CH₃), 116.4 (CH_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 125.8 (CCH₃), 127.0 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 139.2 (CH), 153.2 (C_{Ar}), 162.2 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3395 (vw), 2921 (vw), 2326 (vw), 2076 (vw), 1696 (vs), 1639 (m), 1603 (m), 1525 (w), 1488 (m), 1447 (m), 1371 (m), 1291 (m), 1254 (w), 1221 (m), 1188 (m), 1152 (w), 1121 (m), 1069 (m), 999 (m), 946 (m), 918 (m), 852 (m), 750 (s), 722 (m), 671 (m) cm⁻¹.

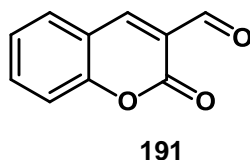
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 160 [M^+] (96), 131 (100), 103 (16), 85 (22), 83 (33), 77 (20), 63 (10), 57 (5), 51 (24).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 161 [$M^+ + H$] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.⁹⁹

3-Carboxychromanon (191)

Es wurden 10.8 g 3-Methylchromanon (**190**) (67.6 mmol, 1.0 eq.) und 15.0 g Selendioxid (135.2 mmol, 2.0 eq.) 3 h auf 170-180 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT und säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 5:1) wurde das Produkt **191** als gelber Feststoff erhalten. Es ebenfalls konnten 5.4 g des 3-Methylchromanons (**190**) (33.8 mmol, 50%) zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 3.5 g (20.3 mmol, 30%)

DC: $R_f = 0.4$ (*n*-Pentan/Et₂O 3:1)

Smp.: 125 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 7.36 - 7.43$ (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 - 7.73 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.44 (s, 1H, CH), 10.26 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 117.2$ (CH_{Ar}), 118.2 (C_{Ar}), 121.8 (CCHO), 125.4 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 135.1 (CH_{Ar}), 145.7 (CH), 155.5 (C_{Ar}), 160.1 (CO₂R), 187.8 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3426 (vw), 3378 (vw), 3040 (w), 2858 (m), 2324 (w), 2062 (m), 1871 (w), 1724 (vs), 1687 (vs), 1601 (s), 1554 (s), 1490 (m), 1444 (m), 1402 (vw), 1351 (m), 1290 (m), 1257 (m), 1211 (m), 1172 (s), 1019 (m), 971 (m), 891 (m), 756 (s), 694 (m) cm^{-1} .

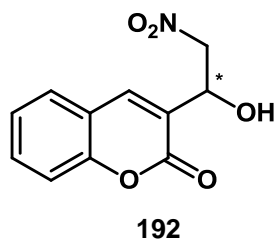
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 174 [M^+] (34), 146 (100), 118 (57), 90 (25), 89 (32), 63 (19) 51 (6).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 175 [$\text{M}^+\text{+H}$] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁰

3-(1-Hydroxy-2-nitroethyl)-chromanon (192)

Es wurden 87 mg 3-Carboxachromanons (**191**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL Toluol und 0.5 mL Acetonitril gelöst und 33 μL Nitromethan (0.55 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach 5 Minuten wurden 41 mg *Takemoto*-Katalysator (**56**) (0.1 mmol, 20 mol%) zugegeben und 1 d bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) konnte das Produkt **192** als gelber Feststoff erhalten werden. Das entsprechende Racemat *rac*-**192** wurde mit Triethylamin als Katalysator unter denselben Bedingungen durchgeführt.

Ausbeute: 73 mg (0.3 mmol, 62%)

DC: R_f = 0.18 (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1)

Smp.: 142 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +2.3$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

ee: 24%

HPLC: $R_t = 10.48$ min Hauptenantiomer
 $R_t = 14.71$ min Nebenenantiomer
(Daciel Chiralpak AS, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 7:3)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.62$ (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 4.60 (dd, $J = 8.2, 13.4$ Hz, 1H, CH_2), 4.93 (dd, $J = 3.2, 13.4$ Hz, 1H, CH_2), 5.44 (m, 1H, CH), 7.31 - 7.40 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.63 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.01 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 67.0$ (CHOH), 78.4 (CH_2), 116.7 (CH_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 134.0 (CHCCHOH), 140.9 (CH), 153.3 (C_{Ar}), 160.5 (CO_2R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3421$ (m), 3040 (vw), 1693 (vs), 1631 (w), 1607 (m), 1545 (s), 1457 (w), 1422 (w), 1378 (m), 1290 (w), 1179 (m), 1109 (w), 1050 (m), 954 (m), 925 (m), 907 (m), 873 (m), 787 (m), 753 (s), 676 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 235 [M^+] (17) 188 (81), 175 (91), 173 (100), 146 (43), 131 (27), 118 (53), 115 (45), 105 (22), 103 (41), 91 (50), 89 (76), 77 (34), 63 (54), 55 (13), 51 (28).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 236 [$\text{M}^+\text{+H}$] (7), 218 (8), 175 (100).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5$ [$\text{M}^+\text{+H}$]

berechnet: 236.0554

gefunden: 236.0555

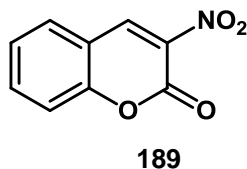
Elementaranalyse: [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_5$, 235.05 g/mol]

berechnet: C: 56.17% H: 3.86% N: 5.96%

gefunden: C: 56.46% H: 3.85% N: 5.76%

4.4.5 Synthese der 3-Nitrochromanone

3-Nitrochromanon (189)



Nach **AAV 1** wurden unter Argonatmosphäre bei 0 °C eine Lösung von 3.3 mL (31.1 mmol, 1.0 eq.) *o*-Hydroxybenzaldehyd (**188**) in 20 mL abs. THF zu einer Lösung von 6.7 mL TiCl₄ (98%, 62.3 mmol, 2.0 eq.) in 120 mL abs. DCM über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung von 3.7 mL 2-Nitroessigsäureethylester (**194**) (32.7 mmol, 1.05 eq.) in 20 mL abs. THF langsam zugetropft, 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend 13.5 mL *N*-Methylmorpholin (124.5 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Es wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und es wurde nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und aus DCM/*n*-Pentan umkristallisiert. Das Produkt konnte als brauner Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 4.2 g (21.8 mmol, 70%)

DC: R_f = 0.2 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 147 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.44 - 7.50 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.75 - 7.83 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.76 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 116.2 (C_{Ar}), 117.2 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 135.0 (CNO₂), 136.2 (CH_{Ar}), 142.4 (CH), 152.0 (C_{Ar}), 154.9 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3052 (w), 2107 (w), 1743 (vs), 1603 (s), 1558 (s), 1520 (vs), 1446 (s), 1372 (m), 1326 (vs), 1276 (s), 1248 (s), 1213 (s), 1160 (s), 1122 (s), 1069 (m), 999 (m), 920 (m), 868 (m), 772 (s), 741 (s) cm^{-1} .

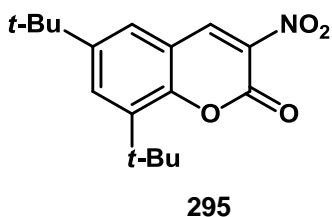
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 191 [M^+] (20), 145 (5), 133 (18), 105 (5), 89 (100), 77 (5), 63 (41), 50 (7).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 192 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (100), 175 (10), 162 (11), 89 (6).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰¹

6,8-Di-*tert*-butyl-3-nitrochromanon (295)

Es wurden 703 mg (3.0 mmol, 1.0 eq.) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyd in 30 mL Benzol mit 0.4 mL 2-Nitroessigsäureethylester (**194**) (3.6 mmol, 1.2 eq.) und 60 μL Piperidin (0.6 mmol, 0.2 eq.) versetzt und mittels Gebrauch eines Dean-Stark Wasserabscheiders 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Produkt abfiltriert, in 21 mL DMF gelöst und bei 0 °C kristallisiert. Der Rückstand wurde abfiltriert, mit 60 mL Eiswasser versetzt und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Produkt konnte als orange farbenes Öl gewonnen werden.

Ausbeute: 418 mg (1.4 mmol, 46%)

DC: R_f = 0.12 (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.38$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.52 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.75 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 29.7$ (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.2 (3C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 116.4 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.9 (CNO_2), 138.1 (C_{Ar}), 143.8 (CH), 148.6 (C_{Ar}), 152.0 (C_{Ar}), 155.0 (CO_2R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2955$ (vs), 2866 (s), 2324 (w), 1741 (vs), 1656 (s), 1566 (s), 1531 (s), 1456 (s), 1365 (s), 1243 (s), 1202 (m), 1139 (m), 1019 (m), 949 (m), 879 (m), 799 (m), 761 (m), 632 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 304 [M^+H] (20), 303 [M^+] (64), 288 (100), 244 (7), 199 (5), 171 (5), 128 (5), 115 (4), 91 (4), 57 (10).

MS-Spektrum (CI, Methan):

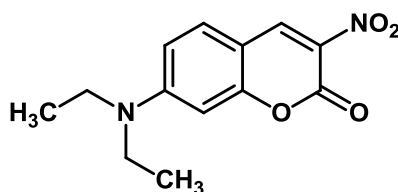
m/z (%) = 304 [M^+H] (100), 173 (15), 127 (7), 86 (8).

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_4$ [M^+]

berechnet: 303.1465

gefunden: 303.1467

7-(Diethylamino)-3-nitrochromanon (296)



296

Nach **AAV 1** wurden unter Argonatmosphäre bei 0 °C eine Lösung von 1.9 g (10.0 mmol, 1.0 eq.) 4-Diethylamino-2-hydroxybenzaldehyd in 6.6 mL abs. THF zu einer Lösung von 2.3 mL TiCl₄ (98%, 20.0 mmol, 2.0 eq.) in 40 mL abs. DCM über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.2 mL 2-Nitroessigsäureethylester (**194**) (10.5 mmol, 1.05 eq.) in 7 mL abs. THF langsam zugetropft, 2 h bei 0 °C gerührt und schließlich 4.8 mL *N*-Methylmorpholin (40.0 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Es wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und es wurde nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) konnte das Produkt **296** als oranger Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 220 mg (0.8 mmol, 8%)

DC: R_f = 0.34 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 205 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

δ = 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH₃), 3.52 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H, CH₂), 6.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.72 (dd, *J* = 2.5 Hz, 9.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.69 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃):

δ = 12.4 (2C, CH₃), 45.6 (2C, CH₂), 96.7 (CH_{Ar}), 106.2 (C_{Ar}), 111.3 (CH_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 143.4 (CH), 153.5 (CNO₂), 154.7 (C_{Ar}), 158.8 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 2982 (m), 2932 (m), 2085 (w), 1741 (vs), 1624 (s), 1588 (s), 1544 (m), 1505 (s), 1440 (m), 1323 (m), 1250 (m), 1188 (m), 1135 (m), 1076 (m), 970 (m), 870 (w), 822 (m), 795 (m), 709 (m), 683 (m) cm⁻¹.

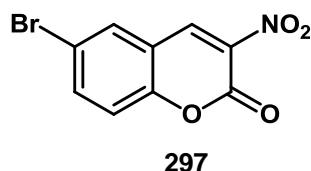
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 263 [$M^+ + H$] (8), 262 [M^+] (50), 247 (100), 173 (32), 160 (10), 144 (17), 130 (10), 116 (23), 89 (7), 77 (11), 63 (6), 57 (9).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 263 [$M^+ + H$] (100), 247 (6), 233 (27).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰²

6-Brom-3-nitrochromanon (297)

Nach **AAV 1** wurden unter Argonatmosphäre bei 0 °C eine Lösung von 2.0 g (10.0 mmol, 1.0 eq.) 3-Brom-2-hydroxybenzaldehyd in 6.6 mL abs. THF zu einer Lösung von 2.3 mL $TiCl_4$ (98%, 20.0 mmol, 2.0 eq.) in 40 mL abs. DCM über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Anschließend wurde bei 0 °C eine Lösung von 1.2 mL 2-Nitroessigsäureethylester (**194**) (10.5 mmol, 1.05 eq.) in 7 mL abs. THF langsam zugegeben, 2 h bei 0 °C gerührt und schließlich 4.8 mL *N*-Methylmorpholin (40.0 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Es wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und es wurde nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1) konnte das Produkt **297** als gelber Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 555 mg (2.1 mmol, 21%)

DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan/ Et_2O 3:1)

Smp.: 210 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 7.36$ (m, 1H, CH_{Ar}), 7.86 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.64 (s, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 117.7$ (C_{Ar}), 118.6 (C_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 138.8 (CH_{Ar}), 140.7 (CH), 138.3 (CNO_2), 153.7 (CO_2R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3056$ (w), 2338 (w), 1751 (vs), 1600 (s), 1550 (s), 1517 (s), 1447 (m), 1411 (m), 1321 (s), 1242 (m), 1205 (s), 1129 (s), 1068 (m), 996 (m), 960 (m), 924 (w), 881 (m), 824 (m), 799 (m), 770 (m), 731 (w), 697 (w), 659 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

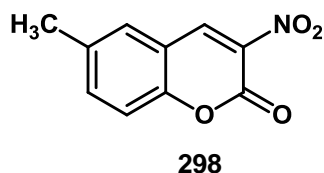
m/z (%) = 269 [M^+] (85), 225 (10), 211 (11), 167 (94), 117 (7), 88 (100), 74 (12), 62 (65), 50 (17).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 270 [$\text{M}^+\text{+H}$] (100), 242 (6).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰³

6-Methyl-3-nitrochromanon (298)



Nach **AAV 1** wurden unter Argonatmosphäre bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von 300 mg (2.2 mmol , 1.0 eq.) 3-Methyl-2-hydroxybenzaldehyd in 1.4 mL abs. THF zu einer Lösung von 0.5 mL TiCl_4 (98%, 4.4 mmol , 2.0 eq.) in 9 mL abs. DCM über einen Zeitraum von 30 Minuten getropft. Anschließend wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von 0.25 mL 2-Nitroessigsäureethylester (**194**) (2.31 mmol , 1.05 eq.) in 1.5 mL abs. THF langsam zugegeben, 2 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und schließlich 1.1 mL *N*-Methylmorpholin

(8.8 mmol, 4.0 eq.) zugetropft. Es wurde bei RT über Nacht gerührt, die Reaktion wurde mit Wasser abgebrochen und mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen und es wurde nochmals mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach umkristallisieren aus DCM/*n*-Pentan konnte das Produkt **298** als brauner Feststoff isoliert werden.

Ausbeute: 284 mg (1.4 mmol, 63%)

DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 141 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.48$ (s, 3H, CH₃), 7.35 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.59 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.73 (s, 1H, CH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 20.7$ (CH₃), 116.0 (C_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 134.7 (CNO₂), 136.2 (C_{Ar}), 137.6 (CH_{Ar}), 142.7 (CH), 152.3 (C_{Ar}), 153.1 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3053$ (w), 1734 (vs), 1616 (s), 1570 (s), 1523 (s), 1453 (m), 1363 (m), 1331 (s), 1261 (m), 1216 (m), 1172 (m), 1136 (m), 1029 (w), 979 (w), 896 (w), 817 (s), 770 (m), 741 (m), 681 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

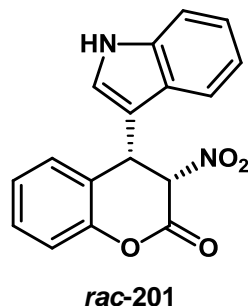
m/z (%) = 205 [M⁺] (54), 159 (5), 147 (15), 103 (100), 91 (7), 77 (85), 63 (13), 51 (27).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 206 [M⁺+H] (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

4.4.6 Friedel-Crafts-artige Reaktion der 3-Nitrochromanone

4-(1*H*-Indol-3-yl)-3-nitrochromanon (**201**)

Nach **AAV 2** wurden 2.0 g 3-Nitrocumarin (**198**) (10.5 mmol, 1.0 eq.) und 1.1 g *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (10.5 mmol, 1.0 eq.) in 21 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 1.2 g Indol (**200**) (10.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **201** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als orange farbenes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.0 g (9.8 mmol, 93%)

DC: R_f = 0.22 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.33 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHNO₂), 6.92 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.94 - 7.10 (m, 1H, 3H, CH_{Ar}), 7.12 - 7.22 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.24 - 7.36 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.35 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 39.1 (CHCHNO₂), 86.8 (CHNO₂), 108.2 (C_{Ar}), 112.6 (CH_{Ar}), 117.4 (CH_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 120.7 (CH_{Ar}), 121.5 (C_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 159.3 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3448 (s), 3060 (vw), 2969 (vw), 2082 (vw), 1936 (vw), 1770 (vs), 1611 (w), 1557 (vs), 1483 (m), 1453 (s), 1417 (m), 1368 (m), 1306 (s), 1255 (w), 1214 (s), 1170 (vs),

1100 (m), 1071 (m), 1013 (m), 979 (m), 896 (w), 872 (w), 849 (m), 761 (vs), 728 (vs), 662 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

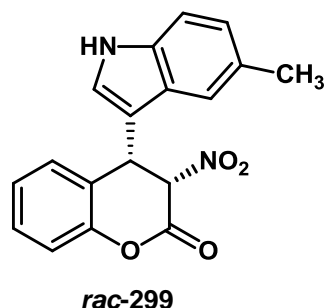
m/z (%) = 308 [M^+] (72), 262 (100), 234 (29), 217 (21), 206 (46), 204 (27), 191 (8), 178 (21), 165 (6), 151 (5), 132 (5), 116 (7), 108 (20), 102 (18), 88 (16), 63 (9), 51 (7).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 309 [$\text{M}^+\text{+H}$] (81), 292 (13), 262 (100), 222 (15), 192 (17), 162 (12), 147 (17), 118 (40).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

4-(5-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (299)



Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrocumarin (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl_3 gelöst und nach 10 Minuten mit 66 mg 5-Methylindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **299** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 142 mg (0.4 mmol, 88%)

DC: $R_f = 0.12$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.42 (s, 3H, CH₃), 5.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H, CHNO₂), 6.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.04 - 7.16 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.20 - 7.34 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.36 - 7.48 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.22 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 18.0 (CH₃), 39.0 (CHCHNO₂), 86.3 (CHNO₂), 103.0 (CH_{Ar}), 108.0 (C_{Ar}), 111.7 (CH_{Ar}), 117.2 (CH_{Ar}), 118.1 (CH_{Ar}), 121.1 (C_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 142.4 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 159.3 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3735 (w), 3673 (vw), 3647 (vw), 3616 (vw), 3565 (vw), 3450 (vs), 2921 (vs), 2852 (s), 1770 (vs), 1612 (m), 1564 (vs), 1483 (s), 1454 (vs), 1379 (s), 1307 (m), 1281 (m), 1252 (vw), 1216 (vs), 1172 (s), 1099 (s), 955 (w), 901 (vw), 844 (vw), 805 (m), 757 (vs), 664 (vw), 592 (m), 554 (vw), 520 (w), 486 (w) cm⁻¹.

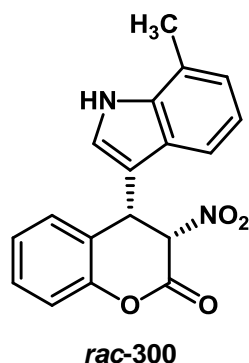
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 322 [M⁺] (100), 276 (92), 248 (15), 220 (16), 204 (12), 178 (5), 146 (6), 130 (10), 109 (14), 102 (10), 89 (7), 77 (5), 63 (4).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 323 [M⁺+H] (100), 305 (12), 276 (79), 236 (7), 192 (27), 132 (22).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

4-(7-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (300)

Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrocumarin (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 66 mg 7-Methylindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 137 mg (0.4 mmol, 85%)

DC: R_f = 0.12 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.49 (s, 3H, CH₃), 5.38 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.83 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, CHNO₂), 6.90 - 7.30 (m, 8H, CH_{Ar}), 8.21 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 16.8 (CH₃), 39.0 (CHCHNO₂), 86.4 (CHNO₂), 107.2 (C_{Ar}), 115.9 (CH_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}), 119.7 (CH_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 124.3 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 149.5 (C_{Ar}), 159.8 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3422 (s), 3063 (vw), 2927 (m), 2855 (w), 1757 (vs), 1609 (s), 1556 (vs), 1484 (w), 1450 (s), 1375 (m), 1346 (m), 1275 (m), 1217 (s), 1166 (vs), 1097 (w), 1064 (vw), 1027 (vw), 969 (w), 906 (w), 844 (m), 755 (vs) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 322 [M^+] (75), 276 (100), 248 (20), 234 (16), 220 (32), 204 (17), 189 (5), 178 (10), 146 (5), 130 (10), 115 (14), 109 (16), 102 (15), 89 (10), 77 (18), 63 (11).

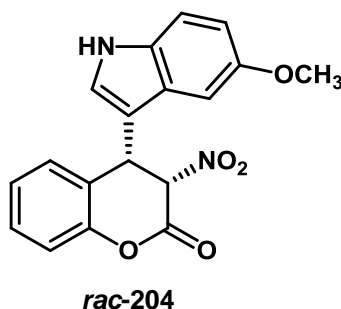
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 323 [$M^+ + H$] (100), 305 (12), 276 (76), 236 (12), 192 (27), 132 (18).

HRMS (ESI): $C_{18}H_{14}N_2O_4$ [M^+]

berechnet: 322.0948

gefunden: 322.0948

4-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (204)

Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrochromanon (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL $CHCl_3$ gelöst und nach 10 Minuten mit 74 mg 5-Methoxyindol (**202**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und 75% des Produkts **204** (127 mg, 0.4 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als dunkel rotes Öl erhalten.

Induziert wurde das Produkt 204 folgend erhalten. Zunächst wurden 84 mg des Katalysators **203** (10 mol%, 0.1 eq.) und 191 mg des 3-Nitrochromanons (**198**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) in 2.0 mL $CHCl_3$ vorgelegt. Nach 30 Minuten wurden 148 mg 5-Methoxyindol (**202**) (1.0 mmol, 1.0 eq.) zugegeben und 4 Tage bei RT gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) konnte das Produkt **204** als dunkel rotes Öl erhalten.

Ausbeute: 326 mg (1.0 mmol, 96%)

DC: $R_f = 0.15$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -12.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.77$ (s, 3H, OCH₃), 5.35 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.79 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CHNO₂), 6.74 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.89 - 6.98 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.09 - 7.16 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.20 - 7.32 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.36 - 7.41 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.18 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 38.9$ (CHCHNO₂), 55.9 (OCH₃), 86.2 (CHNO₂), 100.7 (CH_{Ar}), 108.2 (C_{Ar}), 112.8 (CH_{Ar}), 113.0 (CH_{Ar}), 117.2 (CH_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 154.6 (C_{Ar}), 159.2 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3423$ (m), 2928 (w), 2836 (vw), 1774 (vs), 1623 (w), 1563 (s), 1483 (s), 1453 (s), 1366 (m), 1303 (m), 1214 (vs), 1169 (s), 1104 (m), 1026 (m), 973 (w), 909 (m), 831 (m), 802 (m), 759 (s), 729 (s) cm⁻¹.

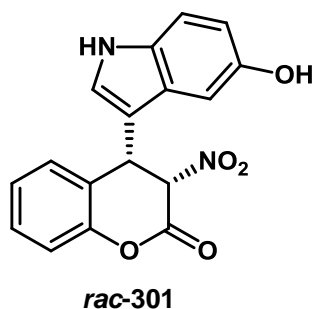
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 338 [M⁺] (100), 292 (97), 277 (16), 264 (24), 249 (15), 236 (36), 220 (23), 204 (26), 192 (14), 165 (15), 146 (16), 132 (12), 115 (10), 102 (26), 91 (17), 83 (13), 77 (11), 63 (11), 57 (15), 51 (12).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 339 [M⁺+H] (31), 292 (17), 192 (9), 176 (19), 162 (56), 148 (100).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

4-(5-Hydroxy-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (301)

Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrochromanon (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 67 mg 5-Hydroxyindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **301** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 88 mg (0.3 mmol, 54%)

DC: R_f = 0.07 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO):

δ = 2.82 (s, 1H, OH), 4.38 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CHCHNO₂), 4.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHNO₂), 6.01 - 6.09 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.20 - 6.29 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.36 - 6.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.50 - 6.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 9.72 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, DMSO):

δ = 34.9 (CHCHNO₂), 78.4 (CHNO₂), 102.4 (CH_{Ar}), 111.5 (C_{Ar}), 111.6 (CH_{Ar}), 111.6 (CH_{Ar}), 111.1 (CH_{Ar}), 118.8 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 150.1 (C_{Ar}), 154.4 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3270 (vs), 2942 (m), 2218 (w), 1774 (s), 1628 (w), 1560 (vs), 1530 (m), 1454 (m), 1420 (w), 1360 (m), 1277 (m), 1213 (s), 1181 (vs), 1104 (m), 1035 (s), 910 (m), 840 (m), 804 (w), 761 (m), 728 (s), 667 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 324 [M^+] (7), 278 (6), 191 (32), 133 (100), 104 (24), 89 (82), 77 (22), 63 (40), 51 (24).

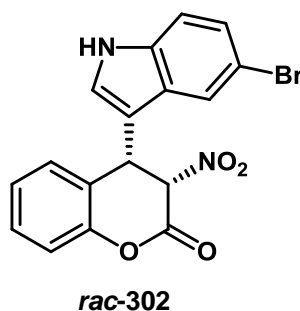
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 325 [$M^+ + H$] (2), 192 (94), 162 (56), 147 (10), 134 (100), 105 (31), 89 (7), 71 (48), 61 (14).

HRMS (ESI): $C_{17}H_{12}N_2O_5$ [M^+]

berechnet: 324.0741

gefunden: 324.0749

4-(5-Brom-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (302)

Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrochromanon (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL $CHCl_3$ gelöst und nach 10 Minuten mit 97 mg 5-Bromindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **302** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als dunkel rotes Öl erhalten.

Ausbeute: 87 mg (0.2 mmol, 45%)

DC: $R_f = 0.17$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 5.35 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, $CHCHNO_2$), 5.78 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $CHNO_2$), 7.03 - 7.08 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13 - 7.47 (m, 6H, CH_{Ar}), 8.41 (s, 1H, NH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 38.7$ (CHCHNO_2), 86.3 (CHNO_2), 108.2 (C_{Ar}), 113.6 (CH_{Ar}), 113.9 (C_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 159.1 (CO_2R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3455$ (s), 1887 (w), 1762 (vs), 1613 (w), 1561 (s), 1484 (m), 1418 (m), 1373 (m), 1307 (s), 1199 (vs), 1170 (vs), 1101 (s), 1074 (w), 980 (m), 941 (w), 883 (m), 844 (m), 808 (m), 750 (s), 719 (w), 675 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

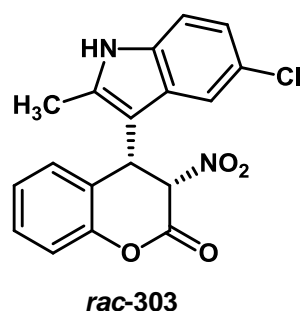
m/z (%) = 386 [M^+] (70), 339 (59), 311 (15), 298 (9), 284 (26), 261 (100), 233 (41), 217 (35), 204 (47), 176 (13), 130 (16), 116 (14), 109 (15), 102 (20), 89 (24), 63 (11).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 387 [$\text{M}^+\text{+H}$] (22), 342 (15), 192 (100), 145 (14), 117 (25).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

4-(5-Chlor-2-Methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (**303**)



Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrochromanon (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl_3 gelöst und nach 10 Minuten mit 83 mg 5-Chlor-2-methylindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **303** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 134 mg (0.4 mmol, 75%)

DC: $R_f = 0.10$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.34$ (s, 3H, CH₃), 5.32 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.91 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, CHNO₂), 6.82 - 6.92 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.02 - 7.10 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.18 - 7.26 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.34 - 7.46 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.36 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 11.7$ (CH₃), 37.5 (CHCHNO₂), 86.0 (CHNO₂), 102.2 (C_{Ar}), 112.4 (CH_{Ar}), 117.1 (CH_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 120.7 (C_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 125.6 (C_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.2 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 134.3 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 160.3 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3419$ (vs), 3021 (vw), 2922 (w), 2852 (vw), 1778 (vs), 1612 (m), 1569 (vs), 1458 (vs), 1375 (w), 1302 (s), 1216 (vs), 1174 (vs), 1101 (w), 1063 (w), 1011 (vw), 945 (vw), 868 (w), 835 (vw), 800 (s), 759 (vs), 694 (w), 668 (w), 599 (m), 534 (w), 487 (vw) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 356 [M⁺] (87), 310 (100), 282 (23), 275 (19), 254 (31), 247 (24), 231 (10), 218 (9), 204 (9), 191 (17), 180 (8), 165 (40), 133 (8), 115 (8), 109 (11), 102 (12), 89 (25), 77 (5), 63 (9).

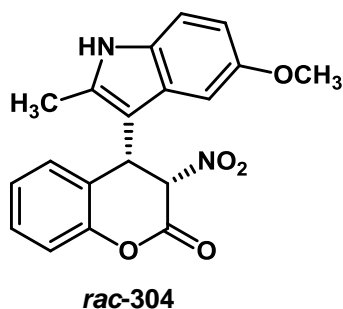
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 357 [M⁺+H] (20), 310 (7), 192 (100), 166 (51), 146 (6), 130 (7).

HRMS (ESI): C₁₈H₁₃N₂O₄Cl₁ [M⁺]

berechnet: 356.0555

gefunden: 356.0556

4-(5-Methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (304)

Nach **AAV 2** wurden 96 mg 3-Nitrochromanon (**198**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 81 mg 5-Chlor-2-methylindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **304** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 139 mg (0.4 mmol, 79%)

DC: R_f = 0.13 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 5.32 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.94 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, CHNO₂), 6.31 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.75 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.90 - 6.94 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.01 - 7.09 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.14 - 7.20 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.30 - 7.38 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.26 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 11.8 (CH₃), 37.7 (CHCHNO₂), 55.9 (OCH₃), 85.9 (CHNO₂), 101.7 (CH_{Ar}), 102.0 (C_{Ar}), 110.5 (CH_{Ar}), 111.9 (CH_{Ar}), 117.0 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 153.9 (C_{Ar}), 160.5 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3416 (vs), 3016 (m), 2923 (m), 2836 (w), 1779 (vs), 1569 (vs), 1483 (vs), 1456 (vs), 1378 (m), 1303 (s), 1277 (s), 1217 (vs), 1175 (vs), 1102 (s), 1030 (s), 974 (vw), 833 (s), 801 (m), 759 (vs), 667 (w), 621 (m), 545 (w), 476 (vw) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 352 [M^+] (23), 306 (24), 278 (7), 191 (30), 161 (97), 146 (48), 133 (18), 118 (48), 89 (100), 77 (11), 63 (43), 51 (12).

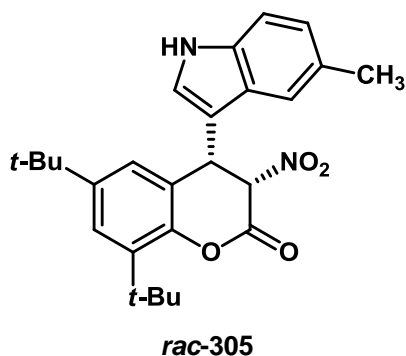
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 353 [$M^+ + H$] (9), 192 (100), 162 (77).

HRMS (ESI): $C_{19}H_{16}N_2O_5$ [M^+]

berechnet: 352.1054

gefunden: 352.1059

6,8-Di-*tert*-butyl-4-(5-methyl--1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (305)

Nach **AAV 2** wurden 151 mg 6,8-Di-*tert*-Butyl-3-nitrochromanon (**295**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL $CHCl_3$ gelöst und nach 10 Minuten mit 65 mg 5-Methylindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **305** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 74 mg (0.2 mmol, 34%)

DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ = 1.20 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.49 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 5.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, $CHCHNO_2$), 5.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $CHNO_2$), 6.81 (s, 1H, CH_{Ar}),

7.00 - 7.10 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.24 - 7.31 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.37 - 7.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.17 (s, 1H, NH) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

δ = 21.5 (CH_3), 30.0 ($C(CH_3)_3$), 31.3 ($C(CH_3)_3$), 34.7 ($C(CH_3)_3$), 35.1 ($C(CH_3)_3$), 39.8 ($CHCHNO_2$), 86.0 ($CHNO_2$), 108.9 (C_{Ar}), 111.5 (CH_{Ar}), 118.0 (CH_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 146.6 (C_{Ar}), 148.0 (C_{Ar}), 158.7 (CO_2R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3439 (vs), 2921 (s), 2854 (m), 2422 (vw), 1735 (m), 1618 (m), 1566 (m), 1450 (vs), 1384 (s), 1294 (w), 1253 (w), 1155 (m), 1109 (m), 1021 (m), 956 (vw), 876 (m), 793 (m), 703 (vw), 598 (vw) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 434 [M^+] (7), 389 (53), 372 (14), 342 (12), 327 (13), 189 (8), 274 (10), 149 (7), 131 (15), 112 (23), 97 (9), 91 (32), 84 (24), 69 (33), 57 (100).

MS-Spektrum (CI, Methan):

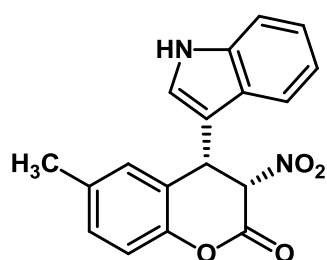
m/z (%) = 435 [$M^+ + H$] (79), 415 (32), 391 (74), 349 (17), 334 (31), 288 (7), 274 (9), 259 (22), 158 (46), 132 (33), 112 (34), 89 (10), 75 (11), 61 (100).

HRMS (ESI): $C_{26}H_{30}N_2O_4$ [M^+]

berechnet: 434.2200

gefunden: 434.2197

6-Methyl-4-(1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (306)



rac-306

Nach **AAV 2** wurden 102 mg 6-Methyl-3-nitrochromanon (**298**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 59 mg Indol (**200**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **306** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als dunkel rotes Öl erhalten.

Ausbeute: 92 mg (0.3 mmol, 57%)

DC: R_f = 0.13 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.19 (s, 3H, CH₃), 5.32 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.80 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, CHNO₂), 6.87 (s, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (s, 1H, CH_{Ar}), 7.06 - 7.48 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.52 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 20.7 (CH₃), 38.9 (CHCHNO₂), 86.5 (CHNO₂), 108.4 (C_{Ar}), 112.1 (CH_{Ar}), 116.8 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 120.3 (CH_{Ar}), 120.6 (C_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 124.7 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 147.7 (C_{Ar}), 159.5 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3415 (s), 3030 (w), 2924 (w), 2854 (vw), 1771 (vs), 1621 (m), 1567 (s), 1534 (m), 1490 (m), 1458 (m), 1423 (m), 1367 (m), 1333 (m), 1263 (m), 1203 (m), 1182 (m), 1104 (m), 1036 (w), 1013 (w), 820 (s), 755 (vs), 667 (w), 625 (w), 554 (vw) cm⁻¹.

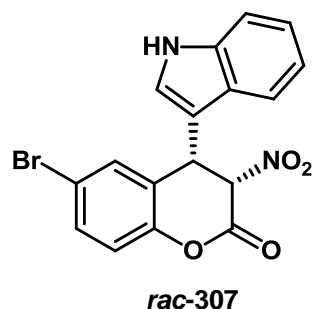
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 322 [M⁺] (100), 296 (8), 276 (97), 248 (31), 234 (18), 220 (44), 204 (21), 191 (6), 178 (9), 132 (6), 123 (7), 117 (32), 108 (15), 89 (13), 77 (12), 63 (6).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 323 [M⁺+H] (17), 206 (100), 174 (22), 118 (31).

Die analytischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁴

6-Brom-4-(1*H*-indol-3-yl)-3-nitrochromanon (307)

Nach **AAV 2** wurden 135 mg 6-Brom-3-nitrochromanon (**297**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 52 mg *N,N*-Dimethylthioharnstoff (**199**) (0.5 mmol, 1.0 eq.) in 1.0 mL CHCl₃ gelöst und nach 10 Minuten mit 59 mg 6-Bromindol (0.5 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Es wurde 1 d bei RT gerührt und das Produkt **307** nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 38 mg (0.1 mmol, 20%)

DC: R_f = 0.10 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 5.36 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCHNO₂), 5.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHNO₂), 6.96 - 7.00 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.08 - 7.54 (m, 7H, CH_{Ar}), 8.38 (s, 1H, NH) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 38.7 (CHCHNO₂), 65.9 (C_{Ar}), 85.8 (CHNO₂), 107.7 (C_{Ar}), 112.2 (CH_{Ar}), 118.3 (CH_{Ar}), 118.7 (C_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 120.8 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 124.4 (C_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 148.9 (C_{Ar}), 158.5 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3432 (vs), 2922 (w), 2852 (w), 2359 (w), 1780 (vs), 1620 (vw), 1565 (s), 1473 (s), 1419 (m), 1368 (m), 1338 (w), 1301 (m), 1265 (m), 1221 (m), 1167 (m), 1112 (m), 1012 (w), 972 (m), 906 (m), 855 (w), 820 (m), 753 (vs), 667 (m), 602 (m), 499 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 386 [M^+] (95), 360 (21), 340 (90), 312 (35), 298 (43), 284 (10), 269 (44), 261 (20), 233 (74), 217 (17), 204 (37), 167 (30), 132 (10), 117 (100), 102 (21), 88 (37), 63 (24).

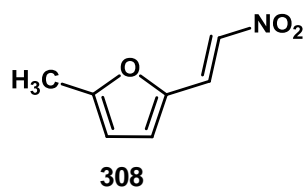
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 387 [$M^+ + H$] (12), 270 (67), 174 (60), 118 (100).

HRMS (ESI): $C_{17}H_{11}N_2O_4Br$ [M^+]

berechnet: 387.9876

gefunden: 387.9867

4.4.7 Synthese der Nitroalken-Derivate**2-Methyl-5-((E)-2-nitrovinyl)-furan (308)**

Zu 17 mL einer auf 0 °C gekühlten, wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung (20%-ig) wurden 1.77 mL (32.7 mmol, 1.0 eq.) Nitromethan (**59**) zugetropft und anschließend 3.1 mL (32.7 mmol, 1.0 eq.) 5-Methylfufural langsam zugegeben, sodass die Temperatur 5 °C nicht überschritt. Es wurde 10 Minuten gerührt, die Lösung wurde in 40 mL einer 0 °C kalten, halbkonzentrierten HCl gegossen und der Feststoff abfiltriert. Der Rückstand wurde mit kaltem Wasser gewaschen und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt **308** konnte als brauner, nadelförmiger Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.73 g (11.3 mmol, 35%)

Smp.: 80 °C

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

δ = 2.39 (s, 3H, CH_3), 6.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHCHNO_2), 7.71 (d, J = 13.0 Hz, 1H, CHNO_2) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

δ = 14.1 (CH_3), 110.3 (CH_{Ar}), 122.2 (CH_{Ar}), 125.5 (CHNO_2), 133.4 (CHCHNO_2), 145.3 (C_{Ar}), 158.3 (C_{Ar}) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

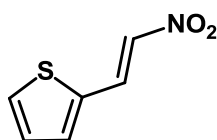
$\tilde{\nu}$ = 3114 (m), 3050 (m), 2882 (vw), 2793 (vw), 2638 (vw), 2296 (w), 2068 (w), 1993 (vw), 1930 (vw), 1766 (w), 1684 (vw), 1630 (s), 1571 (m), 1521 (m), 1481 (s), 1370 (m), 1323 (s), 1257 (m), 1178 (m), 1063 (w), 1025 (s), 969 (s), 936 (m), 889 (w), 853 (vw), 793 (vs), 705 (m), 662 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 153 [M^+] (89), 138 (20), 110 (52), 105 (25), 97 (100), 82 (27), 77 (83), 69 (35), 63 (30), 53 (51), 51 (46).

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹⁰⁵

(*E*)-2-(2-nitrovinyl-thiophen (309)



309

Zu 9 mL einer auf 0 °C gekühlten, wässrigen Kaliumhydroxid-Lösung (20%-ig) wurden 970 μL (21.0 mmol, 1.0 eq.) Nitromethan (**59**) zugetropft und anschließend 2.0 mL (21.0 mmol, 1.0 eq.) Thiophen-2-carbaldehyd langsam zugegeben, sodass die Temperatur 5 °C nicht überschritt. Es wurde 10 Minuten gerührt, die Lösung wurde in 22 mL einer 0 °C kalten, halbkonzentrierten HCl gegossen und der Feststoff abfiltriert. Der Rückstand wurde mit kaltem Wasser gewaschen und das Rohprodukt aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt **309** wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (7.8 mmol, 40%)

Smp.: 81 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.13 - 7.18 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44 - 7.48 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.48 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHCHNO₂), 7.55 - 7.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.15 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHNO₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 128.9 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 134.6 (CHCHNO₂), 135.4 (CHNO₂) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3092 (m), 2807 (vw), 2294 (w), 2091 (w), 1935 (w), 1829 (w), 1617 (s), 1519 (s), 1488 (s), 1417 (m), 1361 (m), 1313 (vs), 1230 (m), 1190 (m), 1080 (w), 1039 (m), 950 (s), 819 (s), 721 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

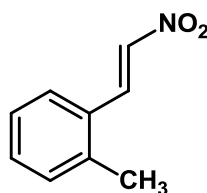
m/z (%) = 155 [M⁺] (24), 112 (39), 97 (18), 83 (100), 69 (32), 65 (33), 57 (24).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 156 [M⁺+H] (100), 113 (31).

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹⁰⁶

(*E*)-1-Methyl-2-(2-nitrovinyl)-benzol (310)



310

Es wurden 2.4 g (20.0 mmol, 1.0 eq.) 2-Methylbenzaldehyd, 5.4 mL (100.0 mmol, 5.0 eq.) Nitromethan (**59**) und 3.9 g (50.0 mmol, 2.5 eq.) Ammoniumacetat mit 20 mL

Essigsäure versehen und 3 h im Rückfluss gekocht. Nach Abkühlen auf RT wurden die Phase durch Zugabe von Wasser und DCM getrennt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **310** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 3.03 g (18.6 mmol, 93%)

Smp.: 106 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 7.13 - 7.26 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.31 - 7.37 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42 - 7.49 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.46 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CHCHNO₂), 8.21 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CHNO₂) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 19.8 (CH₃), 126.8 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 131.4 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 136.7 (CHCHNO₂), 137.6 (CHNO₂), 139.4 (C_{Ar}) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3475 (br), 3108 (w), 3061 (w), 2922 (m), 2853 (m), 2591 (w), 2300 (w), 1930 (w), 1695 (m), 1630 (m), 1600 (m), 1514 (vs), 1339 (s), 1294 (m), 1255 (m), 1219 (m), 1109 (w), 1040 (w), 964 (s), 840 (m), 762 (s), 725 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 163 [M⁺] (92), 115 (100), 105 (26), 91 (39), 79 (26), 77 (14), 65 (23), 63 (16), 51 (14).

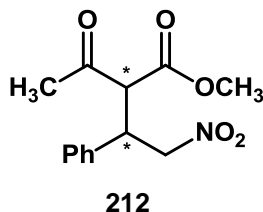
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 164 [M⁺+H] (100), 146 (36), 134 (19), 115 (47), 105 (23), 91 (22), 63 (33).

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹⁰⁷

4.4.8 Synthese der Cyclohexane

2-Acetyl-4-nitro-3-phenylbutansäuremethylester (212)



Es wurden 61 mg (0.4 mmol, 1.0 eq.) (*E*)- β -Nitrostyrol (**23**) vorgelegt und in 0.4 mL Toluol gelöst. Es wurden 90 μ L (0.8 mmol, 2.0 eq.) Butan-3-onsäuremethylester (**186**) zugegeben und mit 20 mg (0.04 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** versetzt. Nach 24 h bei RT wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufarbeitung säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/EtOAc 4:1) gereinigt. Das Produkt **212** konnte als gelber Feststoff erhalten werden. Das racemische Produkt **212** wurde entsprechend mit Triethylamin (1.0 eq.) und Lithiumperchlorat (5 mol%) hergestellt.

Ausbeute: 70 mg (0.3 mmol, 65%)

DC: $R_f = 0.73$ (*n*-Pentan/EtOAc 1:1)

Smp.: 103 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +67.6$ ($c = 0.96$, CHCl₃)

ee: 97%

dr: 1:1

GC: $R_t = 9.00$ min (Sil-8, 120-10-300)

HPLC: $R_t = 15.35$ min Diastereomer 1

$R_t = 21.61$ min Enantiomer 1

$R_t = 20.46$ min Diastereomer 2

$R_t = 26.22$ min Enantiomer 1

(Chiralpak AD-H, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 95:5)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.05$ (*dia*-2, s, 3H, CH₃), 2.29 (*dia*-1, s, 3H, CH₃), 3.53 (*dia*-1, s, 3H, OCH₃), 3.78 (*dia*-2, s, 3H, OCH₃), 4.05 (*dia*-2, d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH), 4.14 (*dia*-1, d, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH), 4.18 - 4.27 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH), 4.75 (*dia*-1, d, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH₂),

4.82 - 4.89 (*dia*-2, m, 2H, CH₂), 7.20 – 7.24 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_{Ar}), 7.27 - 7.36 (*dia*-1, *dia*-2, m, 6H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 30.3 (*dia*-2, CH), 30.4 (*dia*-1, CH), 42.3 (*dia*-1, CH₃), 42.6 (*dia*-2, CH₃), 52.8 (*dia*-1, OCH₃), 53.0 (*dia*-2, OCH₃), 61.5 (*dia*-2, CH), 61.8 (*dia*-1, CH), 77.7 (*dia*-1, CH₂), 77.8 (*dia*-2, CH₂), 127.8 (*dia*-1, CH_{Ar}, 2C), 127.9 (*dia*-2, CH_{Ar}, 2C), 128.3 (*dia*-1, CH_{Ar}), 128.4 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.0 (*dia*-1, CH_{Ar}, 2C), 129.2 (*dia*-2, CH_{Ar}, 2C), 36.3 (*dia*-2, C_{Ar}), 136.4 (*dia*-1, C_{Ar}), 167.4 (*dia*-1, COOCH₃), 168.0 (*dia*-2, COOCH₃), 200.2 (*dia*-2, COCH₃), 201.1 (*dia*-1, COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3014 (vw), 2958 (vw), 2924 (vw), 1736 (vs), 1551 (vs), 1497 (m), 1427 (s), 1355 (s), 1289 (s), 1255 (vs), 1201 (s), 1176 (vs), 1145 (vs), 1102 (m), 980 (m), 953 (m), 898 (m), 768 (s), 702 (vs), 659 (w) cm⁻¹.

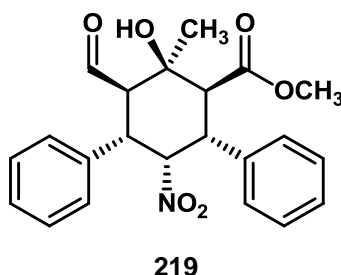
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 265 [M⁺] (3), 219 (2), 177 (67), 175 (100), 159 (53), 145 (85), 131 (39), 117 (40), 115 (77), 104 (63), 103 (48), 91 (75), 77 (44), 65 (19), 59 (20), 51 (23).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 266 [M⁺+H] (3), 219 (5), 177 (66), 175 (100), 159 (48), 145 (82), 131 (32), 117 (34), 115 (74), 104 (35), 91 (42), 77 (27), 65 (13), 59 (11), 51 (24).

Die analytischen Daten entsprechen denen der Literatur.¹⁰⁸

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-Formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4,6-diphenylcyclohexancarbonsäuremethylester (219)

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 215 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 139 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **219** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 275 mg (0.7 mmol, 70%)

DC: $R_f = 0.46$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1)

Smp.: 165 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +4.8$ ($c = 0.96$, CHCl₃)

ee: 96% (98% nach Umkristallisation)

GC: $R_t = 25.27$ min (Sil-8, 100-10-300)

HPLC: $R_t = 21.36$ min Hauptenantiomere

$R_t = 25.06$ min Nebenenantiomere

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 9:1)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.47$ (s, 3H, CH₃), 3.45 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.53 (dd, $J = 4.9, 13.1$ Hz, 1H, CHCHO), 3.66 (s, 1H, OH), 3.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.03 (dd, $J = 5.1, 13.3$ Hz, 1H, CHPhCHCO₂CH₃), 4.30 (dd, $J = 5.2, 13.1$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.05 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHNO₂), 7.15 - 7.29 (m, 10H, CH_{Ar}), 9.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.3$ (CH_3), 41.7 (CHPhCHCHO), 44.1 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_3$), 49.8 (CHCO_2CH_3), 52.1 (CO_2CH_3), 54.7 (CHCHO), 72.1 (CCH_3OH), 93.2 (CHNO_2), 127.8 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 174.5 (CO_2CH_3), 202.9 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3499$ (m), 2928 (w), 2170 (w), 1726 (vs), 1551 (vs), 1496 (m), 1452 (m), 1366 (s), 1253 (m), 1194 (m), 1158 (s), 1073 (m), 1031 (m), 1009 (m), 938 (m), 917 (m), 864 (w), 830 (w), 800 (m), 751 (m), 700 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 397 [M^+] (3), 368 (4), 351 (5), 336 (3), 321 (6), 305 (100), 273 (5), 245 (41), 229 (3), 205 (6), 167 (5), 133 (5), 131 (16), 115 (15), 103 (11), 101 (11), 91 (36), 77 (8), 59 (4).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 398 [$\text{M}^+\text{+H}$] (59), 380 (91), 352 (44), 333 (21), 320 (16), 305 (100), 235 (10).

HRMS (ESI): $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_6\text{Na}$ [M^+]

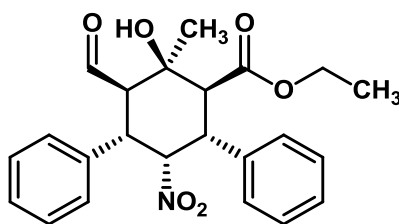
berechnet: 420.1423

gefunden: 420.1418

Elementaranalyse: [$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_6$, 397.15 g/mol]

berechnet: C: 66.49% H: 5.83% N: 3.52%

gefunden: C: 66.31% H: 5.35% N: 3.45%

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-Formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4,6-diphenyl-cyclohexancarbonsäureethylester (312)**312**

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 261 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Ethylacetoacetat versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 139 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/ Et_2O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/ EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **312** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 163 mg (0.4 mmol, 40%)

DC: $R_f = 0.47$ (*n*-Pentan/ EtOAc 2:1)

Smp.: 120 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +6.8$ ($c = 1.10$, CHCl_3)

ee: 92% (98% nach Umkristallisation)

HPLC: $R_t = 19.30$ min Hauptenantiomere

$R_t = 26.09$ min Nebenenantiomere

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.90$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.49 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dd, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 1H, CHCHO), 3.84 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.85 (s, 1H, OH), 3.94 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.02 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, $\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.31 (dd, $J = 4.5, 12.4$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.06 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO_2), 7.15 - 7.29 (m, 10H, CH_{Ar}), 9.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 13.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.2 (CH_3), 41.7 (CHPhCHCHO), 44.3 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 49.7 ($\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 54.7 (CHCHO), 61.3 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 72.0 (CCH_3OH), 93.2 (CHNO_2), 128.1 (2C, CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 128.7 (2C, CH_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 129.3 (2C, CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 174.1 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 202.9 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3515 (m), 2984 (w), 2827 (w), 2085 (vw), 1718 (vs), 1605 (w), 1549 (s), 1496 (m), 1452 (m), 1370 (m), 1331 (m), 1301 (vw), 1257 (m), 1182 (m), 1158 (m), 1093 (m), 1073 (m), 1027 (s), 962 (w), 925 (w), 861 (m), 792 (m), 750 (m), 699 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 412 [$\text{M}^+\text{+H}$] (3), 394 (2), 373 (4), 365 (5), 348 (3), 331 (7), 320 (26), 319 (100), 284 (16), 273 (5), 246 (9), 245 (43), 205 (5), 177 (4), 131 (12), 115 (10), 103 (8), 91 (15), 77 (5).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 412 [$\text{M}^+\text{+H}$] (26), 394 (25), 374 (100), 366 (13), 319 (14).

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_6\text{Na}$ [M^+]

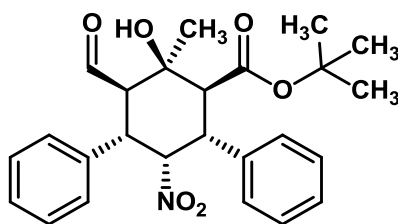
berechnet: 434.1580

gefunden: 434.1574

Elementaranalyse: [$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_6$, 411.17 g/mol]

berechnet: C: 67.14% H: 6.12% N: 3.40%

gefunden: C: 66.85% H: 6.04% N: 3.84%

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-Formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4,6-diphenyl-cyclohexancarbonsäure-*tert*-butylester (222)**222**

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 317 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) *tert*-Butylacetoacetat versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 139 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/ Et_2O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/ EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **222** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 300 mg (0.7 mmol, 68%)

DC: $R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/ EtOAc 2:1)

Smp.: 207 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +2.7$ ($c = 1.01$, CHCl_3)

ee: 91% (96% nach Umkristallisation)

HPLC: $R_t = 10.81$ min Hauptenantiomer

$R_t = 14.99$ min Nebenenantiomer

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 7:3)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.10$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (s, 3H, CH_3), 3.50 (dd, $J = 4.5, 12.4$ Hz, 1H, CHCHO), 3.69 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.95 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, $\text{CHPhCHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.15 (s, 1H, OH), 4.30 (dd, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.04 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO_2), 7.15 - 7.30 (m, 10H, CH_{Ar}), 9.51 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ = 27.1 (CH_3), 27.4 (3C, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.6 (CHPhHCHO), 44.6 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 49.8 ($\text{CHCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.8 (CHCHO), 72.1 (CCH_3OH), 82.9 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 93.1 (CHNO_2), 128.1 (2C, CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.3 (2C, CH_{Ar}), 135.0 (2C, C_{Ar}), 173.8 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 203.1 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3461 (m), 2979 (m), 2933 (m), 2203 (w), 2042 (w), 1887 (w), 1726 (vs), 1603 (vw), 1550 (vs), 1496 (m), 1454 (m), 1368 (s), 1349 (s), 1250 (m), 1148 (vs), 1071 (m), 1032 (w), 1004 (w), 957 (w), 910 (w), 836 (m), 747 (m), 699 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 440 [$\text{M}^+\text{+H}$] (3), 421 (7), 403 (6), 366 (8), 347 (11), 337 (4), 320 (5), 291 (72), 290 (74), 273 (6), 245 (34), 233 (7), 205 (7), 171 (5), 147 (5), 131 (10), 115 (12), 105 (12), 103 (10), 91 (25), 77 (5), 57 (100).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = [$\text{M}^+\text{-H}_2\text{O}$, $\text{O-}t\text{-Bu}$] 346 (7), 308 (16), 290 (6), 252 (100), 217 (30), 205 (8), 191 (9), 146 (11), 113 (22), 112 (15), 99 (10), 85 (11), 81 (13), 73 (20), 69 (25).

HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_6\text{Na}$ [M^+]

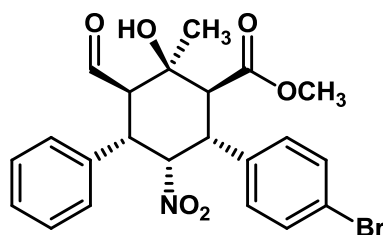
berechnet: 462.1887

gefunden: 462.1887

Elementaranalyse: [$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_6$, 439.20 g/mol]

berechnet: C: 68.32% H: 6.65% N: 3.19%

gefunden: C: 68.30% H: 6.86% N: 2.83%

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-6-*para*-Bromphenyl-3-formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4-phenyl-cyclohexan-carbonsäuremethylester (313)**313**

Nach **AAV 3** wurden 60 mg (0.26 mmol, 1.0 eq.) *p*-(*E*)-Bromnitrostyrol und 16 mg (0.03 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 57 μ L (0.52 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 36 μ L (0.29 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 21 μ L (0.26 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **313** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 27 mg (0.06 mmol, 22%)

DC: $R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.1$ ($c = 1.11$, CHCl₃)

ee: 96%

HPLC: $R_t = 21.65$ min Hauptenantiomer

$R_t = 24.98$ min Nebenenantiomer

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.47$ (s, 3H, CH₃), 1.58 (s, 1H, OH), 3.51 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.54 (dd, $J = 4.7, 12.4$ Hz, 1H, CHCHO), 3.84 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.00 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, CHArCHCO₂CH₃), 4.28 (dd, $J = 4.7, 12.4$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.00 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO₂), 7.07 - 7.09 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13 - 7.17 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.26 - 7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.42 - 7.44 (m, 2H, CH_{Ar}), 9.50 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 27.2 (CH₃), 41.6 (CHPhCHCHO), 43.6 (CHArCHCO₂CH₃), 49.7 (CHCO₂CH₃), 52.2 (CO₂CH₃), 54.5 (CHCHO), 72.0 (CCH₃OH), 92.9 (CHNO₂), 122.7 (C_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.5 (CH_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 174.2 (CO₂CH₃), 202.6 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3507 (m), 2927 (m), 2851 (w), 2735 (w), 2178 (w), 1985 (w), 1715 (vs), 1595 (w), 1549 (vs), 1491 (m), 1439 (m), 1354 (m), 1258 (m), 1199 (w), 1162 (m), 1075 (m), 1008 (m), 909 (s), 815 (m), 731 (s), 700 (vs), 671 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 475 [M⁺] (5), 460 (1), 431 (15), 429 (26), 401 (9), 399 (18), 385 (100), 383 (90), 371 (9), 369 (18), 355 (8), 353 (11), 339 (11), 337 (12), 325 (29), 323 (22), 319 (10), 271 (6), 258 (6), 244 (21), 229 (8), 204 (9), 192 (7), 171 (14), 169 (9), 145 (6), 131 (10), 128 (14), 115 (23), 105 (18), 91 (37), 77 (13), 65 (4), 59 (12).

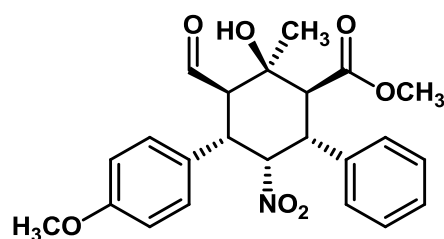
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 476 [M⁺+H] (33), 460 (38), 458 (23), 431 (44), 429 (39), 413 (17), 411 (9), 385 (46), 383 (35), 369 (16), 363 (10), 331 (10), 315 (9), 299 (8), 231 (12), 145 (11), 117 (29), 103 (8), 85 (11), 75 (12), 61 (100).

HRMS (ESI): C₂₂H₂₂N₁O₆BrNa [M⁺]

berechnet: 498.0523

gefunden: 498.0520

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3-Formyl-2-hydroxy-4-*para*-methoxyphenyl-2-methyl-5-nitro-6-phenylcyclohexancarbonsäuremethylester (314)

314

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 215 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 180 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) *p*-Methoxyzimtaldehyd und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **314** wurde als weißer Feststoff erhalten.

Ausbeute: 179 mg (0.4 mmol, 42%)

DC: $R_f = 0.49$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1)

Smp.: 215 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +3.8$ ($c = 0.48$, CHCl₃)

ee: 95% (97% nach Umkristallisation)

HPLC: $R_t = 14.54$ min Hauptenantiomer

$R_t = 18.06$ min Nebenenantiomer

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 7:3)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.46$ (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 1H, OH), 3.47 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.48 (dd, $J = 4.5, 12.9$ Hz, 1H, CHCHO), 3.74 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.00 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, CHPhCHCO₂CH₃), 4.25 (dd, $J = 4.5, 12.4$ Hz, 1H, CHArCHCHO), 5.01 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO₂), 6.79 - 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}),

7.05 - 7.10 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.17 - 7.21 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.25 - 7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 9.49 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.3$ (CH_3), 40.9 (CHArCHCHO), 44.2 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_3$), 49.8 (CHCO_2CH_3), 52.1 (CO_2CH_3), 54.9 (CHCHO), 55.2 (OCH_3), 72.1 (CCH_3OH), 93.4 (CHNO_2), 114.7 (CH_{Ar}), 127.0 (C_{Ar}), 127.8 (2C, CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 129.3 (2C, CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 159.5 (C_{Ar}), 174.6 (CO_2CH_3), 203.0 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3519$ (w), 2957 (w), 2828 (w), 2729 (vw), 2293 (vw), 1986 (vw), 1720 (vs), 1612 (m), 1552 (s), 1512 (s), 1437 (m), 1354 (m), 1308 (m), 1256 (s), 1165 (s), 1098 (m), 1030 (s), 937 (m), 913 (m), 867 (m), 815 (m), 768 (m), 745 (m), 701 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 427 [M^+] (100), 396 (3), 363 (4), 335 (67), 321 (5), 303 (6), 275 (25), 265 (12), 243 (4), 201 (12), 163 (10), 145 (8), 131 (13), 121 (22), 108 (15), 91 (21), 77 (9), 59 (7).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 428 [$\text{M}^+\text{+H}$] (100), 410 (91), 382 (20), 335 (23).

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_7\text{Na}$ [M^+]

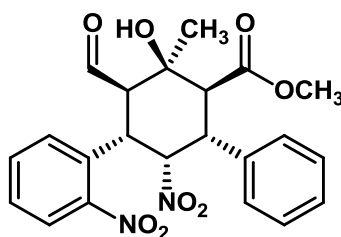
berechnet: 450.1523

gefunden: 450.1526

Elementaranalyse: [$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_1\text{O}_7$, 427.16 g/mol]

berechnet: C: 64.63% H: 5.90% N: 3.28%

gefunden: C: 64.93% H: 5.97% N: 2.82%

(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-Formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4-*ortho*-nitrophenyl-6-phenylcyclohexancarbonsäuremethylester (315)**315**

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 215 μL (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 195 μL (1.1 mmol, 1.1 eq.) *o*-Nitrozimtaldehyd und 82 μL (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/ Et_2O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/ EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **315** wurde als roter Feststoff erhalten.

Ausbeute: 193 mg (0.4 mmol, 44%)

DC: $R_f = 0.42$ (*n*-Pentan/ EtOAc 2:1)

Smp.: 200 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = -51.4$ ($c = 1.36$, CHCl_3)

ee: 94% (>99% nach Umkristallisation)

HPLC: $R_t = 15.83$ min Nebenantiomere

$R_t = 18.99$ min Hauptenantiomere

(Whelk Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.51$ (s, 3H, CH_3), 3.46 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.60 (dd, $J = 4.0, 12.4$ Hz, 1H, CHCHO), 3.74 (s, 1H, OH), 3.98 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CHCO_2CH_3), 4.08 (dd, $J = 3.7, 12.9$ Hz, 1H, $\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_3$), 4.93 (dd, $J = 4.2, 12.4$ Hz, 1H, CHArCHCHO), 5.45 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, CHNO_2), 7.17 - 7.19 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.24 - 7.30 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.36 - 7.42

(m, 1H, CH_{Ar}), 7.46 - 7.49 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.91 - 7.94 (m, 1H, CH_{Ar}), 9.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 27.3$ (CH_3), 36.2 ($CH_{Ar}CHCHO$), 42.3 ($CHPhCHCO_2CH_3$), 49.8 ($CHCO_2CH_3$), 52.2 (CO_2CH_3), 55.5 ($CHCHO$), 71.9 (CCH_3OH), 91.8 ($CHNO_2$), 125.6 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 130.4 (C_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 135.3 (C_{Ar}), 149.8 (C_{Ar}), 174.1 (CO_2CH_3), 201.7 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3663$ (w), 3506 (vs), 3063 (s), 3034 (s), 2956 (s), 2850 (s), 2739 (m), 2604 (w), 2363 (w), 1959 (m), 1888 (w), 1831 (w), 1734 (vs), 1608 (m), 1550 (s), 1441 (m), 1379 (m), 1271 (w), 1198 (w), 1161 (w), 1119 (w), 1073 (m), 1032 (m), 1006 (m), 940 (m), 915 (m), 892 (m), 857 (m), 828 (m), 791 (m), 737 (s), 704 (s), 628 (m), 578 (m), 543 (m), 502 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 443 [$M^+ + H$] (4), 427 (12), 396 (13), 378 (8), 350 (44), 332 (66), 317 (14), 300 (33), 290 (23), 272 (100), 256 (70), 244 (25), 230 (23), 216 (19), 204 (23), 178 (11), 175 (41), 159 (21), 145 (37), 131 (61), 115 (51), 103 (38), 91 (50), 77 (31), 59 (30).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 443 [$M^+ + H$] (100), 425 (34), 397 (31), 350 (12).

HRMS (ESI): $C_{22}H_{22}N_2O_8Na$ [M^+]

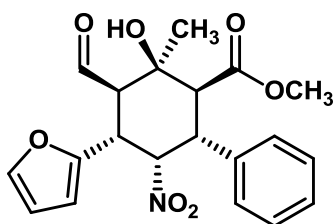
berechnet: 465.1268

gefunden: 465.1268

Elementaranalyse: [$C_{22}H_{22}N_2O_8$, 442.14 g/mol]

berechnet: C: 59.73% H: 5.01% N: 6.33%

gefunden: C: 59.44% H: 5.35% N: 6.17%

(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3-Formyl-4-(2'-furyl)-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-6-phenyl-cyclohexancarbonsäure-methylester (316)**316**

Nach **AAV 3** wurden 149 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**) und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 215 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 135 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) ((*E*)-3-(Furan-2-yl)-acrylaldehyd und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **316** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 178 mg (0.5 mmol, 46%)

DC: $R_f = 0.49$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1)

Smp.: 147 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +18.6$ ($c = 1.14$, CHCl₃)

ee: 93%

HPLC: $R_t = 13.92$ min Nebenenantiomer

$R_t = 19.70$ min Hauptenantiomer

(Daicelia Chiralpak M, *n*-Heptan/*iso*-Propanol 7:3)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.46$ (s, 3H, CH₃), 3.30 (dd, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 1H, CHCHO), 3.45 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.66 (s, 1H, OH), 3.85 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 3.99 (dd, $J = 4.2, 12.9$ Hz, 1H, CHPhCHCO₂CH₃), 4.43 (dd, $J = 4.5, 12.4$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.26 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO₂), 6.07 - 6.09 (m, 1H, CH_{furyl}), 6.23 - 6.25 (m, 1H, CH_{furyl}), 7.17 - 7.22 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.26 - 7.31 (m, 3H, CH_{Ar}, 1H, CH_{furyl}), 9.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 26.5$ (CH_3), 35.9 (CHArCHCHO), 43.4 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_3$), 49.6 (CHCO_2CH_3), 52.1 (CO_2CH_3), 54.2 (CHCHO), 71.8 (CCH_3OH), 90.5 (CHNO_2), 109.2 (CH_{furyl}), 110.6 (CH_{furyl}), 127.8 (2C , CHAr), 128.6 (CHAr), 129.0 (CHAr), 129.1 (CHAr), 135.4 (CAr), 143.0 (CH_{furyl}), 149.4 (C_{furyl}), 174.3 (CO_2CH_3), 202.3 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3509$ (m), 2958 (w), 2725 (w), 1966 (w), 1715 (vs), 1603 (w), 1554 (s), 1498 (m), 1437 (m), 1346 (m), 1262 (m), 1197 (m), 1153 (m), 1120 (m), 1069 (m), 1011 (m), 940 (m), 873 (m), 817 (m), 742 (s), 700 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 387 [M^+] (24), 356 (2), 341 (10), 323 (5), 295 (100), 280 (11), 263 (8), 235 (74), 225 (25), 219 (25), 192 (14), 165 (22), 161 (30), 152 (12), 141 (17), 131 (25), 115 (30), 103 (19), 91 (55), 77 (24), 65 (15), 55 (23).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 388 [$\text{M}^+\text{+H}$] (91), 370 (100), 342 (30), 295 (42), 266 (50), 234 (17), 219 (77), 177 (41), 150 (10), 117 (44).

HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_7\text{Na}$ [M^+]

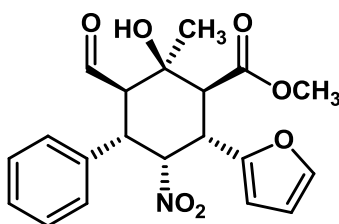
berechnet: 410.1210

gefunden: 410.1210

Elementaranalyse: [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_7$, 442.14 g/mol]

berechnet: C: 62.01% H: 5.46% N: 3.62%

gefunden: C: 62.18% H: 5.23% N: 3.21%

(1S,2R,3R,4S,5R,6S)-3-Formyl-6-(2'-furyl)-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4-phenyl-cyclohexancarbonsäure-methylester (317)**317**

Nach **AAV 3** wurden 139 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) (*E*)-2-(2-Nitrovinyl)-furan und 49 mg (0.1 mmol, 10 mol%) Katalysator **217** in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 215 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 139 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/Et₂O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **317** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 111 mg (0.3 mmol, 29%)

DC: $R_f = 0.48$ (*n*-Pentan/EtOAc 2:1)

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +9.9$ ($c = 1.43$, CHCl₃)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.45$ (s, 3H, CH₃), 3.47 (dd, $J = 4.5, 12.9$ Hz, 1H, CHCHO), 3.53 (s, 1H, OH), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.72 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, CHCO₂CH₃), 4.18 (dd, $J = 4.5, 13.1$ Hz, CHArCHCO₂CH₃), 4.25 (dd, $J = 4.5, 13.0$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.22 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO₂), 6.16 - 6.20 (m, 1H, CHFuryl), 6.23 - 6.26 (m, 1H, CHFuryl), 7.13 - 7.32 (m, 5H, CHAr, 1H, CHFuryl), 9.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 27.0$ (CH₃), 38.3 (CHArCHCO₂CH₃), 41.1 (CHPhCHCHO), 49.3 (CHCO₂CH₃), 52.4 (CO₂CH₃), 54.5 (CHCHO), 71.8 (CCH₃OH), 90.7 (CHNO₂), 108.2 (CHFuryl), 110.4 (CHFuryl), 128.2 (2C, CHAr), 128.6 (CHAr), 129.4 (2C, CHAr), 135.1 (CAr), 142.7 (CHFuryl), 149.6 (CFuryl), 174.4 (CO₂CH₃), 202.7 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3505 (m), 2830 (w), 2732 (w), 1723 (vs), 1604 (vw), 1554 (s), 1498 (m), 1437 (m), 1358 (s), 1265 (m), 1242 (m), 1201 (m), 1156 (m), 1072 (m), 1013 (m), 937 (m), 885 (w), 836 (w), 806 (m), 736 (s), 699 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 387 [M^+] (22), 362 (4), 341 (59), 323 (63), 309 (16), 295 (85), 281 (33), 263 (27), 261 (27), 255 (42), 235 (100), 223 (26), 219 (13), 195 (17), 183 (22), 165 (19), 153 (15), 131 (11), 128 (16), 121 (28), 115 (23), 105 (14), 91 (37), 81 (19), 77 (15), 65 (11), 59 (14), 55 (13).

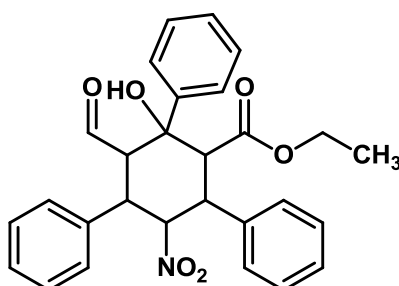
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 388 [$\text{M}^+\text{+H}$] (64), 370 (100), 342 (33), 338 (26), 323 (20), 310 (13), 303 (12), 295 (71).

HRMS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_7\text{Na}$ [M^+]

berechnet: 410.1210

gefunden: 410.1210

3-Formyl-2-hydroxy-5-nitro-2,4,6-triphenylcyclohexancarbonsäureethylester (318)**318**

Nach **AAV 3** wurden 300 mg (2.0 mmol, 1.0 eq.) Nitrostyrol (**23**), 11 mg (0.1 mmol, 5 mol%) LiClO_4 und 28 μL (10 mol%, 0.2 mmol) NEt_3 in 1.0 mL Toluol gelöst und mit 769 μL (4.0 mmol, 2.0 eq.) Ethylbenzoylacetat versetzt. Nach 1 d bei RT wurden

277 μL (2.2 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 164 μL (2.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/ Et_2O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/ EtOAc 3:1) gereinigt. Das Produkt **318** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 283 mg (0.6 mmol, 30%)

DC: $R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/ EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 0.43$ (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.30 (dd, $J = 3.2, 11.9$ Hz, 1H, CHCHO), 3.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.56 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 4.26 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H, $\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.53 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, $\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.95 (s, 1H, OH), 5.23 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H, CHNO_2), 7.12 - 7.53 (m, 15H, CH_{Ar}), 9.29 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 13.1$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 44.4 ($\text{CHPhCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 46.6 (CHPhCHCHO), 56.4 ($\text{CHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 60.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 61.7 (CHCHO), 75.6 (CPhOH), 94.8 (CHNO_2), 125.0 (CH_{Ar}), 128.1 (2C, CH_{Ar}), 128.2 (2C, CH_{Ar}), 128.4 (2C, CH_{Ar}), 128.6 (2C, CH_{Ar}), 128.7 (2C, CH_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 129.1 (2C, CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 172.4 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 199.2 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3456$ (m), 2983 (w), 2929 (w), 2323 (vw), 2079 (vw), 1984 (vw), 1894 (vw), 1814 (vw), 1721 (vs), 1598 (m), 1552 (m), 1495 (m), 1449 (m), 1372 (m), 1340 (m), 1266 (m), 1241 (m), 1181 (m), 1096 (m), 1022 (m), 911 (m), 852 (w), 809 (vw), 756 (m), 735 (m), 696 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 473 [M^+] (2), 427 (5), 380 (17), 307 (18), 235 (22), 205 (6), 193 (8), 131 (10), 115 (9), 105 (100), 91 (19), 77 (20).

MS-Spektrum (CI, Methan):

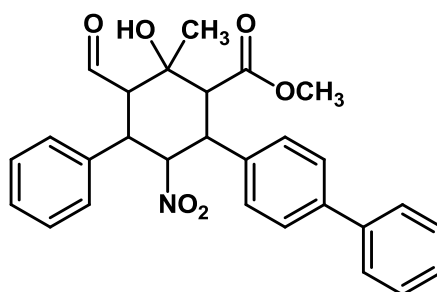
m/z (%) = 474 [$M^+ + H$] (72), 428 (20), 381 (77), 306 (15), 193 (100), 105 (33).

HRMS (ESI): $C_{28}H_{27}N_1O_6Na$ [M^+]

berechnet: 496.1731

gefunden: 496.1732

6-([1',1''-Biphenyl]-4'-yl)-3-formyl-2-hydroxy-2-methyl-5-nitro-4-phenylcyclohexancarbonsäuremethylester (319)



319

Nach **AAV 3** wurden 225 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) (*E*)-4-(2-Nitrovinyl)-1,1'-biphenyl, 6 mg (0.05 mmol, 5 mol%) $LiClO_4$ und 14 μ L (10 mol%, 0.1 mmol) NEt_3 in 0.5 mL Toluol gelöst und mit 215 μ L (2.0 mmol, 2.0 eq.) Methylacetoacetat (**186**) versetzt. Nach 1 d bei RT wurden 139 μ L (1.1 mmol, 1.1 eq.) Zimtaldehyd (**218**) und 82 μ L (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) zugegeben und nochmals 1 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wurde direkt mit zwei aufeinanderfolgenden Säulenchromatographien an Kieselgel (erst *n*-Pentan/ Et_2O 6:1 und anschließend *n*-Pentan/ $EtOAc$ 3:1) gereinigt. Das Produkt **319** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 105 mg (0.2 mmol, 22%)

DC: $R_f = 0.52$ (*n*-Pentan/ $EtOAc$ 2:1)

 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 1.49$ (s, 3H, CH_3), 3.48 (s, 3H, CH_3), 3.54 (dd, $J = 4.7, 12.4$ Hz, 1H, $CHCHO$), 3.66 (s, 1H, OH), 3.93 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, $CHCO_2CH_3$), 4.07 (dd, $J = 4.2, 12.8$ Hz

$\text{CHArCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, 4.34 (dd, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 1H, CHPhCHCHO), 5.09 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHNO_2), 7.15 - 7.56 (m, 14H, CHAr), 9.52 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 27.3$ (CH_3), 41.7 ($\text{CHArCHCO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 43.8 (CHPhCHCHO), 49.9 (CHCO_2CH_3), 52.5 (CO_2CH_3), 54.7 (CHCHO), 72.1 (CCH_3OH), 93.2 (CHNO_2), 127.0 (2C, CHAr), 127.1 (CHAr), 127.4 (CHAr), 127.6 (2C, CHAr), 128.1 (2C, CHAr), 128.3 (2C, CHAr), 128.6 (CHAr), 128.8 (2C, CHAr), 129.3 (CHAr), 134.49 (CAr), 135.25 (CAr), 140.08 (CAr), 141.18 (CAr), 174.49 (CO_2CH_3), 202.84 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3565$ (vw), 3031 (vw), 2730 (w), 2298 (vw), 2178 (w), 1990 (w), 1724 (vs), 1602 (w), 1549 (vs), 1489 (m), 1439 (m), 1346 (s), 1270 (m), 1231 (m), 1196 (w), 1161 (m), 1120 (w), 1070 (w), 1020 (m), 936 (w), 840 (m), 762 (s), 697 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 473 [M^+] (100), 427 (5), 381 (38), 349 (10), 335 (12), 321 (36), 309 (10), 320 (12), 171 (18), 167 (25), 131 (21), 115 (25), 103 (17), 91 (39), 77 (12), 60 (11).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 474 [$\text{M}^+\text{+H}$] (72), 456 (41), 428 (24), 381 (41), 367 (11), 311 (8), 133 (63), 117 (33), 85 (32), 75 (11), 61 (100).

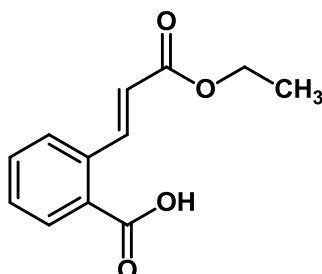
HRMS (ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_6\text{Na}$ [M^+]

berechnet: 496.1731

gefunden: 496.1736

4.4.9 Synthese des α,β -ungesättigten Esters und Katalyse zum Isochromanon

(*E*)-2-(3-Ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-benzoesäure (**246**)

**246**

Es wurden 5.0 g (36.5 mmol, 1.0 eq.) Anthranilsäure in 11.6 mL (91.2 mmol, 50%ig, 2.5 eq.) HBF_4 suspendiert und bei 0 °C wurde über 0.5 h eine Lösung aus 2.6 g (38.3 mmol, 1.05 eq.) Natriumnitrit in 13.9 mL Wasser zugetropft. Nach 1 h bei 0 °C wurden 2.2 mL Methanol, 4.8 g (47.4 mmol, 1.3 eq.) Acrylsäureethylester und 160 mg (730 μmol , 0.02 eq.) Palladiumacetat zugegeben. Nach Rühren für 1 h bei 60 °C wurde die Reaktion mit ges. NaHCO_3 -Lösung abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit konz. HCl angesäuert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ EtOAc 1:1) gereinigt. Das Produkt **246** wurde als brauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.85 g (22.0 mmol, 60%)

DC: $R_f = 0.52$ (Methanol)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.35$ (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2), 6.36 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH), 7.44 - 7.52 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.56 - 7.66 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.2$ (CH_3), 60.8 (CH_2), 121.8 (CH), 128.0 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 137.8 (C_{Ar}), 144.0 (CH), 166.3 (COOC_2H_5), 172.0 (COOH) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 2987$ (m), 2534 (w), 2092 (vw), 1768 (m), 1704 (vs), 1632 (s), 1594 (s), 1569 (m), 1479 (m), 1401 (m), 1366 (m), 1302 (s), 1254 (s), 1179 (vs), 1111 (m), 1080 (w), 1032 (m), 978 (s), 928 (s), 884 (m), 866 (m), 844 (m), 803 (m), 764 (s), 740 (m), 720 (m), 683 (w), 657 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

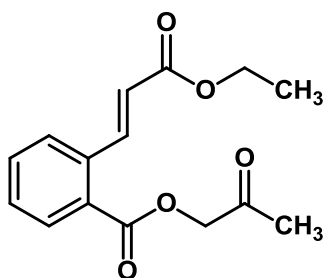
m/z (%) = 220 [M^+] (7), 175 (15), 147 (100), 131 (11), 103 (11), 91 (10).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 249 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (24), 221 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (58), 205 (13), 203 (41), 175 (100), 147 (16).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹⁰⁹

(E)-2-Oxopropyl-2-(3-ethoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl)-benzoesäureester (247)



247

Zu einer Lösung von 1.0 g (4.5 mmol, 1.0 eq.) der Säure xx in 10 mL Aceton wurden 370 μL (4.5 mmol, 1.0 eq.) Chloraceton und 630 μL (4.5 mmol, 1.0 eq.) Triethylamin zugegeben und 0.5 h zum Rückfluss erhitzt. Die Phasen wurde nach Zugabe von Wasser und DCM getrennt, die organische Phase wurde dreimal mit Wasser

gewaschen und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **247** wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 410 mg (1.5 mmol, 33%)

DC: $R_f = 0.42$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

GC: $R_t = 11.76$ min (Sil-8, 120-10-300)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 1.33$ (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 2.24 (s, 3H, CH_3), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2), 4.92 (s, 2H, CH_2), 6.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH), 7.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.53 - 7.65 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.05 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.45 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 14.2$ ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 26.2 (COCH_3), 60.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 68.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 121.4 (CH), 128.0 (CH_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 143.4 (CH), 165.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{COCH}_3$), 166.5 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 201.1 (COCH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3466$ (br), 2921 (m), 2852 (m), 2383 (vw), 2281 (vw), 1718 (s), 1636 (m), 1572 (w), 1476 (m), 1423 (m), 1377 (m), 1266 (s), 1180 (s), 1130 (s), 1084 (m), 1036 (m), 978 (m), 875 (w), 766 (m), 722 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 276 [M^+] (10), 231 (11), 203 (100), 175 (21), 157 (14), 147 (23), 131 (54), 102 (20).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 305 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (34), 277 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (31), 231 (100), 203 (74).

HRMS (ESI): C₁₅H₁₆O₅Na [M⁺]

berechnet: 299.0890

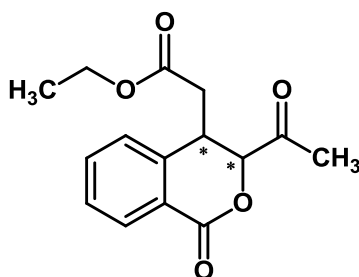
gefunden: 299.0890

Elementaranalyse: [C₁₅H₁₆O₅, 276.10 g/mol]

berechnet: C: 65.21% H: 5.84%

gefunden: C: 64.93% H: 6.21%

Ethyl-2-(3-Acetylisochroman-1-on-4-yl)-acetat (248)



248

Es wurden 276 mg (1.0 mmol, 1.0 eq.) des Esters **247** in 1 mL Toluol gelöst und mit 82 µL (1.0 mmol, 1.0 eq.) Pyrrolidin (**311**) versetzt. Nach drei Tagen bei RT wurde das Reaktionsgemisch direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt, wodurch das Produkt **248** als farbloses Öl erhalten wurde.

Ausbeute: 261 mg (1.0 mmol, 95%)

DC: R_f = 0.16 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

dr: 1:3 (*dia*-1:*dia*-2)

GC: R_t = 10.99 min (CP-Sil-8, 120-10-300), Hauptdiastereomer

R_t = 11.04 min (CP-Sil-8, 120-10-300), Nebendiastereomer

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.17 (*dia*-1, t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (*dia*-2, t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.22 (*dia*-2, s, 3H, CH₃), 2.46 (*dia*-1, s, 3H, CH₃), 2.59 - 2.71 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH₂), 2.89 (*dia*-2, d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂), 2.95 (*dia*-1, d, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH₂), 3.87 - 3.97

(*dia-1*, *dia-2*, m, 2H, CH), 4.07 (*dia-1*, q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.20 (*dia-2*, q, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 4.96 (*dia-1*, d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.16 (*dia-2*, d, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH), 7.25 - 7.30 (*dia-1*, *dia-2*, m, 2H, CH_{Ar}), 7.39 - 7.50 (*dia-1*, *dia-2*, m, 2H, CH_{Ar}), 7.52 - 7.62 (*dia-1*, *dia-2*, m, 2H, CH_{Ar}), 8.08 - 8.12 (*dia-1*, *dia-2*, m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 14.0$ (*dia-2*, CH₃), 14.2 (*dia-1*, CH₃), 26.4 (*dia-1*, CH₃), 28.1 (*dia-2*, CH₃), 35.0 (*dia-2*, CH), 35.2 (*dia-1*, CH), 38.6 (*dia-1*, *dia-2*, CH₂), 61.0 (*dia-2*, CH₂), 61.2 (*dia-1*, CH₂), 83.6 (*dia-2*, CH), 84.1 (*dia-1*, CH), 124.0 (*dia-2*, C_{Ar}), 124.2 (*dia-1*, C_{Ar}), 127.5 (*dia-1*, CH_{Ar}), 127.9 (*dia-2*, CH_{Ar}), 128.7 (*dia-2*, CH_{Ar}), 128.7 (*dia-1*, CH_{Ar}), 130.3 (*dia-1*, CH_{Ar}), 130.7 (*dia-2*, CH_{Ar}), 134.4 (*dia-1*, CH_{Ar}), 134.5 (*dia-2*, CH_{Ar}), 138.6 (*dia-1*, C_{Ar}), 141.5 (*dia-2*, C_{Ar}), 163.1 (*dia-1*, COOCH), 163.9 (*dia-2*, COOCH), 170.5 (*dia-2*, COOC₂H₅), 170.9 (*dia-1*, COOC₂H₅), 203.6 (*dia-1*, COCH₃), 204.8 (*dia-2*, COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3442$ (vw), 2982 (w), 2255 (vw), 1734 (vs), 1605 (m), 1459 (m), 1418 (m), 1375 (m), 1291 (m), 1238 (m), 1176 (m), 1113 (m), 1054 (w), 1028 (m), 699 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 276 [M⁺] (6), 233 (55), 205 (13), 187 (33), 159 (100), 147 (44), 131 (56), 118 (15), 103 (45), 91 (10), 77 (32).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 305 [M⁺+C₂H₅] (15), 277 [M⁺+H] (100), 259 (26), 231 (46), 217 (15).

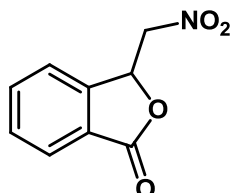
HRMS (ESI): C₁₅H₁₆O₅Na [M⁺]

berechnet: 299.0891

gefunden: 299.0890

4.4.10 Versuche zur Synthese des Nitroalkens

3-(Nitromethyl)-isobenzofuran-1-on (232)



232

Es wurden 10.0 g 2-Formylbenzoesäure (66.7 mmol, 1.0 eq.) in 43 mL Methanol gelöst und mit 3.5 mL Nitromethan (66.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Bei 0 °C wurde langsam eine 20%ige, wässrige KOH-Lösung zugetropft und anschließend 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 0 °C in 34 mL halbkonzentrierter HCl-Lösung gegeben und der Rückstand abfiltriert. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert und das Produkt konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 12.8 g (66.6 mmol, quant.)

Smp.: 122 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 4.71 (dd, J = 7.9, 14.1 Hz, 1H, CH₂), 4.873 (dd, J = 4.2, 14.1 Hz, 1H, CH₂), 6.18 (dd, J = 4.0, 7.7 Hz, 1H, CH), 7.52 - 7.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.64 - 7.70 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.74 - 7.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.96 - 8.03 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 75.8 (CH), 76.8 (CH₂), 122.1 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 134.9 (CH_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 168.7 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3483 (vw), 3031 (w), 2971 (vw), 2655 (vw), 2301 (vw), 2244 (w), 2095 (w), 2037 (vw), 1982 (vw), 1901 (w), 1749 (vs), 1599 (m), 1549 (s), 1466 (m), 1415 (m), 1379 (m), 1350 (m), 1317 (w), 1271 (m), 1209 (m), 1158 (m), 1089 (m), 1063 (s), 1028 (s), 921 (m), 882 (m), 799 (w), 769 (m), 745 (s), 683 (s) cm⁻¹.

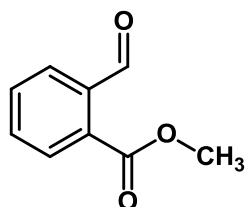
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 194 [$M^+ + H$] (1), 146 (100), 133 (33), 118 (14), 105 (27), 91 (34), 77 (25), 65 (14), 51 (19).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 222 [$M^+ + C_2H_5$] (5), 194 [$M^+ + H$] (100), 163 (7), 146 (15), 133 (66).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹⁰

2-Formylbenzoesäuremethylester (233)**233**

Es wurden 1.5 g 2-Formylbenzoesäure (10.0 mmol, 1.0 eq.), 2.1 g Kaliumcarbonat (15.0 mmol, 1.5 eq.) und 1.1 mL Dimethylsulfat (12.0 mmol, 1.2 eq.) in 10 mL Aceton gelöst und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde 1 h auf 60 °C erhitzt, 4 h bei RT gerührt und der Rückstand abfiltriert. Es wurde drei Mal mit Aceton gewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/DCM 50:1 zu 25:1) aufgereinigt. Das Produkt **233** konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

Ausbeute: 1.6 g (10.0 mmol, quant.)

DC: $R_f = 0.78$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 71 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.84$ (s, 3H, CH₃), 7.47-7.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.77-7.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.82-7.90 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.48 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 52.6$ (CH_3), 128.2 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 166.6 (CO_2R), 191.9 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

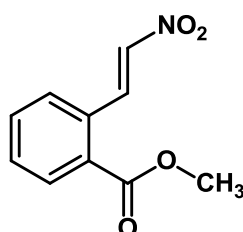
$\tilde{\nu} = 3074$ (w), 3005 (w), 2955 (m), 2896 (w), 2849 (w), 2760 (w), 1720 (vs), 1593 (m), 1484 (m), 1437 (m), 1392 (m), 1280 (vs), 1195 (s), 1129 (m), 1082 (m), 1042 (vw), 964 (m), 892 (vw), 820 (m), 752 (s), 700 (m), 639 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 164 [M^+] (11), 149 (27), 136 (63), 133 (47), 121 (7), 118 (5), 105 (100), 92 (45), 77 (79), 65 (14), 51 (52).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹¹

2-(2'-Nitrovinyl)-benzoesäuremethylester (**235**)



235

Es wurden 12.8 g 3-(Nitromethyl)-isobenzofuran-1-on (**232**) (66.7 mmol, 1.0 eq.) in 150 mL Aceton gelöst, mit 10.2 mL Dimethylsulfat (66.7 mmol, 1.0 eq.) und 15.4 g Kaliumcarbonat (66.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 18 h bei RT gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 5:1 zu 3:1) gereinigt. Das Produkt **235** wurde als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 8.3 g (40.0 mmol, 60%.)

DC: $R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/ Et_2O 2:1)

Smp.: 59 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 3.93 (s, 3H, CH₃), 7.44 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CHCHNO₂), 7.51-7.66 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.02-8.08 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.85 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CHCHNO₂), ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 58.6 (CH₃), 128.4 (CH_{Ar}), 130.2 (C_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 138.4 (CHCHNO₂), 138.5 (CHCHNO₂), 166.5 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3406 (vw), 3104 (w), 3069 (w), 3021 (w), 2958 (w), 2836 (w), 2595 (vw), 2300 (w), 2083 (w), 1992 (vw), 1929 (vw), 1844 (vw), 1776 (w), 1708 (s), 1628 (m), 1591 (m), 1571 (m), 1511 (s), 1426 (m), 1390 (w), 1345 (s), 1265 (s), 1191 (s), 1128 (m), 1076 (m), 958 (s), 885 (vw), 840 (m), 762 (s), 740 (m), 711 (m), 687 (m), 663 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 207 [M⁺] (4), 161 (100), 146 (8), 133 (10), 129 (17), 118 (26), 102 (16), 90 (10), 76 (10), 63 (6), 51 (7).

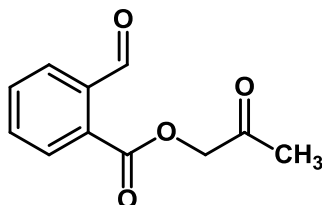
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 208 [M⁺+H] (26), 191 (17), 176 (54), 161 (100), 148 (8), 133 (9), 118 (12), 102 (6).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹²

4.4.11 Synthese der Formylbenzoesäureester

2-Oxopropyl-2-formylbenzoesäureester (228)

**228**

Nach **AAV 4** wurden 10.0 g 2-Formylbenzoesäure (66.7 mmol, 1.0 eq.) in 130 mL Aceton gelöst, mit 6.4 mL Chloraceton (66.7 mmol, 1.0 eq.) und 9.2 mL Triethylamin (66.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **228** ohne weitere Aufreinigung als leicht gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 8.9 g (43.4 mmol, 65%)

DC: $R_f = 0.84$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

GC: $R_t = 9.16$ min (CP-Sil-8, 100-10-300)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.25$ (s, 3H, CH₃), 5.00 (s, 2H, CH₂), 7.64 - 7.72 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.90 - 7.96 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.01 - 8.06 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.62 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 25.9$ (CH₃), 69.2 (CH₂), 128.3 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 165.5 (CO₂R), 192.0 (CHO), 200.0 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3450 (w), 2933 (w), 1788 (m), 1725 (vs), 1593 (m), 1420 (m), 1367 (m), 1280 (s), 1191 (m), 1128 (m), 1086 (m), 1011 (w), 961 (w), 920 (m), 828 (w), 793 (w), 753 (m), 698 (w), 641 (w), 616 (vw), 536 (vw) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 206 [M^+] (4), 205 (27), 149 (97), 133 (51), 121 (14), 104 (100), 93 (12), 83 (18), 76 (98), 65 (11), 58 (39), 50 (64).

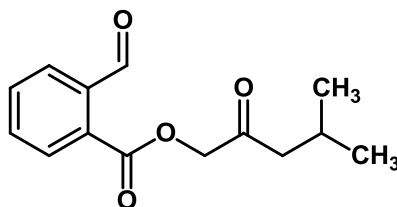
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 235 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (8), 207 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (6), 149 (16), 133 (100), 75 (4).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$ [M^+]

berechnet: 229.0473

gefunden: 229.0471

4-Methyl-2-oxopentyl-2-formylbenzoesäureester (320)**320**

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Formylbenzoesäure (6.7 mmol, 1.0 eq.) in 13 mL Aceton gelöst, mit 1.2 g Brom-4-methylpentan-2-on (6.7 mmol, 1.0 eq.) und 923 μL Triethylamin (6.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **320** ohne weitere Aufreinigung als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 967 mg (3.9 mmol, 59%)

DC: $R_f = 0.76$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 0.88$ (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH₃), 2.12 (m, 1H, CH), 2.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 4.86 (s, 2H, CH₂), 7.58-7.62 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.80-7.88 (m, 1H, CH_A), 7.91-7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.55 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 22.4$ (2C, CH₃), 24.5 (CH), 47.4 (CH₂), 69.3 (CH₂), 128.2 (CH_{Ar}), 130.4 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 165.5 (CO₂R), 192.0 (CHO), 202.5 (COR) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3445$ (vw), 3074 (vw), 2960 (m), 2875 (m), 2765 (vw), 1723 (vs), 1594 (m), 1466 (m), 1415 (m), 1371 (m), 1271 (s), 1194 (m), 1130 (m), 1057 (m), 997 (w), 944 (w), 888 (vw), 824 (w), 752 (m), 701 (w), 639 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 249 [M⁺+H] (22), 218 (5), 206 (3), 149 (34), 133 (61), 121 (5), 104 (30), 100 (20), 85 (93), 77 (35), 65 (11), 57 (100).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 277 [M⁺+C₂H₅] (10), 249 [M⁺+H] (46), 133 (100), 85 (7).

HRMS (ESI): C₁₄H₁₆O₄Na [M⁺]

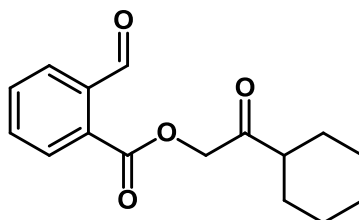
berechnet: 271.0942

gefunden: 271.0941

Elementaranalyse: [C₁₄H₁₆O₄, 248.11 g/mol]

berechnet: C: 67.73% H: 6.50%

gefunden: C: 67.42% H: 6.34%

2-Cyclohexyl-2-oxoethylester-2-formylbenzoesäureester (321)**321**

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Formylbenzoesäure (6.7 mmol, 1.0 eq.) in 13 mL Aceton gelöst, mit 1.4 g 2-Brom-1-cyclohexylethan-2-on (6.7 mmol, 1.0 eq.) und 923 μ L Triethylamin (6.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **321** ohne weitere Aufreinigung als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.48 g (5.4 mmol, 81%)

DC: $R_f = 0.65$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 68 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.18 - 1.35$ (m, 3H, CH₂), 1.38 - 1.49 (m, 2H, CH₂), 1.63 - 1.68 (m, 1H, CH₂), 1.76 - 1.84 (m, 2H, CH₂), 1.85 - 1.91 (m, 2H, CH₂), 2.44 - 2.51 (m, 1H, CH), 5.02 (s, 2H, CH₂), 7.60 - 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.90 - 7.96 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.01 - 8.05 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.61 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 25.4$ (2C, CH₂), 25.6 (CH₂), 28.2 (2C, CH₂), 47.4 (CH), 67.7 (CH₂), 128.3 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 165.6 (CO₂R), 192.1 (CHO), 205.4 (COR) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3270 (w), 2935 (s), 2859 (m), 2657 (vw), 2330 (vw), 2186 (vw), 2046 (w), 1863 (vw), 1701 (vs), 1589 (m), 1487 (w), 1448 (m), 1422 (m), 1380 (w), 1359 (w), 1279 (vs), 1191 (m), 1136 (m), 1066 (m), 979 (m), 918 (w), 894 (m), 798 (m), 755 (s), 725 (s), 670 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 275 [$\text{M}^+\text{+H}$] (7), 244 (3), 149 (9), 133 (24), 126 (17), 111 (42), 105 (17), 104 (15), 93 (3), 83 (100), 77 (21), 71 (16), 68 (6), 55 (51).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 303 [$\text{M}^+\text{+C}_2\text{H}_5$] (4), 275 [$\text{M}^+\text{+H}$] (23), 149 (22), 133 (100), 111 (7), 105 (28), 104 (19), 91 (7), 83 (53), 77 (57).

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ [M^+]

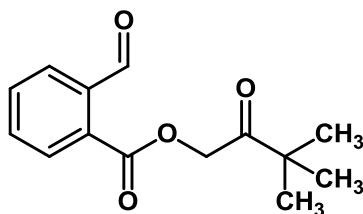
berechnet: 297.1096

gefunden: 297.1097

Elementaranalyse: [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 274.12 g/mol]

berechnet: C: 70.06% H: 6.61%

gefunden: C: 69.71% H: 6.44%

3,3-Dimethyl-2-oxobutyl-2-formylbenzoesäureester (322)

322

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 808 μL Brom-3,3-dimethylbutan-2-on (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μL Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach

Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **322** ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.42 g (5.7 mmol, 95%)

DC: $R_f = 0.72$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.26$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 5.20 (s, 2H, CH₂), 7.64 - 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.92 - 7.97 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.04 - 8.08 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.65 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 26.2$ (C(CH₃)₃), 42.9 (CH₂), 65.7 (C(CH₃)₃), 128.1 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 165.7 (CO₂R), 192.2 (CHO), 207.3 (COR) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3429$ (w), 3072 (w), 2970 (s), 2876 (m), 2763 (w), 2336 (vw), 2102 (vw), 1962 (vw), 1721 (vs), 1594 (m), 1477 (m), 1417 (m), 1367 (m), 1282 (vs), 1195 (m), 1135 (m), 1064 (s), 971 (m), 892 (vw), 818 (m), 781 (m), 751 (m), 697 (m), 548 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 249 [M⁺+H] (9), 218 (5), 191 (8), 149 (31), 133 (67), 105 (29), 104 (32), 100 (67), 85 (66), 77 (26), 57 (100).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 277 [M⁺+C₂H₅] (11), 249 [M⁺+H] (14), 133 (100), 110 (7).

HRMS (ESI): C₁₄H₁₆O₄Na [M⁺]

berechnet: 271.0941

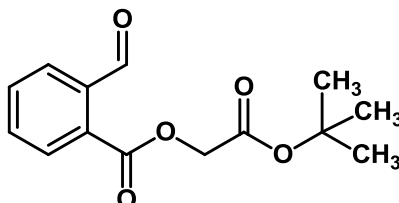
gefunden: 271.0941

Elementaranalyse: [C₁₄H₁₆O₄, 248.11 g/mol]

berechnet: C: 67.73% H: 6.50%

gefunden: C: 67.37% H: 6.72%

2-(*tert*-Butoxy)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (323)



323

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 808 μ L *tert*-Butyl-2-bromacetat (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **323** ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.41 mg (5.3 mmol, 89%)

DC: $R_f = 0.75$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.55$ (s, 9H, C(CH₃)₃), 4.82 (s, 2H, CH₂), 7.65 - 7.73 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.95 - 8.00 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.03 - 8.11 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.69 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 28.0$ (C(CH₃)₃), 62.2 (CH₂), 82.9 (C(CH₃)₃), 128.2 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 165.7 (CO₂R), 166.4 (CO₂*t*-Bu), 192.2 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3447 (w), 3073 (w), 2980 (m), 2762 (vw), 1731 (vs), 1698 (s), 1594 (m), 1455 (m), 1424 (m), 1376 (m), 1260 (m), 1234 (s), 1163 (m), 1127 (s), 1088 (m), 1028 (w), 945 (w), 843 (m), 752 (m), 696 (w), 639 (w), 579 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 208 (19), 207 (27), 191 (18), 149 (72), 133 (58), 105 (22), 77 (26), 57 (100).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 265 [$\text{M}^+\text{+H}$] (32), 237 (17), 209 (100), 191 (12), 179 (8), 149 (7), 133 (86).

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$ [M^+]

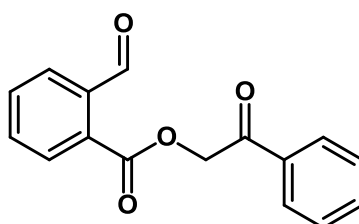
berechnet: 287.0890

gefunden: 287.0890

Elementaranalyse: [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_5$, 264.10 g/mol]

berechnet: C: 63.63% H: 6.10%

gefunden: C: 63.56% H: 5.98%

2-Oxo-2-phenylethyl-2-formylbenzoates (324)

324

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Formylbenzoesäure (6.7 mmol, 1.0 eq.) in 13 mL Aceton gelöst, mit 1.3 g 2-Bromacetophenon (6.7 mmol, 1.0 eq.) und 932 μL Triethylamin (6.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit

DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **324** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.54 g (5.8 mmol, 86%)

DC: $R_f = 0.70$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 83 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.64$ (s, 2H, CH₂), 7.48 - 7.51 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.69 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.93 - 7.99 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.07 - 8.12 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.66 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 67.1$ (CH₂), 127.8 (2C, CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 165.8 (CO₂R), 191.4 (COPh), 192.2 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3378$ (vw), 3072 (w), 3002 (w), 2961 (w), 2926 (w), 2325 (w), 2168 (vw), 2097 (w), 1979 (w), 1721 (s), 1690 (s), 1590 (m), 1482 (w), 1447 (m), 1418 (m), 1378 (m), 1265 (vs), 1227 (vs), 1191 (s), 1127 (s), 1084 (m), 1019 (m), 953 (s), 822 (m), 747 (s), 682 (s) cm⁻¹.

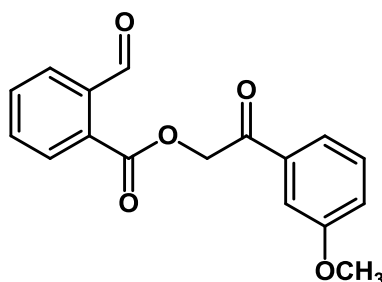
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = [M⁺-H₂O] 250 (1), 238 (1), 149 (5), 133 (13), 120 (51), 105 (100), 91 (10), 77 (52), 65 (12), 51 (26).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 297 [M⁺+C₂H₅] (11), 269 [M⁺+H] (9), 149 (2), 133 (100), 121 (8), 105 (8).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹³

2-(3-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (325)**325**

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.4 g 2-Brom-3'-methoxyacetophenon (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **325** ohne weitere Aufreinigung als orange farbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.5 g (4.9 mmol, 82%)

DC: $R_f = 0.69$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

Smp.: 83 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 3.71$ (s, 3H, OCH_3), 5.55 (s, 2H, CH_2), 7.03 - 7.08 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.25 - 7.31 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.35 - 7.38 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.39 - 7.44 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.53 - 7.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.81 - 7.87 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.95 - 8.02 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.59 (s, 1H, CHO) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 55.4$ (OCH_3), 67.2 (CH_2), 112.1 (CH_{Ar}), 120.1 (CH_{Ar}), 120.4 (CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 136.1 (C_{Ar}), 159.9 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{OCH}_3$), 165.7 (CO_2R), 191.4 (COAr), 192.2 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3383 (w), 3072 (w), 2942 (m), 2841 (w), 2765 (vw), 2257 (vw), 1956 (vw), 1700 (vs), 1591 (s), 1433 (m), 1369 (m), 1262 (vs), 1199 (m), 1130 (m), 1091 (m), 1032 (m), 978 (m), 780 (m), 748 (m), 690 (m), 643 (w), 559 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 298 [M^+] (4), 150 (51), 135 (87), 122 (8), 107 (30), 92 (35), 77 (100), 64 (27), 57 (55).

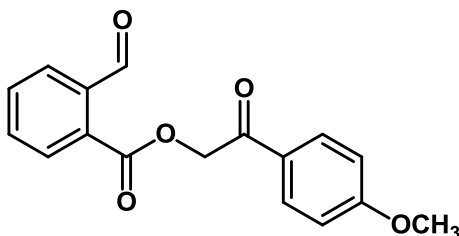
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 299 [$\text{M}^+\text{+H}$] (27), 150 (12), 133 (100).

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$ [M^+]

berechnet: 321.0733

gefunden: 321.0725

2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (326)**326**

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.4 g 2-Brom-4'-methoxyacetophenon (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μL Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **326** ohne weitere Aufreinigung als orange farbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.40 g (4.7 mmol, 78%)
DC: $R_f = 0.68$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)
Smp.: 84 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.82$ (s, 3H, OCH₃), 5.59 (s, 2H, CH₂), 6.88 - 6.96 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.60 - 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.87 - 7.99 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.05 - 8.09 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.68 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 55.5$ (OCH₃), 66.9 (CH₂), 114.1 (2C, CH_{Ar}), 126.8 (C_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 130.1 (2C, CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.7 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 164.2 (C_{Ar}OCH₃), 165.8 (CO₂R), 190.0 (COAr), 192.3 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3364$ (w), 3081 (vw), 2995 (vw), 2938 (vw), 2889 (vw), 2837 (vw), 2758 (vw), 2327 (w), 2114 (vw), 2003 (vw), 1909 (vw), 1686 (vs), 1591 (s), 1508 (m), 1437 (m), 1375 (m), 1313 (w), 1279 (m), 1235 (s), 1195 (m), 1167 (m), 1138 (m), 1085 (m), 1025 (s), 964 (m), 894 (w), 828 (s), 798 (m), 749 (s), 696 (m), 670 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 298 [M⁺] (1), 150 (57), 135 (100), 121 (8), 107 (8), 92 (11), 77 (26), 51 (7).

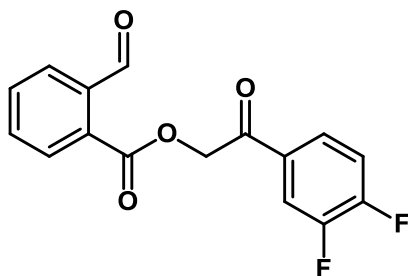
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 327 [M⁺+C₂H₅] (5), 299 [M⁺+H] (60), 269 (9), 150 (15), 135 (34), 133 (100).

Elementaranalyse: [C₁₇H₁₄O₅, 298.08 g/mol]

berechnet: C: 68.45% H: 4.73%

gefunden: C: 67.97% H: 4.65%

2-(3,4-Difluorphenyl)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (327)**327**

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.4 g 2-Brom-3',4'-difluoracetophenon (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **327** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.74 g (5.7 mmol, 95%)

DC: $R_f = 0.64$ (*n*-Pentan/*Et*₂O 1:1)

Smp.: 94 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.58 (s, 2H, CH₂), 7.25 - 7.36 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.63 - 7.69 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.71 - 7.75 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.78 - 7.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.93 - 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.04 - 8.10 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.63 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 66.7 (CH₂), 117.7 (CH_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 130.7 (CH_{Ar}), 131.0 (C_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 150.7 (d, $J = 2.6$ Hz, C_{Ar}F), 154.7 (d, $J = 3.6$ Hz, C_{Ar}F), 165.7 (CO₂R), 189.2 (COAr), 192.0 (CHO) ppm.

¹⁹F-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = - 134.7, - 127.3 ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3395 (br), 3071 (w), 2946 (w), 2680 (vw), 2328 (w), 2159 (w), 2051 (w), 1991 (w), 1905 (w), 1706 (s), 1604 (s), 1516 (s), 1428 (s), 1371 (m), 1274 (vs), 1195 (m), 1168 (m), 1122 (s), 1087 (s), 1039 (m), 1004 (m), 900 (m), 817 (s), 754 (s), 690 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 274 [M^+ -CO] (3), 259 (1), 156 (100), 149 (22), 141 (92), 133 (42), 127 (17), 113 (31), 104 (26), 93 (7), 77 (45), 63 (20), 51 (34).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 333 [M^+ + C_2H_5] (19), 305 [M^+ +H] (16), 287 (5), 173 (5), 157 (29), 151 (14), 133 (100), 105 (5).

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{F}_2\text{Na}$ [M^+]

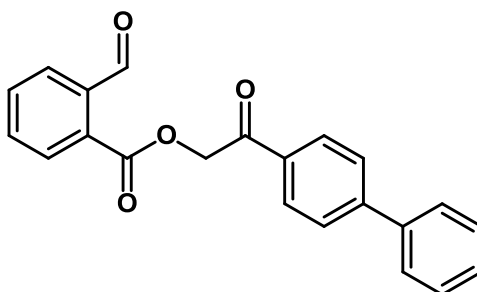
berechnet: 327.0439

gefunden: 327.0440

Elementaranalyse: [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{F}_2$, 304.05 g/mol]

berechnet: C: 63.16% H: 3.31%

gefunden: C: 62.85% H: 3.48%

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (328)**328**

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Formylbenzoesäure (6.7 mmol, 1.0 eq.) in 13 mL Aceton gelöst, mit 1.8 g 2-Brom-4'-phenylacetophenon (6.7 mmol, 1.0 eq.) und 932 μL

Triethylamin (6.7 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **328** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 2.09 g (6.0 mmol, 91%)

DC: $R_f = 0.58$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 95 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 5.62$ (s, 2H, CH₂), 7.34 - 7.47 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.69 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.90 - 7.99 (m, 3H, CH_{Ar}), 8.05 - 8.11 (m, 1H, CH_{Ar}), 10.70 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 67.2$ (CH₂), 127.3 (2C, CH_{Ar}), 127.5 (2C, CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 128.4 (2C, CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 146.7 (C_{Ar}), 165.8 (CO₂R), 191.1 (COAr), 192.3 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3373$ (w), 3075 (w), 3033 (w), 3000 (w), 2943 (w), 2874 (w), 2777 (w), 2340 (w), 2082 (w), 2002 (vw), 1734 (s), 1692 (s), 1597 (s), 1560 (w), 1515 (w), 1485 (w), 1449 (w), 1405 (m), 1364 (m), 1307 (vw), 1287 (m), 1258 (m), 1227 (s), 1192 (m), 1162 (w), 1123 (s), 1087 (m), 1024 (m), 1005 (m), 957 (s), 919 (w), 829 (s), 793 (m), 756 (s), 694 (s), 655 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 326 [M⁺-H₂O] (3), 196 (71), 181 (100), 167 (9), 152 (47), 133 (11), 127 (5), 105 (11), 77 (29), 65 (10), 51 (15).

MS-Spektrum (Cl, Methan):

m/z (%) = 373 [$M^+ + C_2H_5$] (11), 345 [$M^+ + H$] (27), 327 (16), 225 (14), 197 (87), 181 (7), 149 (22), 133 (100), 105 (3), 75 (7).

HRMS (ESI): $C_{22}H_{17}O_4Na$ [M^+]

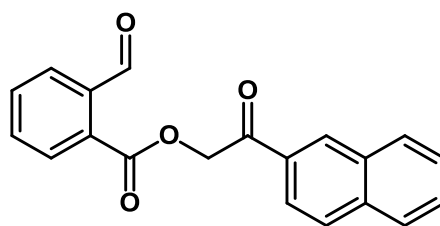
berechnet: 345.1121

gefunden: 345.1122

Elementaranalyse: [$C_{22}H_{17}O_4$, 344.11 g/mol]

berechnet: C: 76.73% H: 4.68%

gefunden: C: 76.27% H: 4.72%

2-(Naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl-2-formylbenzoesäureester (329)**329**

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.5 g α -Brom-2'-acetonaphthon (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **329** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.39 g (4.4 mmol, 73%)

DC: $R_f = 0.62$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

Smp.: 97 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.18 - 7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30 - 7.49 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.61 - 7.69 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.70 - 7.83 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.90 - 7.97 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.26(s, 1H, CH_{Ar}), 10.59 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 67.3 (CH₂), 123.0 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 130.6 (C_{Ar}), 131.5 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 165.8 (CO₂R), 191.6 (COAr), 192.4 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3387 (w), 3056 (w), 2946 (w), 2906(w), 2676 (w), 2334 (w), 2091 (w), 1993 (w), 1932 (w), 1853 (w), 1692 (s), 1625 (m), 1592 (m), 1509 (w), 1469 (m), 1418 (m), 1371 (m), 1267 (s), 1216 (m), 1187 (m), 1122 (m), 1090 (m), 1034 (m), 992 (m), 932 (m), 872 (w), 813 (s), 746 (s), 696 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 318 [M⁺] (6), 300 (10), 170 (47), 155 (100), 133 (6), 127 (42), 115 (4), 89 (4), 77 (9), 65 (10), 51 (2).

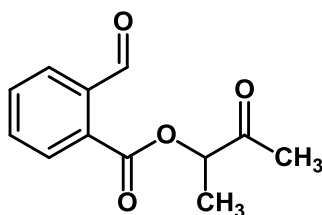
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 347 [M⁺+C₂H₅] (11), 319 [M⁺+H] (47), 301 (12), 289 (8), 267 (6), 249 (7), 239 (6), 187 (7), 170 (16), 155 (23), 133 (100), 102 (3).

HRMS (ESI): C₂₀H₁₄O₄Na [M⁺]

berechnet: 341.0784

gefunden: 341.0778

3-Oxobutan-2-yl-2-formylbenzoesäureester (330)**330**

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 606 μ L 3-Brombutan-2-on (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **330** ohne weitere Aufreinigung als braunes Öl erhalten.

Ausbeute: 423 mg (1.9 mmol, 32%)

DC: $R_f = 0.69$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.58$ (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 5.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH), 7.64 - 7.74 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.93 - 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.06 (s, 1H, CH_{Ar}), 10.63 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 16.0$ (CH₃), 25.9 (CH₃), 76.2 (CH), 128.5 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 132.7 (CH_{Ar}), 133.1 (CH_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 165.7 (CO₂R), 192.0 (CHO), 204.5 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3435$ (m), 3073 (m), 2988 (m), 2937 (m), 2760 (w), 2610 (w), 2489 (w), 2341 (w), 2129 (w), 1988 (w), 1717 (vs), 1591 (m), 1453 (m), 1363 (m), 1268 (s), 1194 (m), 1087 (s), 957 (m), 823 (m), 753 (m), 699 (m), 636 (m), 508 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 176 [M^+ -COCH₃] (5), 149 (31), 133 (100), 105 (28), 77 (25), 72 (54), 65 (4), 51 (8).

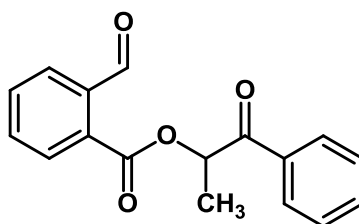
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 249 [M^+ +C₂H₅] (4), 221 [M^+ +H] (11), 133 (100).

HRMS (ESI): C₁₂H₁₂O₄Na [M^+]

berechnet: 243.0628

gefunden: 243.0628

1-Oxo-1-phenylpropan-2-yl-2-formylbenzoesäureester (331)

331

Nach **AAV 4** wurde 901 mg 2-Formylbenzoesäure (6.0 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 914 μ L 2-Brompropiophenon (6.0 mmol, 1.0 eq.) und 832 μ L Triethylamin (6.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **331** ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 1.71 g (5.9 mmol, 98%)

DC: R_f = 0.72 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.68 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 6.30 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CH), 7.46 - 7.54 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.68 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.98 (s, 4H, CH_{Ar}), 10.67 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 17.3 (CH₃), 73.0 (CH), 128.3 (CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 133.9 (CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 165.7 (CO₂R), 192.1 (CHO), 196.2 (COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3374 (w), 3066 (m), 2991 (m), 2937 (w), 2887 (w), 2760 (w), 2599 (w), 2461 (w), 2330 (w), 2257 (w), 1978 (w), 1697 (vs), 1591 (m), 1450 (m), 1380 (m), 1266 (s), 1195 (m), 1128 (s), 1087 (s), 1029 (w), 968 (m), 893 (w), 822 (w), 791 (m), 753 (m), 701 (s), 644 (m), 556 (w), 479 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 283 [M⁺+H] (2), 238 (4), 149 (6), 133 (36), 105 (100), 77 (35), 65 (3), 51 (13).

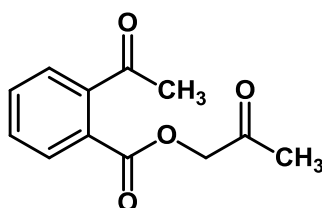
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 311 [M⁺+C₂H₅] (7), 283 [M⁺+H] (66), 133 (100), 105 (17).

HRMS (ESI): C₁₇H₁₄O₄Na [M⁺]

berechnet: 305.0784

gefunden: 305.0784

2-Oxopropyl-2-acetylbenzoesäureester (332)

332

Nach **AAV 4** wurde 10.0 g 2-Acetylbenzoesäure (61.0 mmol, 1.0 eq.) in 122 mL Aceton gelöst, mit 5.6 mL Chloraceton (61.0 mmol, 1.0 eq.) und 8.5 mL Triethylamin (61.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **332** ohne weitere Aufreinigung als orange farbenes Öl erhalten.

Ausbeute: 9.1 g (41.4 mmol, 68%)

DC: $R_f = 0.67$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.22$ (s, 3H, CH₂COCH₃), 2.56 (s, 3H, PhCOCH₃), 4.88 (s, 2H, CH₂), 7.43 - 7.49 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.49 - 7.64 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.96 (s, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 26.1$ (CH₃), 29.9 (CH₃), 69.1 (CH₂), 126.7 (CH_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 166.3 (CO₂R), 201.1 (CH₂COCH₃), 202.8 (PhCOCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3449$ (w), 3069 (w), 3003 (w), 2921 (m), 2851 (w), 1958 (vw), 1726 (vs), 1575 (m), 1543 (w), 1483 (w), 1421 (m), 1362 (m), 1280 (vs), 1183 (m), 1135 (m), 1110 (m), 1067 (m), 1012 (w), 963 (m), 885 (w), 764 (m), 709 (m), 665 (w), 595 (m), 547 (w), 508 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 205 [M⁺-CH₃] (9), 190 (9), 147 (100), 105 (15), 91 (39), 76 (22), 65 (10), 57 (32), 50 (14).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 249 [M⁺+C₂H₅] (5), 221 [M⁺+H] (6), 147 (100).

HRMS (ESI): C₁₂H₁₂O₄Na [M⁺]

berechnet: 243.0628

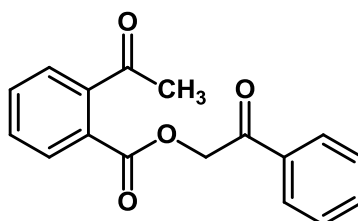
gefunden: 243.0627

Elementaranalyse: [C₁₂H₁₂O₄, 220.07 g/mol]

berechnet: C: 65.45% H: 5.49%

gefunden: C: 65.00% H: 5.68%

2-Oxo-2-phenylethyl-2-acetylbenzoatesäureester (333)



333

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Acetylbenzoessäure (6.1 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.2 g 2-Bromacetophenon (6.1 mmol, 1.0 eq.) und 850 μ L Triethylamin (6.1 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **333** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.59 g (5.7 mmol, 93%)

DC: $R_f = 0.73$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 90 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.55$ (s, 3H, CH₃), 5.55 (s, 2H, CH₂), 7.40 - 7.62 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.88 - 7.96 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.00 (s, 1H, CH_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 30.0$ (CH_3), 66.9 (CH_2), 126.7 (CH_{Ar}), 127.8 (2C, CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 128.9 (2C, CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 134.1 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 166.4 (CO_2R), 191.7 (CH_2COPh), 202.9 (PhCOCH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3064$ (vw), 2949 (w), 2184 (vw), 2115 (w), 1991 (w), 1913 (w), 1837 (w), 1725 (m), 1692 (s), 1593 (m), 1573 (m), 1482 (w), 1450 (w), 1420 (m), 1363 (m), 1276 (s), 1227 (s), 1175 (vw), 1135 (s), 1104 (m), 1072 (m), 1028 (m), 1002 (w), 983 (w), 957 (s), 881 (w), 833 (m), 800 (m), 762 (s), 696 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 267 [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$] (2), 252 (7), 147 (34), 105 (100), 91 (37), 77 (38), 65 (12), 51 (14).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 311 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (6), 283 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (8), 147 (100), 121 (6), 105 (7).

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Na}$ [M^+]

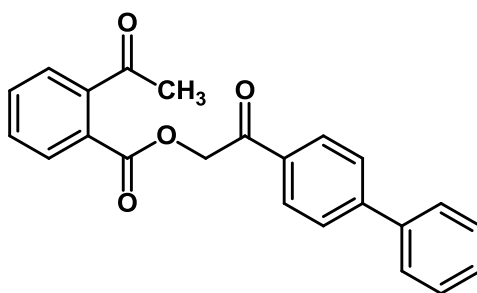
berechnet: 283.0965

gefunden: 283.0964

Elementaranalyse: [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{O}_4$, 282.09 g/mol]

berechnet: C: 72.33% H: 5.00%

gefunden: C: 72.33% H: 5.11%

2-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl-2-acetylbenzoesäureester (334)**334**

Nach **AAV 4** wurde 1.0 g 2-Acetylbenzoesäure (6.1 mmol, 1.0 eq.) in 12 mL Aceton gelöst, mit 1.67 g 2-Brom-4'-phenylacetophenon (6.1 mmol, 1.0 eq.) und 850 μ L Triethylamin (6.1 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **334** ohne weitere Aufreinigung als gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.96 g (5.5 mmol, 90%)

DC: $R_f = 0.75$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 147 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 2.58$ (s, 3H, CH₃), 5.58 (s, 2H, CH₂), 7.36 - 7.65 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.67 - 7.74 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.01 (s, 3H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 30.0$ (CH₃), 66.9 (CH₂), 126.7 (CH_{Ar}), 127.3 (2C, CH_{Ar}), 127.5 (2C, CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 128.5 (2C, CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 132.7 (C_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 146.6 (C_{Ar}), 166.5 (CO₂R), 191.3 (CH₂COAr), 202.9 (PhCOCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3391 (vw), 3073 (w), 3001 (vw), 2940 (w), 2317 (w), 2180 (w), 2126 (w), 1983 (w), 1907 (w), 1866 (w), 1725 (m), 1698 (s), 1601 (m), 1571 (w), 1516 (w), 1487 (m), 1448 (w), 1415 (m), 1356 (m), 1321 (w), 1281 (s), 1235 (s), 1196 (w), 1140 (m), 1111 (m), 1072 (m), 1030 (m), 1001 (w), 888 (w), 850 (m), 828 (w), 804 (m), 768 (s), 730 (m), 699 (s), 665 (w) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 358 [M^+] (15), 212 (3), 181 (100), 152 (27), 147 (13), 127 (2), 104 (6), 91 (10), 76 (6), 65 (3), 51 (2).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 387 [$\text{M}^+\text{C}_2\text{H}_5$] (9), 359 [M^+H] (8), 237 (1), 225 (5), 213 (6), 197 (22), 181 (7), 165 (5), 147 (100).

HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$ [M^+]

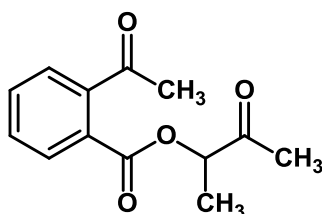
berechnet: 381.1097

gefunden: 381.1094

Elementaranalyse: [$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_4$, 358.12 g/mol]

berechnet: C: 77.08% H: 5.06%

gefunden: C: 77.08% H: 5.09%

3-Oxo-butan-2-yl-2-acetylbenzoesäureester (335)

335

Nach **AAV 4** wurde 2.0 g 2-Acetylbenzoesäure (13.3 mmol, 1.0 eq.) in 26 mL Aceton gelöst, mit 1.3 g 3-Brombutan-2-on (13.3 mmol, 1.0 eq.) und 1.8 mL Triethylamin

(13.3 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt **335** ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 754 mg (3.2 mmol, 24%)

DC: $R_f = 0.55$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.52$ (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃), 5.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH), 7.44 - 7.65 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.88 - 7.97 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 15.8$ (CH₃), 25.7 (CH₃), 29.9 (CH₃), 76.0 (CH₂), 126.7 (CH_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 132.3 (CH_{Ar}), 142.5 (C_{Ar}), 166.4 (CO₂R), 202.6 (PhCOCH₃), 205.1 (CH₂COCH₃), ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3635$ (w), 3432 (w), 3070 (w), 2993 (m), 2937 (w), 2339 (w), 1959 (w), 1721 (vs), 1596 (m), 1484 (m), 1474 (w), 1424 (m), 1360 (m), 1269 (s), 1188 (w), 1134 (m), 1102 (s), 1066 (m), 1008 (w), 961 (m), 900 (w), 858 (w), 765 (m), 710 (m), 663 (w), 595 (m), 511 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 235 [M⁺+H] (4), 189 (5), 147 (100), 105 (5), 91 (14), 76 (5), 65 (3).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 263 [M⁺+C₂H₅] (4), 235 [M⁺+H] (13), 175 (5), 165 (7), 147 (100), 99 (4), 73 (3).

HRMS (ESI): C₁₃H₁₄O₄Na [M⁺]

berechnet: 257.0784

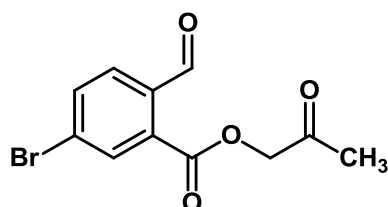
gefunden: 257.0785

Elementaranalyse: [C₁₃H₁₄O₄, 234.09 g/mol]

berechnet: C: 66.66% H: 6.02%

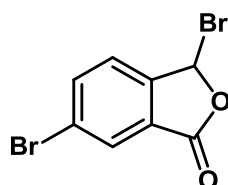
gefunden: C: 66.96% H: 6.35%

2-Oxopropyl-5-brom-2-formylbenzoesäureester (**262**)



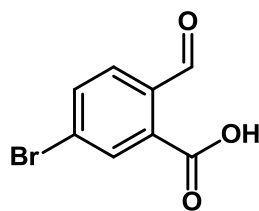
262

Die Synthese des 2-Oxopropyl-5-brom-2-formylbenzoesäureesters (**262**) wurde über drei Stufen vollzogen. Der erste Schritt ist die Synthese des 3,6-Dibromisobenzofuran-1-(3*H*)-on (**260**).



260

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 1.1 g 6-Brom-3*H*-isobenzofuran-1-on (5.0 mmol, 1.0 eq.), 890 mg NBS (5.0 mmol, 1.0 eq.) und 41 mg AIBN (0.25 mmol, 5 mol%) in CCl₄ gelöst und 1 h bei 85 °C zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde 2 h bei 0 °C gerührt, der Feststoff abfiltriert und drei Mal mit CCl₄ nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt **260** ohne weitere Aufreinigung zur nächsten Stufe, der Synthese der 5-Brom-2-formylbenzoesäure (**261**) eingesetzt.



261

Das Rohprodukt **261** (5.0 mmol, 1.0 eq.) wurde in 10 mL Wasser gelöst und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Es wurde EtOAc zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde drei Mal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt **261** wurde ohne weitere Aufreinigung zur folgenden Stufe, der Veresterung zum 2-Oxopropyl-5-brom-2-formylbenzoesäure-ester (**262**), eingesetzt.

Nach **AAV 4** wurde das Rohprodukt **261** (5.0 mmol, 1.0 eq.) in 10 mL Aceton gelöst, mit 420 μL Bromaceton (5.0 mmol, 1.0 eq.) und 690 μL Triethylamin (5.0 mmol, 1.0 eq.) versetzt und 1 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phase unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt. Das Produkt **262** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 285 mg (1.0 mmol, 20% über 3 Stufen)

DC: $R_f = 0.66$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

Smp.: 45 °C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.18$ (s, 3H, CH_3), 4.89 (s, 2H, CH_2), 7.79 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 10.46 (s, 1H, CHO) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 25.9$ (CH_3), 69.3 (CH_2), 128.0 (C_{Ar}), 129.5 (C_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 135.9 (CH_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 164.7 (CO_2R), 190.6 (CHO), 200.3 (COCH_3), ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3436$ (w), 3094 (w), 2939 (w), 2324 (w), 2074 (w), 1780 (m), 1717 (vs), 1583 (m), 1472 (w), 1422 (m), 1372 (m), 1269 (s), 1182 (m), 1131 (m), 1090 (s), 1010 (w), 955 (w), 882 (m), 843 (m), 773 (m), 717 (m), 681 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 229 [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{COCH}_3$] (19), 227 (22), 213 (17), 211 (11), 184 (11), 182 (9), 157 (5), 155 (7), 75 (41), 58 (100), 50 (10).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 315 (5), 313 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (5), 287 (10), 285 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (13), 229 (7), 227 (9), 213 (100), 211 (98), 135 (7), 133 (27), 85 (6), 83 (9), 75 (15).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{BrNa}$ [M^+]

berechnet: 306.9576

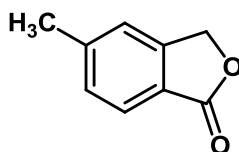
gefunden: 306.9576

Elementaranalyse: [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{Br}$, 283.97 g/mol]

berechnet: C: 46.34% H: 3.18%

gefunden: C: 46.10% H: 3.20%

5-Methylisobenzofuran-1(3H)-on (265)



265

Es wurden 500 mg *para*-Methylbenzoesäure (3.7 mmol, 1.0 eq.), 1.9 g Dikaliumhydrogenphosphat (11.0 mmol, 3.0 eq.) und 82 mg Palladiumacetat (0.37 mmol, 10 mol%) in 15 mL Dibrommethan gelöst und 20 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wurden die festen Bestandteile über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde Säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 3:1 zu 1:1) gereinigt. Das Produkt **265** wurde als farbloser Feststoff erhalten und es konnten 200 mg des Startmaterials (1.5 mmol, 40%) zurückgewonnen werden.

Ausbeute: 241 mg (1.6 mmol, 44%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 5.17 (s, 2H, CH₂), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 21.9 (CH₃), 69.4 (CH₂), 122.4 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 145.3 (C_{Ar}), 147.1 (C_{Ar}), 171.1 (CO₂R) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3487 (w), 2926 (m), 2335 (w), 2094 (w), 1944 (w), 1744 (s), 1610 (m), 1454 (m), 1356 (m), 1312 (w), 1274 (m), 1249 (m), 1207 (m), 1149 (w), 1114 (m), 1038 (s), 995 (s), 838 (m), 765 (m), 681 (m) cm⁻¹.

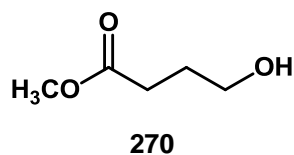
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 148 [M⁺] (55), 133 (3), 119 (100), 103 (3), 91 (41), 89 (14), 65 (13), 63 (13), 51 (10).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 149 [M⁺+H] (100), 133 (4), 119 (5), 105 (4).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹⁴

4-Hydroxybutansäuremethylester (270)

Es wurden 25 mL γ -Butyrolacton (0.7 mol, 1.0 eq.) in 460 mL Methanol gelöst und mit 270 mL Triethylamin (3.9 mol, 6.0 eq) versetzt. Nach 17 h bei RT wurden die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene Rohprodukt **270** ohne weitere Aufarbeitung zur weiteren Synthese genutzt.

Ausbeute: 64.5 g (0.6 mol, 84%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):

δ = 1.70 (m, 2H, CH_2), 2.25 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 3.20 (s, 1H, OH), 3.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 3.52 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):

δ = 27.6 (CH_2), 30.5 (CH_2), 51.5 (CH_3), 61.4 (CH_2), 174.3 (CO_2CH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3439 (br), 2953 (m), 2883 (m), 2079 (w), 1735 (vs), 1576 (w), 1440 (m), 1374 (m), 1319 (m), 1171 (s), 1062 (m), 994 (m), 928 (m), 876 (w), 800 (w), 677 (w), 638 (w) cm^{-1} .

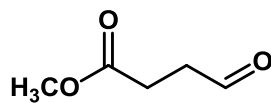
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 119 [$\text{M}^+\text{+H}$] (6), 101 (76), 87 (100), 74 (19), 69 (14), 59 (37), 57 (6).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 119 [$\text{M}^+\text{+H}$] (22), 101 (47), 87 (100).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹⁵

Butan-4-alsäuremethylester (271)**271**

Unter Schutzgasatmosphäre wurden 11.8 g des Rohproduktes **270** (0.1 mol, 1.0 eq.) in 500 mL DCM abs. gelöst und mit 14 mL DMSO (0.2 mol, 2.0 eq.) und 74 g P₂O₅ (0.2 mol, 2.0 eq.) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Bei 0 °C wurden anschließend 48.5 mL Triethylamin (0.35 mol, 3.5 eq.) zugegeben und 1.5 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10%iger, wässriger HCl-Lösung abgebrochen und mit DCM extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) gereinigt. Das Produkt **271** wurde als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 64.5 g (0.6 mol, 51%)

DC: R_f = 0.86 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 2.38 (m, 2H, CH₂), 2.56 (m, 2H, CH₂), 3.44 (s, 3H, CH₃), 9.55 (s, 1H, CHO) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 26.0 (CH₂), 38.2 (CH₂), 51.5 (CH₃), 172.5 (CO₂CH₃), 200.1 (CHO) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3442 (w), 2955 (m), 2918 (w), 2845 (w), 2733 (w), 2256 (w), 1772 (s), 1736 (vs), 1439 (m), 1371 (m), 1304 (w), 1207 (m), 1173 (s), 1076 (m), 1036 (m), 992 (m), 916 (w), 872 (w), 801 (w), 734 (m), 678 (w), 645 (w) cm⁻¹.

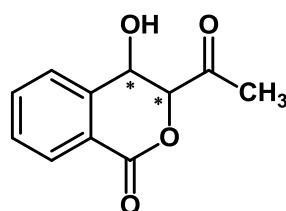
MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 117 [M⁺+H] (41), 101 (100), 88 (20), 85 (65), 74 (12), 59 (47), 57 (20).

MS-Spektrum (Cl, Methan):

m/z (%) = 117 [$M^+ + H$] (64), 101 (47), 85 (100).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹⁶

4.4.12 Organokatalytische Aldol-Addition zu Isochromanonen**3-Acetyl-4-hydroxyisochroman-1-on (251)**

syn-251

Nach **AAV 5** wurden 103 mg des Aldehyds **228** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (S)-Prolin (0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **251** als farbloser Feststoff erhalten. Durch Umkristallisieren aus EtOAc kann das Produkt diastereomerenrein als *syn*-Produkt erhalten werden.

Ausbeute: 102 mg (0.5 mmol, quant.)

DC: $R_f = 0.25$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 131 °C

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +15.7$ ($c = 1.06$, CHCl₃)

ee: 82% (90% nach Umkristallisation)

HPLC: Hauptdiastereomer $R_t = 31.18$ min Nebenenantiomer

$R_t = 35.23$ min Hauptenantiomer

Nebendiastereomer $R_t = 23.75$ min Nebenenantiomer

$R_t = 33.23$ min Hauptenantiomer

(Daciel Chiralpak M, *n*-Heptan/EtOH 9:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD):

$\delta = 2.21$ (s, 3H, CH_3), 5.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CH), 5.33 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 7.42-7.54 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.63-7.68 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.01-8.04 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CD_3OD):

$\delta = 25.3$ (CH_3), 64.2 (CH), 87.0 (CH), 124.1 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 129.3 (CH_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 164.0 (CO_2R), 202.4 (COCH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3341$ (s), 3064 (w), 2971 (w), 2915 (w), 2815 (w), 2661 (w), 2291 (w), 2114 (w), 2010 (w), 1981 (w), 1855 (w), 1722 (vs), 1695 (s), 1599 (m), 1461 (m), 1413 (m), 1373 (m), 1293 (s), 1237 (s), 1201 (w), 1178 (w), 1108 (s), 1058 (s), 1025 (m), 997 (m), 961 (m), 889 (m), 848 (m), 807 (w), 780 (m), 755 (m), 724 (m), 695 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 188 [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$] (55), 163 (12), 161 (25), 145 (60), 135 (35), 117 (11), 105 (19), 89 (100), 77 (24), 63 (25), 51 (17).

MS-Spektrum (CI, Methan):

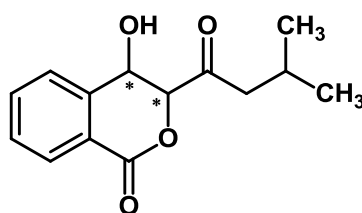
m/z (%) = 235 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (9), 207 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (31), 189 (55), 161 (7), 147 (100), 133 (21), 119 (3), 105 (3).

HRMS (ESI): $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_4$ [$\text{M}^+ + \text{H}$]

berechnet: 207.0652

gefunden: 207.0649

3-(3-Methyl-1-oxobutan-1-yl)-4-hydroxyisochroman-1-on (336)



336

Nach **AAV 5** wurden 124 mg des Aldehyds **320** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (S)-Prolin (0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **336** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 21 mg (0.08 mmol, 17%)

DC: $R_f = 0.27$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

ee: 67%

dr: 1:7.4 (anti:syn)

HPLC: Hauptdiastereomer $R_t = 9.58$ min Nebenenantiomer
 $R_t = 10.85$ min Hauptenantiomer
Nebendiastereomer $R_t = 13.29$ min Nebenenantiomer
 $R_t = 15.38$ min Hauptenantiomer

(Daciel Chiralpak M, *n*-Heptan/EtOH 7:3)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD):

$\delta = 0.72$ (dd, $J = 6.4, 16.3$ Hz, 6H, CH₃), 1.95 (m., 1H, CH(CH₃)₂), 2.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 5.02 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, CH), 7.36 - 7.43 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.43 - 7.52 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.54 - 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.93 - 7.98 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 22.4$ (2C, CH₃), 23.9 (CH), 48.1 (CH₂), 65.1 (CH), 83.9 (CH), 122.8 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 135.4 (CH_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 163.4 (CO₂R), 202.6 (COCH₂CH(CH₃)₂) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3331$ (m), 3067 (w), 2922 (m), 2855 (m), 2653 (w), 2478 (m), 2289 (w), 2177 (w), 2104 (w), 1697 (vs), 1602 (m), 1463 (m), 1381 (m), 1250 (m), 1115 (s), 1043 (s), 873 (m), 816 (m), 752 (s), 702 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 249 [$M^+ + H$] (11), 206 (7), 203 (8), 163 (9), 147 (32), 146 (100), 135 (51), 133 (13), 118 (32), 105 (20), 91 (6), 85 (34), 77 (17), 57 (39).

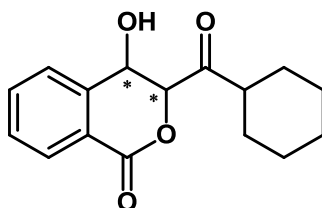
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 277 [$M^+ + C_2H_5$] (17), 249 [$M^+ + H$] (100), 231 (6), 147 (79), 85 (9).

HRMS (ESI): $C_{14}H_{16}O_4Na$ [$M^+ + Na$]

berechnet: 271.0941

gefunden: 271.0939

3-(Cyclohexancarbonyl)-4-hydroxyisochroman-1-on (337)

rac-337

Nach **AAV 5** wurden 137 mg des Aldehyds **321** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **337** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 25 mg (0.09 mmol, 18%)

DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

dr: 1:3.4 (*dia*-1 anti:*dia*-2 syn)

 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 1.10 - 1.42$ (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_2), 1.59 - 1.83 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_2), 1.91 - 2.01 (*dia*-1, *dia*-2, m, 1H, CH), 2.98 - 3.16 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_2), 4.88 (*dia*-1, d, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 4.93 (*dia*-2, d, $J = 2.9$ Hz, 1H, CH), 5.13 (*dia*-1, d, $J =$

7.8 Hz, 1H, CH), 5.18 (*dia*-2, m, 1H, CH), 7.42 - 7.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.68 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.01 - 8.11 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 22.8 (*dia*-1, CH₂), 24.7 (*dia*-1, CH₂), 25.1 (*dia*-2, CH₂), 25.2 (*dia*-1, CH₂), 25.6 (*dia*-2, CH₂), 25.7 (*dia*-2, CH₂), 27.1 (*dia*-1, CH₂), 27.5 (*dia*-2, CH₂), 28.5 (*dia*-2, CH₂), 28.6 (*dia*-1, CH₂), 46.6 (*dia*-1, CH), 46.7 (*dia*-2, CH), 65.1 (*dia*-1, CH), 65.7 (*dia*-2, CH), 81.9 (*dia*-1, CH), 82.6 (*dia*-2, CH), 123.0 (*dia*-1, C_{Ar}), 123.9 (*dia*-2, C_{Ar}), 125.6 (*dia*-1, CH_{Ar}), 127.5 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.0 (*dia*-1, CH_{Ar}), 129.9 (*dia*-2, CH_{Ar}), 130.1 (*dia*-1, CH_{Ar}), 130.5 (*dia*-2, CH_{Ar}), 134.7 (*dia*-2, CH_{Ar}), 138.8 (*dia*-2, C_{Ar}), 139.8 (*dia*-1, C_{Ar}), 162.9 (*dia*-1, CO₂R), 163.5 (*dia*-2, CO₂R), 210.8 (*dia*-1, *dia*-2, COR) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3473 (br), 3063 (w), 2930 (s), 2856 (m), 2667 (w), 2224 (w), 2073 (w), 1986 (w), 1773 (s), 1714 (s), 1604 (m), 1451 (m), 1381 (m), 1284 (m), 1213 (m), 1147 (m), 1062 (s), 996 (m), 928 (s), 834 (w), 784 (w), 749 (m), 713 (m), 689 (m), 634 (w), 585 (w), 523 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 275 [M⁺+H] (7), 244 (7), 149 (17), 146 (6), 134 (25), 133 (46), 126 (25), 111 (55), 105 (25), 104 (17), 83 (100), 77 (23), 71 (15), 55 (44), 51 (11).

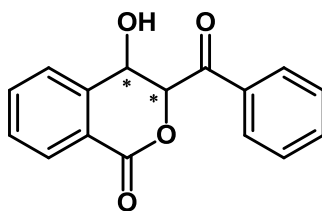
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 303 [M⁺+C₂H₅] (4), 275 [M⁺+H] (36), 133 (100), 111 (6).

HRMS (ESI): C₁₆H₁₈O₄Na [M⁺+Na]

berechnet: 297.1097

gefunden: 297.1097

3-Benzoyl-4-hydroxyisochroman-1-on (338)**rac-338**

Nach **AAV 5** wurden 134 mg des Aldehyds **324** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das racemische Produkt **338** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 48 mg (0.18 mmol, 36%)

DC: $R_f = 0.46$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

dr: 1:2.5 (*dia*-1 anti:*dia*-2 syn)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 3.97$ (*dia*-1, br s, 1H, OH), 4.12 (*dia*-2, br s, 1H, OH), 5.21 (*dia*-2, d, $J = 4.9$ Hz, 1H, CH), 5.29 (*dia*-1, d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 5.75 (*dia*-1, d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 5.97 (*dia*-2, d, $J = 5.0$ Hz, 1H, CH), 7.38 - 7.61 (*dia*-1, *dia*-2, m, 10H, CH_{Ar}), 7.88 - 7.97 (*dia*-1, *dia*-2, m, 6H, CH_{Ar}), 8.01 - 8.04 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 65.3$ (*dia*-1, CH), 65.9 (*dia*-2, CH), 80.3 (*dia*-2, CH), 82.4 (*dia*-1, CH), 123.7 (*dia*-2, C_{Ar}), 123.8 (*dia*-1, C_{Ar}), 127.1 ((*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 127.9 (*dia*-2, CH_{Ar}), 128.8 (*dia*-1, CH_{Ar}), 129.0 (*dia*-1, *dia*-2, 4C, CH_{Ar}), 129.4 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.5 (*dia*-1, 2C, CH_{Ar}), 129.7 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.8 (*dia*-1, CH_{Ar}), 133.5 (*dia*-1, C_{Ar}), 134.1 (*dia*-2, CH_{Ar}), 134.3 (*dia*-2, CH_{Ar}), 134.4 (*dia*-1, CH_{Ar}), 134.6 (*dia*-2, C_{Ar}), 134.7 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 137.9 (*dia*-1, C_{Ar}), 138.9 (*dia*-2, C_{Ar}), 163.6 (*dia*-2, CO₂R), 163.7 (*dia*-1, CO₂R), 193.3 (*dia*-1, COPh) 195.1 (*dia*-2, COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3412 (m), 3066 (w), 2923 (w), 2654 (w), 2319 (w), 2167 (w), 2117 (w), 2052 (w), 1988 (w), 1699 (vs), 1597 (m), 1491 (w), 1451 (m), 1384 (m), 1340 (w), 1279 (m), 1231 (s), 1124 (s), 1054 (w), 1026 (w), 997 (w), 953 (w), 914 (w), 885 (w), 851 (m), 806 (w), 765 (m), 726 (w), 689 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 250 [$\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$] (6), 223 (10), 146 (50), 135 (21), 118 (15), 105 (100), 89 (11), 77 (84), 63 (5), 51 (29).

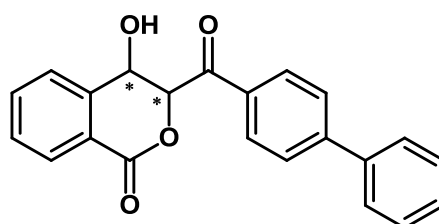
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 297 [$\text{M}^+ + \text{C}_2\text{H}_5$] (12), 269 [$\text{M}^+ + \text{H}$] (31), 251 (20), 223 (6), 163 (5), 147 (45), 133 (19), 105 (100), 91 (2), 77 (1).

HRMS (ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}$ [M^+]

berechnet: 291.0628

gefunden: 291.0628

3-([1,1'-Biphenyl]-4-carbonyl)-4-hydroxyisochroman-1-on (339)

rac-339

Nach **AAV 5** wurden 172 mg des Aldehyds **328** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt und das racemische Produkt **339** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 37 mg (0.11 mmol, 22%)

DC: $R_f = 0.43$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

dr: 1:1.8 (*dia*-1 syn:*dia*-2 anti)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD):

$\delta = 5.14$ (*dia*-1, d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 5.31 (*dia*-2, d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 6.24 (*dia*-2, d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH), 6.42 (*dia*-1, d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 7.33 - 7.64 (*dia*-1, *dia*-2, m, 12H, CH_{Ar}), 7.66 - 7.72 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_{Ar}), 7.75 - 7.82 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_{Ar}), 8.05 - 8.13 (*dia*-1, *dia*-2, m, 6H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD):

$\delta = 65.3$ (*dia*-1, CH), 65.7 (*dia*-2, CH), 82.1 (*dia*-2, CH), 84.1 (*dia*-1, CH), 123.7 (*dia*-2, C_{Ar}), 124.2 (*dia*-1, C_{Ar}), 126.7 (*dia*-1, *dia*-2, 4C, CH_{Ar}), 126.8 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 127.2 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 127.9 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 128.1 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 128.3 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 128.7 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 129.0 (*dia*-1, *dia*-2, 4C, CH_{Ar}), 129.2 (*dia*-1, *dia*-2, 4C, CH_{Ar}), 129.3 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 133.9 (*dia*-1, C_{Ar}), 134.2 (*dia*-2, C_{Ar}), 138.9 (*dia*-1, C_{Ar}), 139.5 (*dia*-2, C_{Ar}), 142.5 (*dia*-1, C_{Ar}), 142.8 (*dia*-2, C_{Ar}), 144.3 (*dia*-1, C_{Ar}), 144.7 (*dia*-2, C_{Ar}), 163.6 (*dia*-2, CO₂R), 163.7 (*dia*-1, CO₂R), 193.5 (*dia*-1, COAr), 193.9 (*dia*-2, COAr) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3851$ (w), 3418 (br), 3062 (w), 2921 (m), 2855 (m), 2659 (w), 2321 (w), 2093 (w), 1929 (w), 1718 (vs), 1598 (s), 1457 (m), 1400 (m), 1235 (s), 1111 (vs), 845 (m), 747 (s), 692 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 344 [M⁺] (3), 326 (31), 198 (13), 181 (100), 153 (27), 152 (60), 145 (31), 135 (7), 117 (8), 105 (9), 89 (43), 77 (13), 63 (6), 51 (5).

MS-Spektrum (CI, Methan):

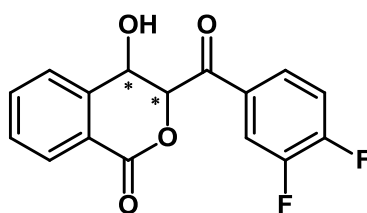
m/z (%) = 373 [M⁺+C₂H₅] (4), 345 [M⁺+H] (51), 327 (100), 209 (8), 199 (9), 181 (80), 173 (14), 147 (15).

HRMS (ESI): $C_{22}H_{16}O_4Na$ [$M^+ + Na$]

berechnet: 367.0941

gefunden: 367.0941

3-(3,4-Difluorbenzoyl)-4-hydroxyisochroman-1-on (340)



rac-340

Nach **AAV 5** wurden 151 mg des Aldehyds **327** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt und das racemische Produkt **340** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 34 mg (0.11 mmol, 22%)

DC: $R_f = 0.41$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

dr: 1:1.4 (*dia*-1 syn:*dia*-2 anti)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 5.29$ (*dia*-2, d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 5.31 (*dia*-1, d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 5.62 (*dia*-1, d, $J = 2.6$ Hz, 1H, CH), 5.76 (*dia*-2, d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CH), 7.20 - 7.29 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}), 7.44 - 7.54 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_{Ar}), 7.59 - 7.70 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}), 7.80 - 7.92 (*dia*-1, *dia*-2, m, 4H, CH_{Ar}), 8.03 - 8.09 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$):

Hauptdiastereomer:

$\delta = 65.0$ (*dia*-2, CH), 65.9 (*dia*-1, CH), 80.8 (*dia*-1, CH), 81.5 (*dia*-2, CH), 118.0 (*dia*-1, CH_{Ar}), 118.2 (*dia*-2, CH_{Ar}), 123.2 (*dia*-1, C_{Ar}), 123.6 (*dia*-2, C_{Ar}), 126.6 (*dia*-2,

CH_{Ar}), 127.1 (*dia*-1, CH_{Ar}), 128.2 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.4 (*dia*-1, CH_{Ar}), 129.9 (*dia*-2, CH_{Ar}), 130.1 (*dia*-1, CH_{Ar}), 130.4 (*dia*-2, CH_{Ar}), 130.8 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 131.2 (*dia*-1, CH_{Ar}), 134.7 (*dia*-2, CH_{Ar}), 134.8 (*dia*-1, CH_{Ar}), 135.0 (*dia*-2, C_{Ar}), 135.4 (*dia*-1, C_{Ar}), 138.6 (*dia*-2, C_{Ar}), 138.8 (*dia*-1, C_{Ar}), 149.4 (*dia*-2, C_{Ar}), 151.7 (*dia*-1, C_{Ar}), 153.3 (*dia*-2, C_{Ar}), 155.8 (*dia*-1, C_{Ar}), 162.9 (*dia*-2, CO₂R), 163.1 (*dia*-1, CO₂R), 191.3 (*dia*-2, COAr), 193.2 (*dia*-1, COAr) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3424 (br), 3074 (w), 2925 (w), 2626 (w), 2324 (w), 2074 (w), 1707 (s), 1606 (s), 1515 (s), 1427 (s), 1273 (s), 1172 (m), 1106 (s), 1030 (m), 890 (m), 823 (m), 761 (s), 693 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 286 [M⁺-H₂O] (86), 259 (76), 163 (14), 146 (56), 145 (62), 141 (100), 135 (71), 133 (21), 118 (15), 117 (15), 113 (45), 105 (27), 89 (50), 77 (26), 63 (25), 51 (10).

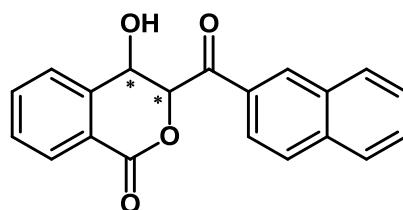
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 333 [M⁺+C₂H₅] (5), 305 [M⁺+H] (21), 287 (100), 147 (14), 141 (15), 133 (10).

HRMS (ESI): C₁₆H₁₀O₄F₂Na [M⁺+Na]

berechnet: 327.0439

gefunden: 327.0436

3-(2-Naphthoyl)-4-hydroxyisochroman-1-on (341)

rac-341

Nach **AAV 5** wurden 159 mg des Aldehyds **328** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das racemische Produkt **431** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0.12 mmol, 24%)

DC: $R_f = 0.37$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

dr: 1:7.8 (*dia*-1 syn:*dia*-2 anti)

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD):

$\delta = 5.17$ (*dia*-1, d, $J = 2.4$ Hz, 1H, CH), 5.35 (*dia*-2, d, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH), 6.56 (*dia*-1, d, $J = 2.5$ Hz, 1H, CH), 6.39 (*dia*-2, d, $J = 3.4$ Hz, 1H, CH), 7.50-7.75 (*dia*-1, *dia*-2, m, 10H, CH_{Ar}), 7.89-8.13 (*dia*-1, *dia*-2, m, 12H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD):

$\delta = 65.7$ (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH), 82.1 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH), 123.8 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 124.0 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, C_{Ar}), 126.7 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 127.2 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 127.4 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 128.2 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 128.6 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 129.0 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 129.2 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 129.4 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 130.7 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 132.5 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, C_{Ar}), 132.6 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, C_{Ar}), 134.2 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 135.8 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, C_{Ar}), 139.6 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, C_{Ar}), 162.3 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CO₂R), 193.9 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, COAr) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3824$ (w), 3322 (m), 3061 (w), 2926 (w), 2855 (w), 2651 (w), 2298 (w), 2178 (w), 2046 (w), 1978 (w), 1690 (vs), 1601 (m), 1464 (m), 1403 (m), 1251 (s), 1109 (s), 1025 (s), 923 (m), 867 (m), 817 (m), 747 (s), 694 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 318 [M⁺] (10), 300 (95), 172 (12), 155 (100), 145 (29), 127 (40), 89 (20), 77 (6), 63 (3).

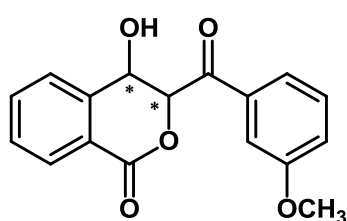
MS-Spektrum (Cl, Methan):

m/z (%) = 341 [$M^+ + C_2H_5$] (7), 319 [$M^+ + H$] (40), 301 (100), 173 (5), 155 (37), 147 (8).

HRMS (ESI): $C_{20}H_{14}O_4Na$ [$M^+ + Na$]

berechnet: 341.0784

gefunden: 341.0784

3-(3-Methoxybenzoyl)-4-hydroxyisochroman-1-on (342)**rac-342**

Nach **AAV 5** wurden 149 mg des Aldehyds **325** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt und das racemische Produkt **342** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 26 mg (0.09 mmol, 17%)

DC: $R_f = 0.29$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

dr: 1:1.3 (*dia*-1 syn:*dia*-2 anti)

 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

$\delta = 3.87$ (*dia*-2, s, 3H, CH_3), 3.93 (*dia*-1, s, 3H, CH_3), 5.24 (*dia*-2, d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH), 5.29 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.75 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, CH), 5.94 (*dia*-2, d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH), 7.03 - 7.09 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}), 7.14 - 7.32 (*dia*-1, *dia*-2, m, 10H, CH_{Ar}), 7.94 - 7.98 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}), 8.02 - 8.07 (*dia*-1, *dia*-2, m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

δ = 55.5 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH₃), 66.0 (*dia*-2, CH), 67.2 (*dia*-1, CH), 80.0 (*dia*-1, CH), 82.3 (*dia*-2, CH), 112.1 (*dia*-1, *dia*-2, 2C, CH_{Ar}), 119.9 (*dia*-2, CH_{Ar}), 120.1 (*dia*-1, CH_{Ar}), 120.9 (*dia*-1, CH_{Ar}), 121.1 (*dia*-2, CH_{Ar}), 122.5 (*dia*-1, C_{Ar}), 123.8 (*dia*-2, C_{Ar}), 126.9 (*dia*-1, CH_{Ar}), 127.0 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.5 (*dia*-2, CH_{Ar}), 129.7 (*dia*-1, CH_{Ar}), 130.0 (*dia*-2, CH_{Ar}), 130.3 (*dia*-1, CH_{Ar}), 130.7 (*dia*-2, C_{Ar}), 130.9 (*dia*-1, C_{Ar}), 132.7 (*dia*-2, CH_{Ar}), 133.1 (*dia*-1, CH_{Ar}), 134.6 (*dia*-1, C_{Ar}), 134.9 (*dia*-2, C_{Ar}), 134.3 (*dia*-2, CH_{Ar}), 137.0 (*dia*-2, C_{Ar}), 138.1 (*dia*-1, C_{Ar}), 160.0 (*dia*-1, CO₂R), 165.8 (*dia*-2, CO₂R), 193.1 (*dia*-1, COAr), 194.8 (*dia*-2, COAr) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3452 (br), 3074 (w), 2940 (w), 2840 (w), 2330 (w), 2172 (w), 2092 (w), 1694 (s), 1590 (s), 1457 (m), 1431 (m), 1371 (m), 1255 (vs), 1202 (m), 1125 (m), 1092 (m), 1028 (m), 926 (w), 876 (m), 757 (s), 687 (m) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 298 [M⁺] (10), 280 (13), 152 (11), 150 (62), 145 (9), 136 (12), 135 (100), 133 (16), 107 (27), 105 (10), 92 (15), 89 (8), 77 (36), 63 (7), 51 (8).

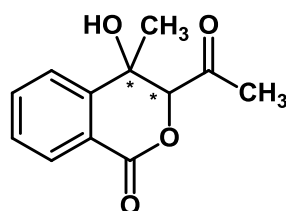
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 299 [M⁺+H] (42), 281 (36), 150 (15), 133 (100).

HRMS (ESI): C₁₇H₁₄O₅Na [M⁺+Na]

berechnet: 321.0733

gefunden: 321.0729

3-Acetyl-4-hydroxy-4-methylisochroman-1-on (343)

343

Nach **AAV 5** wurden 110 mg des Ketons **332** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (S)-Prolin (0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **343** als farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 109 mg (0.5 mmol, quant.)

DC: R_f = 0.45 (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

ee: 52%

dr: >1:20

HPLC: Hauptdiastereomer R_t = 9.95 min Nebenantiomere R_t = 11.31 min Hauptenantiomere
(Daciel Chiralpak M, *n*-Heptan/EtOH 9:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 1.48 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 4.17 (s, 1H, OH), 4.74 (s, 1H, CH), 7.40 - 7.50 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.57 - 7.70 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.83 - 8.02 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 25.0 (CH₃), 28.7 (CH₃), 70.5 (COHCH₃), 84.4 (CH), 121.4 (C_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 146.2 (C_{Ar}), 163.0 (CO₂R), 209.8 (COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3456 (br), 3074 (w), 2982 (m), 2924 (m), 2851 (w), 2766 (vw), 2527 (vw), 2328 (vw), 2254 (m), 1955 (vw), 1851 (w), 1730 (vs), 1604 (s), 1541 (w), 1459 (m), 1418 (w), 1366 (m), 1262 (s), 1110 (m), 1057 (m), 1030 (w), 1003 (w), 959 (m), 913 (s), 846 (w), 801 (m), 764 (m), 732 (m), 700 (m), 675 (w), 650 (w), 623 (m), 559 (m), 499 (w) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 220 [M⁺] (2), 205 (4), 177 (3), 163 (11), 147 (100), 131 (25), 105 (32), 91 (14), 77 (27), 65 (5), 51 (7).

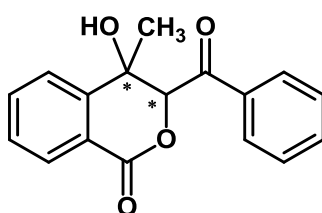
MS-Spektrum (Cl, Methan):

m/z (%) = 249 [$M^+ + C_2H_5$] (6), 221 [$M^+ + H$] (36), 161 (100), 147 (36), 133 (3), 105 (4).

HRMS (ESI): $C_{12}H_{12}O_4$ [$M^+ + H$]

berechnet: 243.0628

gefunden: 243.0628

3-Benzoyl-4-hydroxy-4-methylisochroman-1-on (344)*rac*-344

Nach **AAV 5** wurden 141 mg des Ketons **333** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL DMF gelöst und 3 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **344** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 39 mg (0.14 mmol, 28%)

DC: $R_f = 0.58$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

Smp.: 128 °C

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.80$ (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 1H, OH), 5.59 (s, 1H, CH), 7.38 - 7.54 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.73 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.92 - 8.02 (m, 3H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

$\delta = 28.8$ (CH₃), 70.3 (COHCH₃), 82.1 (CH), 123.2 (CH_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.8 (2C, CH_{Ar}), 129.7 (2C, CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 146.3 (C_{Ar}), 171.2 (CO₂R), 197.6 (COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3439 (br), 3070 (w), 3020 (w), 2978 (w), 2924 (m), 2853 (w), 2458 (vw), 2326 (vw), 1974 (vw), 1725 (vs), 1600 (m), 1540 (w), 1452 (m), 1375 (m), 1322 (w), 1292 (w), 1237 (s), 1163 (w), 1104 (s), 1023 (m), 1003 (m), 941 (m), 866 (w), 807 (w), 759 (s), 695 (m), 652 (m), 600 (vw), 568 (w), 544 (vw), 500 (w), 467 (vw) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 177 [M^+ -COPh] (3), 160 (66), 147 (31), 131 (25), 105 (100), 91 (16), 77 (86), 65 (6), 51 (29).

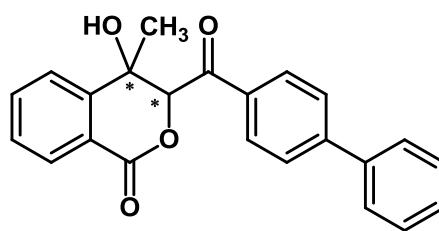
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 311 [M^+ + C_2H_5] (8), 283 [M^+ +H] (17), 265 (7), 161 (23), 147 (30), 133 (3), 105 (100), 91 (1).

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$ [M^+ +H]

berechnet: 305.0784

gefunden: 305.0782

3-([1,1'Biphenyl]-4-carbonyl)-4-hydroxy-4-methylisochroman-1-on (345)

rac-345

Nach **AAV 5** wurden 179 mg des Ketons **334** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (*R*)- und (*S*)-Prolin (1:1 Gemisch, 0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL DMF gelöst und 4 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **345** als farbloser Feststoff erhalten.

Ausbeute: 79 mg (0.22 mmol, 44%)
DC: $R_f = 0.62$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)
Smp.: 190 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):

$\delta = 1.78$ (s, 3H, CH₃), 3.88 (s, 1H, OH), 5.60 (s, 1H, CH), 7.38 - 7.50 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.58 - 7.62 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.64 - 7.90 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.96 - 7.99 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.04 - 8.09 (m, 2H, CH_{Ar}), ppm.

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):

$\delta = 28.8$ (CH₃), 70.4 (COHCH₃), 82.2 (CH), 123.2 (CH_{Ar}), 127.3 (2C, CH_{Ar}), 127.4 (2C, CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 129.0 (2C, CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 130.3 (2C, CH_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 139.4 (C_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 146.0 (C_{Ar}), 147.3 (C_{Ar}), 164.3 (CO₂R), 196.6 (COAr) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3779$ (vw), 3701 (vw), 3407 (m), 3064 (w), 2978 (w), 2925 (w), 2612 (w), 2318 (w), 2249 (w), 2191 (w), 2105 (w), 2042 (w), 1976 (w), 1691 (vs), 1599 (s), 1456 (m), 1373 (m), 1295 (m), 1232 (s), 1168 (w), 1095 (s), 1027 (m), 999 (m), 942 (m), 853 (m), 800 (w), 761 (s), 735 (s), 692 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 358 [M⁺] (5), 212 (3), 198 (9), 181 (100), 160 (31), 152 (21), 147 (10), 131 (5), 105 (3), 103 (3), 91 (2), 77 (4), 51 (1).

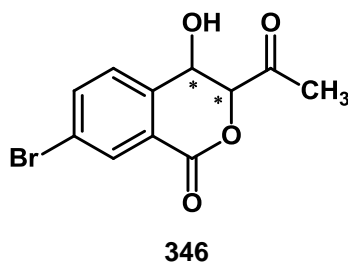
MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 359 [M⁺+H] (54), 341 (7), 209 (12), 181 (100), 173 (24), 161 (55), 147 (42).

HRMS (ESI): C₂₃H₁₈O₄Na [M⁺+Na]

berechnet: 381.1097

gefunden: 381.1100

3-Acetyl-7-brom-4-hydroxyisochroman-1-on (346)

Nach **AAV 5** wurden 142 mg des Aldehyds **262** (0.5 mmol, 1.0 eq.) und 17 mg (S)-Prolin (0.15 mmol, 30 mol%) in 0.5 mL Acetonitril gelöst und 2 Tage bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde direkt säulenchromatographisch an Kieselgel (*n*-Pentan/Et₂O 1:1) aufgereinigt und das Produkt **346** als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 135 mg (0.48 mmol, 95%)

DC: $R_f = 0.35$ (*n*-Pentan/Et₂O 1:1)

ee: 60%

dr: 1:2 (*dia*-1 syn: *dia*-2 anti)

HPLC: Hauptdiastereomer $R_t = 16.93$ min Nebenenantiomer
 $R_t = 19.11$ min Hauptenantiomer
 Nebendiastereomer $R_t = 9.67$ min Nebenenantiomer
 $R_t = 11.52$ min Hauptenantiomer

(Daciel Chiralpak M, *n*-Heptan/EtOH 9:1)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD):

$\delta = 2.21$ (*dia*-2, s, 3H, CH₃), 2.28 (*dia*-1, s, 3H, CH₃), 5.10 (*dia*-2, m, 2H, CH), 5.32 (*dia*-1, m, 2H, CH), 7.65 - 7.75 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.90 - 7.96 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CD₃OD):

$\delta = 25.8$ (*dia*-2, CH₃), 27.1 (*dia*-1, CH₃), 63.8 (*dia*-2, CH), 64.8 (*dia*-1, CH), 84.6 (*dia*-1, CH), 86.6 (*dia*-2, CH), 122.9 (*dia*-2, C_{Ar}), 125.9 (*dia*-1, C_{Ar}), 126.5 (*dia*-1, C_{Ar}), 128.9 (*dia*-2, C_{Ar}), 130.4 (*dia*-2, CH_{Ar}), 130.5 (*dia*-1, CH_{Ar}), 131.1 (*dia*-2, CH_{Ar}), 131.2 (*dia*-1, CH_{Ar}), 132.6 (*dia*-2, CH_{Ar}), 132.8 (*dia*-1, CH_{Ar}), 140.4 (*dia*-2, C_{Ar}), 141.3 (*dia*-1, C_{Ar}), 163.2 (*dia*-2, CO₂R), 163.5 (*dia*-1, CO₂R), 202.3 (*dia*-2, COCH₃), 204.4 (*dia*-1, COCH₃) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3343$ (br), 3083 (w), 2920 (m), 2481 (m), 2173 (w), 2049 (w), 1961 (w), 1706 (vs), 1589 (m), 1379 (m), 1244 (m), 1115 (s), 1062 (s), 883 (m), 843 (m), 776 (m), 689 (m) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

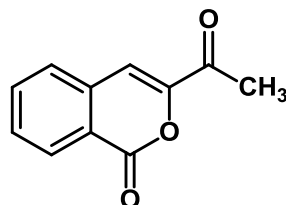
m/z (%) = 287 [$\text{M}^+\text{+H}$] (12), 285 (13), 243 (39), 241 (83), 226 (52), 224 (45), 215 (65), 213 (100), 211 (34), 198 (26), 196 (25), 185 (27), 183 (30), 169 (9), 157 (14), 155 (34), 118 (11), 105 (6), 89 (14), 77 (29), 63 (5), 51 (13).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 315 [$\text{M}^+\text{+C}_2\text{H}_5$] (4), 313 (5), 287 [$\text{M}^+\text{+H}$] (55), 285 (61), 269 (17), 267 (19), 243 (9), 241 (16), 239 (13), 227 (90), 225 (100), 213 (25), 207 (9), 147 (8).

4.4.13 Synthese der Isochromenone

3-Acetyl-isochromen-1-on (231)



231

Es wurden 2.0 g 2-Formylbenzoesäure (13.3 mmol, 1.0 eq.), 1.06 mL Chloraceton (**171**) (13.3 mmol, 1.0 eq.) und 1.9 mL Triethylamin (13.3 mmol, 1.0 eq.) in 26 mL Aceton gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **231** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 2.5 g (13.3 mmol, quant.)

DC: $R_f = 0.67$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3):

$\delta = 2.59$ (s, 3H, CH_3), 7.40 (s, 1H, CH), 7.62 - 7.71 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.78 - 7.85 (m, 1H, CH_{Ar}), 8.33 - 8.38 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3):

$\delta = 26.1$ (CH_3), 108.9 (CH), 122.9 (C_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 130.1 (CH_{Ar}), 130.8 (CH_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 135.3 (CH_{Ar}), 149.5 (C), 160.8 (CO_2R), 192.1 (COCH_3) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu} = 3415$ (vw), 3345 (w), 3085 (m), 3003 (vw), 2924 (m), 2851 (w), 2724 (vw), 2649 (vw), 2450 (vw), 2288 (w), 2171 (w), 2120 (w), 2056 (vw), 1995 (vw), 1933 (vw), 1895 (vw), 1862 (vw), 1772 (w), 1721 (s), 1676 (s), 1598 (m), 1564 (m), 1483 (w), 1451

(m), 1370 (m), 1298 (s), 1245 (m), 1202 (s), 1088 (s), 1050 (m), 1020 (m), 971 (m), 922 (m), 895 (m), 866 (m), 796 (w), 749 (s), 683 (s) cm^{-1} .

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

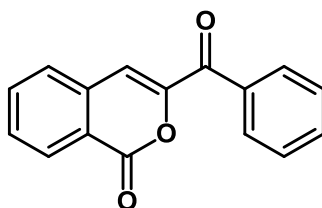
m/z (%) = 188 [M^+] (25), 161 (3), 145 (35), 135 (10), 117 (14), 105 (11), 89 (100), 77 (16), 63 (33), 51 (13).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 217 [$\text{M}^+\text{C}_2\text{H}_5$] (4), 189 [M^+H] (100), 147 (16), 133 (15).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹⁷

3-Benzoyl-isochromen-1-on (347)



347

Es wurden 2.0 g 2-Formylbenzoesäure (13.3 mmol, 1.0 eq.), 2.6 g 2-Bromacetonphenon (13.3 mmol, 1.0 eq.) und 1.9 mL Triethylamin (13.3 mmol, 1.0 eq.) in 26 mL Aceton gelöst und 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurden Wasser und DCM zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase drei Mal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt **347** wurde ohne weitere Aufreinigung als gelbes Öl erhalten.

Ausbeute: 3.1 g (12.5 mmol, 94%)

DC: $R_f = 0.70$ (*n*-Pentan/ Et_2O 1:1)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ = 7.40 (s, 1H, CH), 7.49 - 7.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.61 - 7.72 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.79 - 7.86 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.98 - 8.03 (m, 2H, CH_{Ar}), 8.36 - 8.40 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ = 112.9 (CH), 122.6 (C_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 128.6 (2C, CH_{Ar}), 129.3 (2C, CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 135.2 (CH_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 150.1 (C_q), 160.6 (CO₂R), 186.6 (COPh) ppm.

IR-Spektrum (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3448 (w), 3064 (w), 2926 (vw), 2690 (w), 2325 (w), 2113 (w), 1994 (w), 1912 (w), 1730 (s), 1669 (s), 1601 (s), 1487 (w), 1449 (m), 1351 (m), 1300 (s), 1259 (m), 1240 (m), 1181 (m), 1110 (m), 1042 (m), 1014 (s), 933 (w), 908 (m), 887 (m), 859 (m), 815 (m), 790 (m), 754 (m), 725 (s), 682 (s) cm⁻¹.

MS-Spektrum (EI, 70 eV):

m/z (%) = 250 [M⁺+H] (37), 145 (84), 117 (21), 105 (61), 89 (100), 77 (47), 63 (27), 51 (28).

MS-Spektrum (CI, Methan):

m/z (%) = 279 [M⁺+C₂H₅] (10), 251 [M⁺+H] (100), 173 (5), 145 (6), 105 (4), 89 (3).

Die Daten stimmen mit denen der Literatur überein.¹¹³

5 Danksagung

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

Herrn *Prof. Dr. Dieter Enders* bin ich für die Aufnahme in seinem Arbeitskreis, für die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen, die interessante Themenstellung, aber ganz besonders für die gewährten Freiheiten und die vielen anregenden Diskussionen dankbar.

Frau *Karin Risse* und Herrn *Dr. Wolfgang Bettray* danke ich für die Bewältigung der bürokratischen Hürden an der Hochschule, die tolle Organisation und die fortwährende Hilfe.

Frau *Sabine Drehsen* und Frau *Desirée Gilliam* danke ich für die Durchführung der zahlreichen HPLC- und GC-Messungen.

Frau *Anette Müller*, Herrn *Dr. Jan Runsink* und Herrn *Dr. Christoph Räuber* danke ich für die Aufnahme der NMR-Spektren.

Bei Herrn *Dr. Wolfgang Bettray*, Frau *Gertrud Schellenberg*, Frau *Angelika Melswich* und Frau *Christel Dittmer* möchte ich mich für die Aufnahme der IR- und MS-Spektren bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Frau *Claudia Schleep* und Frau *Desirée Gilliam* für die Erstellung der Elementaranalysen.

Für die Röntgen-Strukturanalysen möchte ich mich bei Herrn *Prof. Dr. Gerhard Raabe* und Frau *Dr. Iuliana Atodiresei* bedanken.

Herrn *Hasso Jussen* und Herrn *Christian Muschiol* danke ich für die schnelle Reparatur von Glasgeräten.

Mein Dank gilt auch meiner Auszubildenden Frau *Corinna Steimel* und meinen engagierten Forschern und Bachelorstudenten Herrn *Sebastian Keeß*, Herrn *Sven Rehling* und Herrn *Kai Schute* für ihren Beitrag zu dieser Arbeit.

Äußerem möchte ich mich bei allen derzeitigen und vielen ehemaligen Arbeitskreismitgliedern für die freundliche Aufnahme in den Arbeitskreis und die gute Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich einen besonderen Dank an die Arbeitskreismitglieder Frau *Kristina Deckers*, Herrn *Christian Beceno*, Herrn Dr. *Florian Boeck*, Herrn *Nico Erdmann*, Herrn Dr. *Dominik Göddertz*, Herrn *Robert Hahn*, Herrn Dr. *Jens Liebich*, Herrn *Gregor Urbanietz* und Herrn *Christian Wagner* für die vielen hilfreichen und anregenden Gespräche, die freundliche Arbeitsatmosphäre sowie die Korrektur dieses Manuskriptes richten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meinen Eltern, die viel dazu beigetragen haben, dass ich diese Arbeit erfolgreich durchführen konnte.

6 Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
[α]	Drehwert
AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
abs.	absolut
Ac	Acetyl
AIBN	Azo-bis-(isobutylnitril)
Ar	Aryl
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion (englisch: attenuated total reflection)
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breites Signal
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
C _{Ar}	Aromatischer Kohlenstoff
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CH _{Ar}	Aromatische CH-Gruppe
CI	Chemische Ionisation
d	Tage
d (NMR)	Dublett
δ	Chemische Verschiebung in ppm
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett aus Dubletts
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid

<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
EtOAc	Ethylacetat
eV	Elektronenvolt
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunden
HOMO	Höchstes besetztes Molekülorbital (englisch: highest occupied molecular orbital)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HV	Hochvakuum
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (englisch: high performance (pressure) liquid chromatography)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (englisch: high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	Niedrigstes unbesetztes Molekülorbital (englisch: lowest unoccupied molecular orbital)
<i>m</i>	<i>meta</i>
m (IR)	mittel
m (NMR)	Multiplett
M	Molarität (mol/l)
m-CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
mg	Milligramm

MHz	Megahertz
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mmol	Millimol
mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
MTBE	<i>tert</i> -Butylmethylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernspinresonanz (englisch: nuclear magnetic resonance)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
Pr	Propyl
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor
R _t	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
s (IR)	stark
s (NMR)	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
TMS (NMR)	Trimethylsilan
TMS als Rest	Trimethylsilyl
$\tilde{\nu}$	Wellenlänge
w (IR)	schwach

7 Literaturverzeichnis

- ¹ Biokatalyse: a) S. M. Roberts, *Biocatalysts for Fine Chemicals Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1999**; b) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; c) A. S. Bommarius, B. R. Riebel, *Biocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- ² W. S. Knowels, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *16*, 106.
- ³ T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **2002**, *27*, 566.
- ⁴ T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *102*, 5974.
- ⁵ Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3824; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741.
- ⁶ R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760.
- ⁷ R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.
- ⁸ Metallkatalyse: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1994**; b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2. Aufl., Wiley-VCH, New York, **2000**; d) E. M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2., Aufl. Weinheim, **2004**.
- ⁹ a) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740; b) *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97.
- ¹⁰ G. Bredig, P. S. Fieske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
- ¹¹ A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- ¹² a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; c) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; d) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; e) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79; f) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001; g) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719; h) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; i) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253.

- 13 B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.
- 14 a) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481; b) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
- 15 Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- 16 U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *13*, 492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- 17 a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911; b) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5890; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766.
- 18 a) R. Mahrwald *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1095; b) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; c) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.
- 19 a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395; b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386.
- 20 a) B. List, *Synlett* **2001**, 1675; b) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573; c) B. List, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548; d) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580.
- 21 a) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798; b) R. I. Storer, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7705.
- 22 a) G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovics, R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207; b) P. W. Hickmott, *Tetrahedron* **1982**, *38*, 1975.
- 23 C. Pidathala, L. Hoang, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2891; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2785.
- 24 a) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273; c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475; d) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16.
- 25 N. Itagaki, M. Kimura, T. Sugahara, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4185.
- 26 a) J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjaersgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296; b) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001; c) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465.

- 27 a) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102; b) M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348; c) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.
- 28 a) A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790; b) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656; c) N. Kumaragurubaran, K. Juhl, W. Zhuang, A. Bøgevig, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254; d) H. Vogt, S. Vanderheiden, S. Bräse, *Chem. Commun.* **2003**, 2448; e) J. T. Suri, D. D. Steiner, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885.
- 29 a) G. Zhong, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4379; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4247; b) S. P. Brown, M. P. Brochu, C. J. Sinz, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10808; c) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8293; d) A. Bøgevig, H. Sundén, A. Córdova, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1129; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1109; e) A. Córdova, H. Sundén, A. Bøgevig, M. Johansson, F. Himo, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3673; f) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1132; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1112; g) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, K. Hibino, M. Shoji, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5966; h) N. Momiyama, H. Torii, S. Saito, H. Yamamoto, *Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5374.
- 30 M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
- 31 a) S. D. Taylor, C. C. Kotoris, G. Hum, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12431; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119; c) P. M. Pihko, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 558; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 544; d) G. K. S. Prakash, P. Beier, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2228; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2172; e) Y. Hamashima, M. Sodeoka, *Synlett* **2006**, 1467; f) L. Hintermann, A. Togni, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4530; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359; g) A. Togni, A. Mezzetti, P. Barthazy, C. Becker, I. Devillers, R. Frantz, L. Hintermann, M. Perseghini, M. Sanna, *Chimica* **2001**, *55*, 801; h) L. Hintermann, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2425; i) H. Ibrahim, F. Kleinbeck, A. Togni, *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 605; j) Y. Hamashima, K. Yagi, H. Takano, L. Tamás, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530; k) T. Suzuki, T. Goto, Y. Hamashima, M. Sodeoka, *J. Org. Chem.*

- 2007**, 72, 246; l) M. Marigo, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2133; m) L. Bernardi, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 1324; n) N. Shibata, J. Kohno, K. Takai, T. Ishimaru, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4204.
- ³² a) W. Notz, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580; b) M. T. Hechavarria Fronseca, B. List, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3958; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Tamura, H. Yamaguchi, R. Masui, M. Shoji, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 16028; d) J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 425.
- ³³ A) b. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423; b) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260; c) D. Enders, A. Seki, *Synlett* **2002**, 26; d) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2559.
- ³⁴ S. J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2250.
- ³⁵ a) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4441; b) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737; c) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611; d) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1147; e) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84; f) C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. V. Ley, *Synlett*, **2005**, 611; g) N. Masse, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4966; h) D. Enders, S. Chow, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4578; i) D. Diez, M. J. Gil, R. F. Moro, I. S. Marcos, P. Garcia, P. Basabe, N. M. Garrido, H. B. Broughton, J. G. Urones, *Tetrahedron* **2007**, 63, 740; j) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065.
- ³⁶ a) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Soji, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 4284; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212; b) W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 1393; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369; c) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoña, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 6130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5984.
- ³⁷ a) 12a-d und b) 27c.

- 38 a) 37 und b) K. A. Ahrendt, C. J. Borth, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; c) A. B. Northrup, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- 39 a) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; b) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819.
- 40 D. B. Ramachary, R. Mondal, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7689.
- 41 Y. K. Chen, M. Yoshida, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.
- 42 a) N. Halland, P. S. Aburel, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661; b) N. Halland, T. Hansen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5105; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955; c) S. Brandau, A. Landa, J. Franzén, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305; d) K. R. Knudsen, C. E. T. Mitchell, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2006**, 66; e) A. Carlone, M. Marigo, C. North, A. Landa, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 4928.
- 43 W. Wang, H. Li, J. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *8*, 1637.
- 44 a) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331; b) S. Hannessian, Z. Shiao, J. S. Warriar, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4787.
- 45 a) A. Prieto, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897; b) C. E. T. Mitchell, S. E. Brenner, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2005**, 5346.
- 46 a) M. Marigo, J. Franzén, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964; b) W. Zhuang, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964; c) A. Lattanzi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2579; d) H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *47*, 99; e) A. Lattanzi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 339; f) S. Lee, D. C. W. MacMillan, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11413; g) A. Lattanzi, A. Russo, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12264.
- 47 R. K. Kunz, D. C. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- 48 S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.
- 49 a) M. S. Sigma, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1336; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 7; b) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867.

- 50 Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187.
- 51 a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672; b)
T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*
2005, 127, 119.
- 52 X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**,
12, 466.
- 53 J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481.
- 54 B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967.
- 55 S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6525; *Angew. Chem.*
Int. Ed. **2005**, 44, 6367.
- 56 R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2005**, 117,
6734; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576.
- 57 A. M. Flock, A. Krebs, C. Bolm, *Synlett* **2010**, 1219.
- 58 D. Enders, G. Urbanietz, G. Raabe, *Synthesis* **2011**, 1905.
- 59 S. Specker, Dissertation, Phillips-Universität (Marburg), **2004**.
- 60 S. Caffieri, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, 1, 149.
- 61 R. D. H. Murray, J. Mendéz, S. A. Brown, *The Natural Coumarins. Overview,*
Chemistry and Biochemistry, Wiley, New York, **1982**.
- 62 T. Bisschops, Dissertation, RWTH Aachen University, **2012**, F. Boeck,
Dissertation, RWTH Aachen University, **2010**, O. Niemeier, Dissertation,
RWTH Aachen University, **2006**.
- 63 M. Prabhakar, G. N. Reddy, G. Srinu, K. Manjulatha, J. V. Prasad, S. P.
Kumar, O. Srinivas, J. Iqbal, K. A. Kumar, *Synlett* **2010**, 6, 947.
- 64 F. Tan, F. Li, X.-X. Zhang, X.-F. Wang, H.-G. Cheng, J.-R. Chen, W.-J. Xiao,
Tetrahedron **2011**, 67, 446.
- 65 X. Huang, Y.-H. Wen, F.-T. Zhou, C. Chen, D.-C. Xu, J.-W. Xie, *Tetrahedron*
Lett. **2010**, 51, 6637.
- 66 D. K. Barange, V. Kavala, C.-W. Kuo, P.-M. Lei, C.-F. Yao, *Tetrahedron* **2011**,
67, 2870.
- 67 P. S. Aburel, N. Halland, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 1292;
Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 1272.
- 68 E. Reyes, H. Jiang, A. Milelli, P. Elsner, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew.*
Chem. **2007**, 119, 9362; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 9202.
- 69 D. Enders, M. R. M. Hüttl, C. Grondal, *Nature* **2006**, 441, 861.

- 70 D. Enders, M. R. M. Hüttl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 471; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467.
- 71 D. Enders, B. Schmid, N. Erdmann, G. Raabe, *Synthesis* **2010**, 2271.
- 72 L.-Y. Wu, B. Bencivenni, M. Mancinelli, A. Mazantti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7332; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7196.
- 73 Y. Wang, R.-G. Han, Y.-L. Zhao, S. Yang, P.-F. Xu, D. J. Dixon, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834.
- 74 J. L. G. Ruano, V. Marcos, J. A. Suanzes, L. Marzo, J. Alemán, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6576.
- 75 a) O. Baslé, W. Raimondi, M. d. M. S. Duque, D. Bonne, T. Constantieux, J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5246; b) W. Raimondi, D. Bonne, J. Rodriguez *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 40; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 40.
- 76 a) R. A. Hill, *Forsch. Chem. Naturst.* **1986**, *49*, 1; b) R. D. Barry, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 229; c) E. Napolitano, *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 631; d) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 2491; e) K. M. Meepagala, G. Sturtz, D. E. Wedge, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 6989; f) M. Yoshikawa, E. Harada, Y. Naitoh, K. Inuo, H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 2225; g) H. Matsuda, H. Shimoda, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1445; h) M. T. Hussain, N. H. Rama, A. Malik, *Indian J. Chem. Sect. B* **2001**, *40*, 372; i) H. Matsuda, H. Shimoda, J. Yamahara, M. Yoshikawa, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 215; j) A. C. Whyte, J. B. Gloer, J. A. Scott, D. Malloch, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 765; k) Y. Cai, H. Kleiner, D. Johnston, A. Dubowski, S. Botic, W. Ivie, G. Di, *J. Carcinogenesis* **1997**, *18*, 1521; l) R. Rossi, A. Carpita, F. Bellina, P. Stabile, L. Mannina, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2067; m) L. M. Canedo, J. L. F. Puentes, J. P. Baz, *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 175; n) T. Sato, K. Nagai, K. Suzuki, M. Morioka, T. Saito, C. Nohara, K. Susaki, Y. Takebayashi, *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1949; o) T. Furuta, Y. Fukuyama, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 517; p) T. Hashimoto, M. Tori, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1987**, *26*, 3323; q) J. C. Powers, J. L. Asgian, Ö. D. Ekici, K. E. James, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4639; r) F. M. Houser, V. M. Baghdanov, *J. Chem. Soc.* **1958**, 2612; s) R. B. Tirodkar, R. N. Usgaonkar, *Indian J. Chem.* **1972**, *10*, 1060.
- 77 M. F. Bindl, Dissertation, TU Dortmund, **2009**.

- 78 T. Morikawa, S. Chaipech, H. Matsuda, M. Hamao, Y. Umeda, H. Sato, H. Tamura, H. Kon'I, K. Ninomiya, M. Yoshikawa, Y. Pongpiriyadacha, T. Hayakawa, O. Muraoka, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 832.
- 79 A. K. Jana, D. Mal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4411.
- 80 a) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 917; b) R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2684; c) K. Buntin, S. Rachid, M. Scharfe, H. Blöcker, K. J. Weissman, R. Müller, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4671; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4595.
- 81 M. D. Obushak, V. S. Matiychuk, V. V. Turytsya, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6112.
- 82 D. Hojo, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5904; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5820.
- 83 W. P. Hong, K.-J. Lee, *Synthesis* **2005**, 33.
- 84 A. Bojilova, A. Trendafilova, N. A. Rodios, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2275.
- 85 a) V. V. Shchepin, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2001**, *37*, 1296; b) V. V. Shchepin, *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 814.
- 86 a) B. C. Ranu, R. Jana, *J. Org. Chem.* **2006**, 3767; b) B. C. Raju, A. K. Tiwari, J. A. Kumar, A. Z. Ali, S. B. Agawane, G. Saidachary, K. Madhusudana, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 358; c) K. Tanaka, T. Sugino *Chem. Lett.* **2001**, 110.
- 87 a) K. Ito, K. Nakajima, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 511; b) Y. Matsuya, K. Hayashi, H. Nemoto, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5408; c) D. Triggler, *Syn. Comm.* **1996**, *26*, 827; d) J. H. Kim, H. J. Kim, S. H. Kim, J. H. Lee, J. H. Do, H.-J. Kim, J. H. Lee, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5958.
- 88 a) R. S. Fornicola, J. Montgomery, *Org. Lett.* **1999**, *40*, 8337; b) F. W. Perrella, S.-F. Chen, D. L. Behrens, R. F. III Kaltenbach, S. P. Seitz, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2232.
- 89 M.-C. Ye, Y.-Y. Yang, Y. Tang, X.-L. Sun, Z. Ma, W.-M. Qin, *Synlett* **2006**, 1240.
- 90 a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; b) M. Watanabe, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148; c) S.H. McCooney, S.J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367; d) J.P. Malerich, K. Hagihara,

- V.H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416; e) P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4563; f) Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, D. Chen, C.-J. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 8780; g) Z. Yu, X. Liu, L. Zhou, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5297; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195; h) D. Almaşı, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163; i) X. Jiang, Y. Zhang, X. Liu, G. Zhang, L. Lai, L. Wu, J. Zhang, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5562; j) Y. Wang, R.-G. Han, Y.-L. Zhao, S. Yang, P.-F. Xu, D.J. Dixon, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834; k) C. Min, X. Han, Z. Liao, X. Wu, H.-B. Zhou, C. Dong, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2715.
- 91 Die Daten können kostenfrei auf der Website des Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif erhalten werden.
- 92 a) A. M. Flock, A. Krebs, C. Bolm, *Synlett* **2010**, 1219; b) D. Enders, G. Urbanietz, G. Raabe, *Synthesis* **2011**, 1905.
- 93 M. W. Rathke, M. Nowak, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2624.
- 94 W. P. Hong, K.-J. Lee, *Synthesis* **2005**, 33.
- 95 I. Yavari, H. Djahaniani, F. Nasiri, *Synthesis* **2004**, 679.
- 96 S. Balalaie, N. Nematı, *Heterocyclic Commun.* **2001**, *7*, 67.
- 97 Q. Zhao, M. Chen, H.-H. Hui, D.-B. She, M.-Y. Yang, G.-S. Huang, *J. Chem. Sci.* **2008**, *120*, 391.
- 98 T. Tanaka, K. Yamashita, M. Hayashi, *Heterocycles* **2010**, *80*, 631.
- 99 L. Floreková, R. Flasík, H. Stankovicová, A. Gáplovsky, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1514.
- 100 T. O. Olomola, R. Klein, P. T. Kaye, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 251.
- 101 D. Lanari, F. Pizzo, L. Vaccaro, R. Ballini, A. Palmieri, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2874.
- 102 N. Gagey, M. Emond, P. Neveu, C. Benbrahim, B. Goetz, I. Aujard, J.-B. Baudin, L. Jullien, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2341.
- 103 N. A. Gavrilova, E. S. Semichenko, O. S. Korotchenko, G. A. Suboch, *Russian J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 624.
- 104 M.-C. Ye, Y.-Y. Yang, Y. Tang, X.-L. Sun, Z. Ma, W.-M. Qin, *Synlett* **2006**, 1240.
- 105 W. E. Noland, G. Pardi, *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 1149.

- 106 M. Yoshida, N. Kitamikado, H. Ikehara, S. Hara, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2305.
- 107 M. Luo, B. Yan, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5577.
- 108 G. A. Strohmeier, T. Sovic, G. Steinkellner, F. S. Hartner, T. Purkarthofer, A. Glieder, K. Gruber, H. Griengl, A. Andryushkova, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5663.
- 109 E. Artuso, M. Barbero, I. Degani, S. Dughera, R. Fochi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3146.
- 110 F. M. Hauser, V. M. Baghdanov, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4676.
- 111 H. Tomioka, N. Kobayashi, S. Murata, Y. Ohtawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8771.
- 112 F.-M. Ferland, C. A. Demerson, L. G. Humber, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 361.
- 113 C. Bhakta, *Indian J. Chem. Sec. B Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1985**, *24*, 428.
- 114 P. Nandhikonda, M. D. Heagy, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4796.
- 115 C. E. Jakobsche, S. J. Miller, A. Choudhardy, R. T. Raines, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6651.
- 116 K. Griesbaum, I. C. Jung, H. Mertens, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6024.
- 117 J. Kanewskaja, *Chem. Abstr.* **1955**, 5477.

8 Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name	Elisa-Tabea Cassens-Sasse
Geburtsdatum	12.04.1984
Geburtsort	Northeim
Nationalität	deutsch
Familienstand	ledig

Schulbildung

Juni 2003	Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife, Landrat-Lucas-Gymnasium Leverkusen
-----------	--

Akademische Ausbildung

Okt. 2003 - Nov. 2006	Grundstudium der Chemie (Diplom) an der Universität zu Köln
Nov. 2006 - Juli 2009	Hauptstudium der Chemie (Diplom) an der Universität zu Köln
Dez. 2008 - Juli 2009	Diplomarbeit unter Anleitung von Prof. Dr. H.-G. Schmalz am Institut für Organische Chemie der Universität zu Köln mit dem Titel: <i>„Ferrocen-basierte Bausteine für die Synthese eisenhaltiger Naturstoffderivate“</i>
Nov. 2009 - Nov. 2012	Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. D. Enders am Institut für Organische Chemie an der RWTH Aachen mit dem Titel: <i>„Organokatalytische Chromanonsynthese und enantioselektive Synthese von Isochromanonen und polysubstituierten Cyclohexanderivaten“</i>