



Ammoniumylide in der asymmetrischen Organokatalyse

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Laura Öhler
aus Neuss

Heidenheim, Februar 2019

aus dem Institut für Bioorganische Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichtersteller:

1. Prof. Dr. Jörg Pietruszka

2. Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 27.03.2019

Ich versichere an Eides Statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Laura Öhler

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	I
2	Einleitung	1
3	Zusammenfassung	5
3.1	2,3-Dihydrofurane	5
3.2	Disubstituierte γ -Butyrolactone	9
3.3	Trisubstituierte γ -Butyrolactone	12
4	Summary	15
4.1	2,3-Dihydrofurans	15
4.2	Disubstituted γ -butyrolactones	19
4.3	Trisubstituted γ -butyrolactones	22
5	Kenntnisstand	25
5.1	Historische Entwicklung der Organokatalyse	25
5.2	Ylide als Reagenzien für produktspezifische Synthesestrategien	27
5.3	Cinchona-Alkaloide und deren Anwendungen	52
5.3.1	Cinchona-Alkaloide in C-C-Bindungsbildungsreaktionen	54
5.3.2	Cinchona-Alkaloide in C-X-Bindungsbildungsreaktionen	59
6	Aufgabenstellung	63
7	Eigene Ergebnisse und Diskussion	67
7.1	Ammoniumylid basierte Synthese zu tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen	67
7.1.1	Überblick	67
7.1.2	Synthese der <i>Michael</i> -Systeme (MA)	68
7.1.3	Racemische Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D)	70
7.1.4	Enantioselektive Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D)	77
7.1.5	Transformation eines 2,3-Dihydrofurans mittels Suzuki-Kupplung	104
7.1.6	Ergebnisse ausgewählter 2,3-Dihydrofurane auf biologische Aktivität	105
7.2	Ammoniumylid basierte Synthese von <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen	112

Inhaltsverzeichnis

7.2.1	Überblick	112
7.2.2	Synthese der <i>Michael</i> -Systeme (MM)	113
7.2.3	Racemische Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD)	115
7.2.4	Enantioselektive Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD) 126	
7.2.5	Transformation durch <i>Baeyer-Villiger</i> -Oxidation.....	138
7.3	Ammoniumylid basierte Multikomponentenreaktion zur Synthese von α,β,γ - trisubstituierten γ -Butyrolactonen (LT)	138
7.3.1	Überblick	138
7.3.2	Racemische Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone (LT) 140	
7.3.3	Enantioselektive Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone (LT) 146	
7.3.4	Transformation der Multikomponentenreaktion zum tetrasubstituierten γ -Butyrolacton.....	149
8	Ausblick	151
8.1	Ausblick des 2,3-Dihydrofuranprojektes.....	151
8.1.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	151
8.1.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	153
8.1.3	Transformationen und Folgereaktionen	156
8.2	Ausblick des β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonprojektes	160
8.2.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	160
8.2.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	162
8.2.3	Transformationen und Folgereaktionen	164
8.3	Ausblick des α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonprojektes	166
8.3.1	Weitere Variationen der <i>Michael</i> -Systeme	166
8.3.2	Weitere Variationen der Donorkomponente	167
8.3.3	Weitere Variationen der Alkohole.....	167
8.3.4	Transformationen und Folgereaktionen	168
9	Experimenteller Teil	171

9.1	Allgemeine Angaben.....	171
9.1.1	Materialien.....	171
9.1.2	Analytik.....	171
9.2	Cinchona-Alkaloide.....	174
9.3	Dihydrofuran-Teil.....	212
9.3.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) für die Synthese der Michael-Systeme.....	212
9.3.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen.....	212
9.3.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit Ammoniumsalz.....	213
9.3.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit <i>in situ</i> gebildetem Ammoniumsalz.....	213
9.4	Lacton-Teil.....	269
9.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5a) zur Synthese der <i>Michael</i> -Systeme.....	269
9.4.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5b) zur Synthese der <i>Michael</i> -Systeme.....	269
9.4.3	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) zur Synthese der racemischen <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone.....	269
9.4.4	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) zur Synthese der enantiomerenangereicherten <i>trans</i> - β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone.....	269
9.4.5	Baeyer-Villiger-Oxidation:.....	307
9.5	Multikomponentenreaktionen.....	308
9.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) zur Synthese der racemischen α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone.....	308
9.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV9) zur Synthese der enantiomerenangereicherten α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone.....	308
10	Formelregister.....	339
10.1	Cinchona-Alkaloide.....	339
10.2	<i>Michael</i> -Akzeptoren und Dihydrofurane.....	342

Inhaltsverzeichnis

10.3	<i>Michael</i> -Akzeptoren und disubstituierte γ -Butyrolactone	346
10.4	Trisubstituierte γ -Butyrolactone.....	349
11	Danksagung	351
12	Publikation und Konferenzen	353
12.1	Publikation.....	353
12.2	Konferenzen	353
13	Literatur	354

1 Abkürzungsverzeichnis

A	Aldehyd	Kat.	Katalysator
AcAc	Acetylaceton	LD	β,γ -disubstituierte Lactone
Alk	Alkohol	LM	Lösungsmittel
aq.	wässrig	LT	α,β,γ -trisubstituierte Lactone
B	α -Bromkomponente	MA	<i>Michael</i> -System aus Acetylaceton
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	<i>m</i> -CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
C	Cinchona-Alkaloid	ME	Meldrumsäure
Cy	Cyclohexyl	MM	<i>Michael</i> -System aus Meldrumsäure
D	2,3-Dihydrofuran	MS	Molekularsieb
d.r.	Diastereoisomerenverhältnis	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
DiBAI-H	Diisobutylaluminiumhydrid	Ox.	Oxidation
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin	quant.	quantitativ
DME	1,2-Dimethoxyethan	RT	Raumtemperatur
e.r.	Enantiomerenverhältnis	Smp.	Schmelzpunkt
EDG	elektronenschiebende Gruppe	TFA	Trifluoressigsäure
ee	Enantiomerenüberschuss	TMS	Trimethylsilyl
Äq.	Äquivalente	Ts	Tosyl
EWG	elektronenziehende Gruppe		
gesätt.	gesättigt		
CHP	Cumolhydroperoxid		
IC ₅₀	Konzentration eines Inhibitors mit halbmaximaler Inhibition		

2 Einleitung

Da sich die Menschheit immer mehr zu modernen Gesellschaften entwickelten, wurden komplexere chemische Strukturen benötigt, um den fortwährenden Drang nach höheren Lebensstandards gerecht zu werden. Dazu ist es erforderlich, dass Chemiker neue Methoden und Verfahren entwickeln, die die Herstellung von Zielmolekülen auf einem effizienteren Weg erlauben. Das Erreichen dieser beiden Ziele, Effizienz und Komplexität chemischer Prozesse, stellt die Essenz der organisch-chemischen Synthese dar. Dabei sollen komplexe Moleküle, welche eine Vielzahl von funktionellen Gruppen an diversen Positionen und mit bestimmten dreidimensionalen Orientierungen besitzen, ausgehend von einfachen und leicht verfügbaren Ausgangsmaterialien in einer Reihe von Transformationen über den effizientesten und ökonomischsten Weg synthetisiert werden. Die Reaktionen und synthetischen Methoden sollen demnach alle Transformationen auf dem einfachsten Weg mit der höchst möglichen Ausbeute und Selektivität sowie mit einem Minimum an erzeugten Abfällen erfolgen. In diesem Kontext ist die asymmetrische Katalyse diejenige Methode, die den höchsten Leistungsstand an Selektivitätskontrolle in einer chemischen Reaktion ermöglicht.^[7]

Die asymmetrische Katalyse hatte ihre Anfänge in den 1960ern und veränderte die Vorgehensweise in der chemischen Synthese. Die Weiterentwicklung der asymmetrischen Katalyse war imposant. Die Vorteile auf diesem Gebiet basierten auf konzeptionellen Durchbrüchen in der chemischen Wissenschaft und ergaben praktische Vorzüge in der organischen Synthese. Das Wachstum dieser Schlüsseltechnologie führte zur Anwendung in der Herstellung von Arzneimitteln, Tiergesundheitsprodukten, Agrochemikalien, Fungiziden, Pheromonen, Aromen und Duftstoffen. Angewandte, asymmetrische Katalyse spielt eine wichtige Rolle in unserer modernen Gesellschaft, in der der Umweltschutz ein wichtiges Anliegen ist. Dies ist eine essentielle Komponente der chemischen Wissenschaft und Technologie des 21sten Jahrhunderts.^[8]

Insbesondere in der pharmazeutischen Industrie wird die Entwicklung chiraler Wirkstoffe immer wichtiger. Dabei liegt der Fokus auf der Herstellung von potenten, selektiven und spezifischen Wirkstoffen.^[9] Chiralität spielt dabei eine wichtige Rolle, da das gesamte Leben auf der Erde auf Chiralität basiert. Aminosäuren, Zucker, Proteine und Nukleinsäuren sind nur die wichtigsten Beispiele. Eine Besonderheit dieser Moleküle ist, dass sie in der Natur gewöhnlich in nur einer der beiden enantiomeren Formen vorkommen.^[10, 11] Die meisten physiologischen Phänomene rühren von hoch präzisen molekularen Interaktionen her, in denen chirale Wirtsmoleküle enantiomere

Das Entwickeln effizienter Methoden zur selektiven, asymmetrischen Synthese stellt eine wichtige Aufgabe für den forschenden Chemiker dar. Enantiomerenreine Verbindungen werden häufig durch klassische Racematspaltungen oder durch Transformationen von leicht zugänglichen Naturstoffen, wie Aminosäuren, chirale Säuren beispielsweise Wein- und Milchsäure, Kohlenhydraten, Terpenen oder Alkaloiden erhalten. Obwohl eine stereoselektive Umsetzung einer prochiralen Verbindung in ein chirales Produkt durch asymmetrische Reaktionen der attraktivste Ansatz ist, waren Enantiomere anfänglich hauptsächlich auf biochemischem oder biologischem Wege praktisch zugänglich. Ein chemischer Ansatz erlaubt die flexible Synthese eines weiteren Bereiches von enantiomerenreinen organischen Substanzen aus achiralen Vorstufen. Die Bedingungen für asymmetrische Synthesen schließen hohe Stereoselektivitäten, hohe Umsätze und Produktivitäten, günstige Atomökonomie, Kosteneffizienz, einfache Durchführung, ausgeprägte Umweltfreundlichkeit und niedrigen Energieverbrauch ein.^[8]

Wie wichtig das Thema der Chiralität ist, zeigen die Nobelpreise der Chemie von 2001. Die Chemiker *W. S. Knowles* und *K. B. Sharpless* aus den USA und *R. Noyori* aus Japan wurden für ihre Entwicklungen der asymmetrischen Synthese mit chiralen Katalysatoren zur Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen ausgezeichnet.^[16]

Ein Bereich der asymmetrischen Katalyse ist die Organokatalyse. Das Feld der asymmetrischen Organokatalyse entwickelt sich schnell und wird in vielen Forschungsgruppen in der Welt bearbeitet. Die Organokatalyse gewinnt an Bedeutung und ergänzt die Bio- und die Metallkatalyse.^[17] Dabei beschleunigen kleine, organische Moleküle in substöchiometrischen Mengen chemische Reaktionen. Ein weiteres Merkmal der Organokatalyse ist, dass die Katalysatoren ohne Metalle auskommen.^[18] Obwohl von ersten Beispielen bereits vor mehreren Dekaden berichtet wurden,^[19-22] ist der Bereich der enantioselektiven Organokatalyse bis heute ein Bestandteil in der Forschung.^[18, 23-25]

Die Organokatalyse bietet viele Vorteile gegenüber metallbasierten und biologischen Methoden. Die Reaktionen können unter aerober Atmosphäre durchgeführt werden, wobei die Lösungsmittel nicht unbedingt absolut wasserfrei sein müssen. Die Anwesenheit von Wasser kann unter Umständen sowohl die Reaktionsrate als auch die Selektivität der Reaktion begünstigen. Die operative Einfachheit und die leicht verfügbaren, preiswerten, luftstabilen Katalysatoren im Vergleich zu Enzymen oder anderen bioorganischen Katalysen heben die Organokatalyse als attraktive Methode

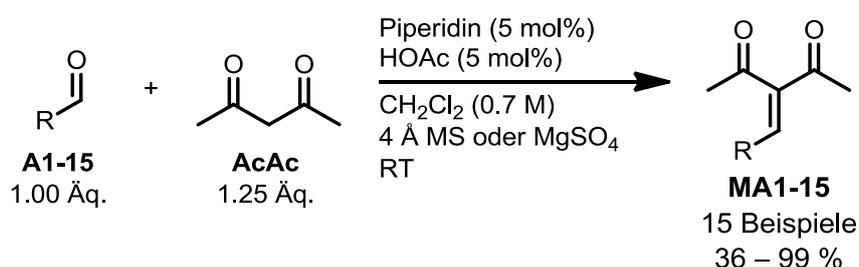
für die Synthese komplexer Strukturen hervor.^[18] Organokatalytische Reaktionen machen einen weiten Bereich an Multikomponentenreaktionen, Tandem- und mehrstufige Domino-Reaktionen möglich und erlauben einen Anstieg in der strukturellen Komplexität der Produkte unter hoher Stereokontrolle.^[26-28]

Die enantioselektive Katalyse definiert sich als die katalytische, selektive und reproduzierbare Darstellung eines der beiden möglichen Enantiomere ausgehend von achiralen Reaktanden.^[29] Katalytische, enantioselektive C-C-Bindungsbildung wie *Diels-Alder* und *En*-Reaktionen, Additionen von organometallischen Reagenzien an Carbonylverbindungen, Aldolreaktionen und verwandte Transformationen sind wichtige asymmetrische Reaktionen. Des Weiteren sind Kupplungsreaktionen, allylische Substitutionen und Cyclopropanierungen sowie Hydrierungen von zentraler Bedeutung in modernen, asymmetrischen Synthesen.^[30-32] Unter den meist verbreiteten Methoden für den Aufbau von C-C-Bindungen sind konjugierte Additionsreaktionen von Nucleophilen an α,β -ungesättigten Verbindungen. Das große Potential dieses Ansatzes kombiniert mit einer umfangreichen Vielfalt von Donor- und Akzeptorsubstraten findet Anwendung in der Synthese vieler biologisch aktiver Verbindungen, einschließlich Steroiden, Prostaglandinen und Terpenen.^[33] Diese konjugierten Additionen von akzeptorsubstituierten Olefinen können nicht nur durch Metallkomplexe katalysiert werden, sondern auch von kleinen, organischen Molekülen. Viele asymmetrische, katalytische Systeme zeigen hohe Reaktivitäten und Stereoselektivitäten.^[7, 34]

3 Zusammenfassung

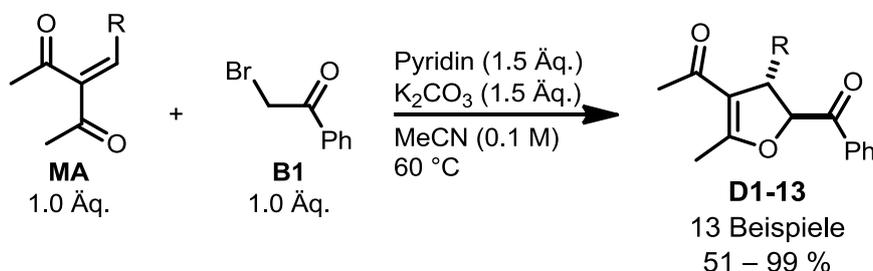
3.1 2,3-Dihydrofurane

In der vorliegenden Arbeit konnten verschieden substituierte 2,3-Dihydrofurane über Ammoniumylid-Intermediate sowohl racemisch als auch enantioselektiv aufgebaut werden. Zunächst wurden die benötigten *Michael*-Systeme (**MA1 – 15**) durch eine *Knoevenagel*-Kondensation ausgehend von Benzaldehyd oder Thiophen-2-carbaldehyd bzw. deren Derivate (**A1 – 15**) und Acetylaceton (**AcAc**) aufgebaut. Dabei wurden moderate bis exzellente Ausbeuten erzielt (Schema 2).



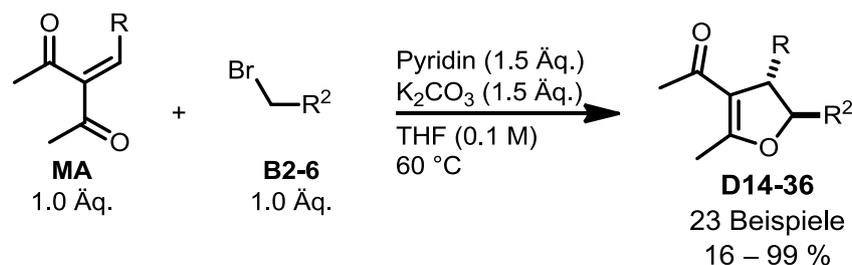
Schema 2: Synthese von *Michael*-Systemen.

Anhand der synthetisierten *Michael*-Systeme wurden mit α -Bromacetophenon (**B1**) die racemischen, *trans*-substituierten 2,3-Dihydrofurane dargestellt. Dabei konnten exzellente Ausbeuten erreicht werden (Schema 3).



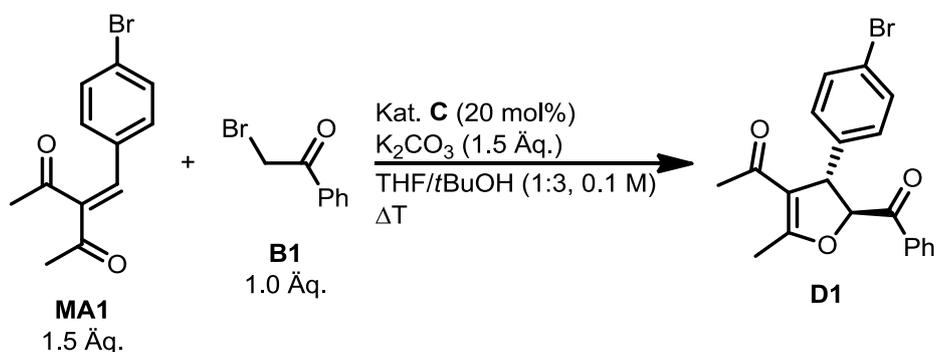
Schema 3: Synthese von racemischen, *trans*-substituierten 2,3-Dihydrofuranen.

Anschließend erfolgten weitere racemische Synthesen von 2,3-Dihydrofuranen, bei denen die Donorkomponente **B** variiert wurde (Schema 4). Dabei konnte gezeigt werden, dass nicht nur Derivate von α -Bromacetophenon, sondern auch 4-Nitrobenzylbromid sowie Bromessigsäure-*tert*-butylester erfolgreich umgesetzt werden konnten.



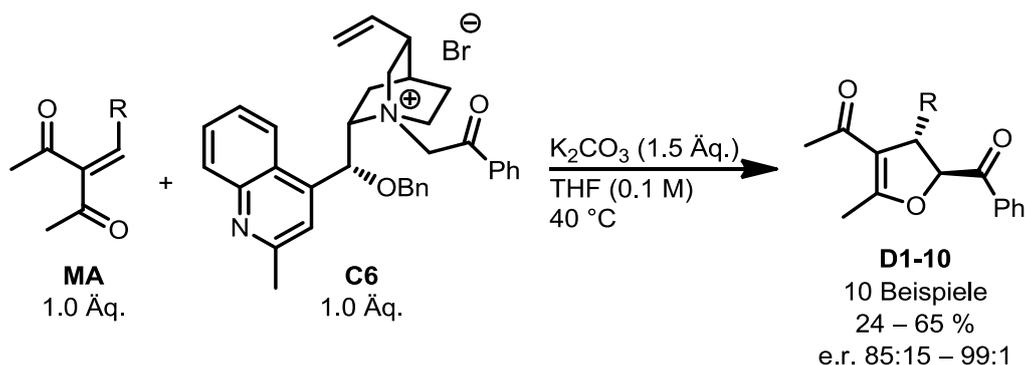
Schema 4: Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen unter Verwendung verschiedener Donorkomponenten B.

Nachdem das Potential der Methode ausreichend untersucht worden war, konnte die enantioselektive Synthese der 2,3-Dihydrofurane adressiert werden. Dazu wurden modifizierte Cinchona-Alkaloide **C** als chirale Aminkomponente eingesetzt. Als erste Modellreaktion diente die Reaktion zwischen dem *Michael*-Akzeptor **MA1** und α -Bromacetophenon (**B1**) mit verschiedenen modifizierten Cinchona-Alkaloiden.



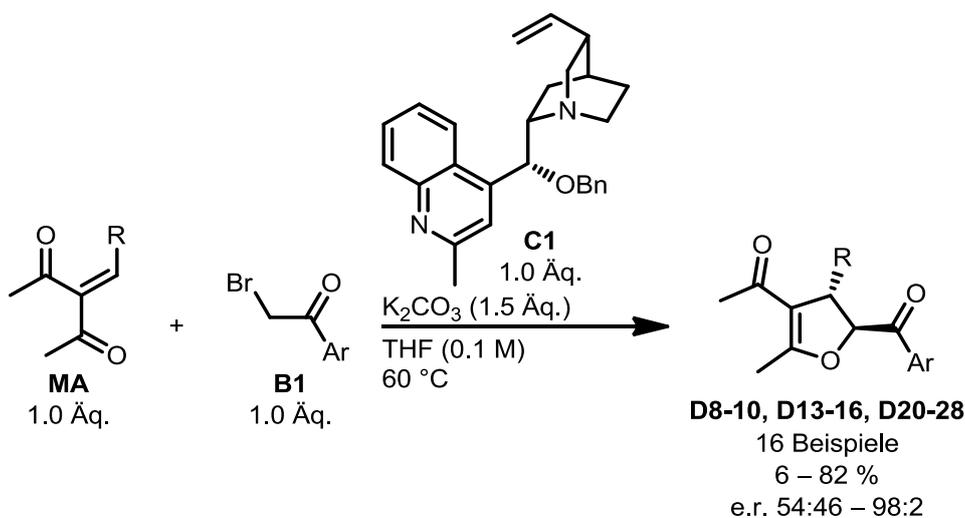
Schema 5: Erste Modellreaktion zur enantioselektiven Synthese von 2,3-Dihydrofuran D1.

Nach ausgiebigen Screeningexperimenten unter Verwendung von katalytischen Mengen diverser modifizierter Cinchona-Alkaloide konnte festgestellt werden, dass sich eine portionsweise bzw. kontinuierliche Zugabe der Donorkomponente positiv auf die Ausbeute und Stereokontrolle der Reaktion auswirkt. Da die Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität nicht zufriedenstellend waren, wurden zunächst stöchiometrische, enantioselektive Synthesen durchgeführt. Dabei wurde ein Cinchonidin-Derivat zunächst mit der Donorkomponente in ein Salz **C6** überführt, welches – wie in der Bachelorarbeit von *T. Friedrichs*^[35] gezeigt – ein 2,3-Dihydrofuran in einer sehr guten Enantioselektivität lieferte. Basierend auf diesem Resultat konnten über diese Synthesefolge 2,3-Dihydrofurane in moderaten bis guten Ausbeuten isoliert und gute bis hervorragende Enantioselektivitäten erzielt werden (Schema 6). Diese Ergebnisse wurden publiziert.^[36]



Schema 6: Enantioselektive Darstellung von 2,3-Dihydrofuranen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen des von einem Cinchonidin-Derivat abgeleiteten Salzes C6.

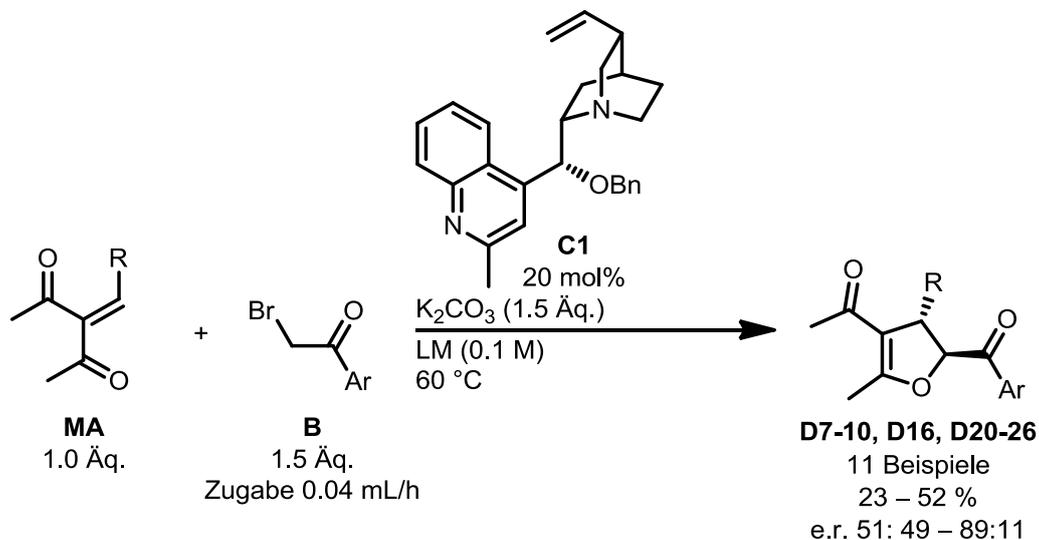
Anschließend wurden Synthesen mit dem freien Amin **C1** durchgeführt, wobei es weiterhin in stöchiometrischen Mengen eingesetzt wurde. Dabei wurden gleichzeitig verschiedene *Michael*-Akzeptoren sowie Bromacetophenon-Derivate miteinander zur Reaktion gebracht (Schema 7). Abgesehen von einem nahezu racemischen Ergebnis konnten alle anderen Dihydrofurane mit guten Enantiomerenüberschüssen isoliert werden.



Schema 7: Enantioselektive Darstellung von 2,3-Dihydrofuranen unter Verwendung stöchiometrischer Mengen an Cinchonidin-Derivat C1.

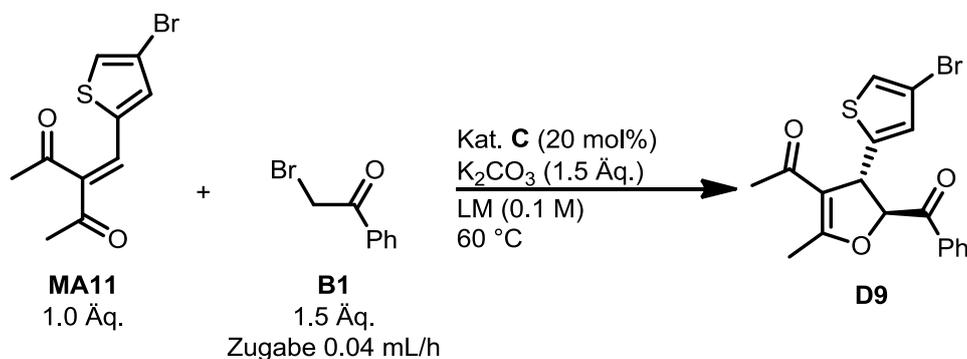
Anschließend wurden die Synthesen mit katalytischen Mengen des Cinchonidin-Derivates durchgeführt, wobei zunächst Screeningreaktionen erfolgten, in denen das Salz katalytisch eingesetzt und die Edukte portionsweise bzw. kontinuierlich hinzugegeben wurden. Danach wurden diese Ergebnisse auf das freie Amin übertragen. Die weiteren Reaktionen erfolgten unter Verwendung der Spritzenpumpe, wobei nur die Donorkomponente kontinuierlich zur Reaktion addiert wurde. Dabei

konnten moderate Ausbeuten mit moderaten bis guten Enantioselektivitäten erreicht werden (Schema 8).



Schema 8: Enantioselektive Synthese von 2,3-Dihydrofuran mit katalytischen Mengen von Cinchonidin-Derivat C1.

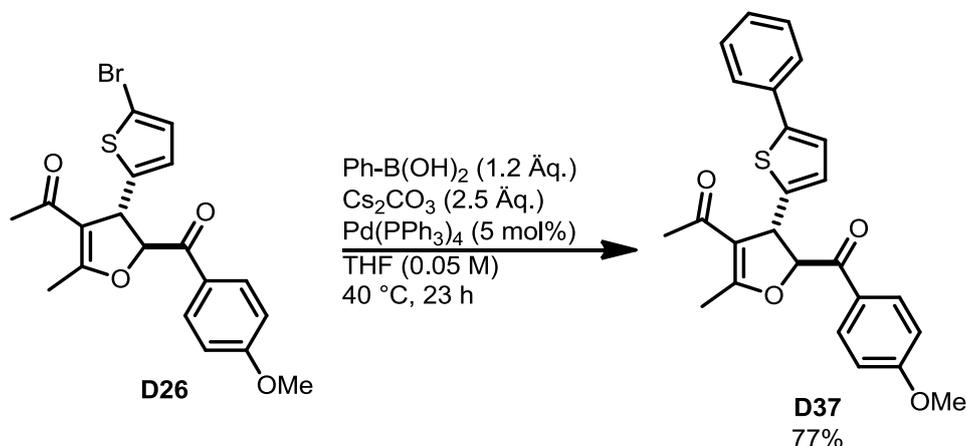
In einer zweiten Modellreaktion wurden weitere, modifizierte Cinchona-Alkaloide getestet, um ausschließen zu können, dass es besser geeignete Katalysatoren geben könnte (Schema 9). Diese Versuchsreihe ergab, dass kein Alkaloid bessere Ergebnisse erzielen konnte als der Katalysator **C1**.



Schema 9: Zweite Modellreaktion zur Überprüfung der Stereoinduktion durch weitere Cinchona-Alkaloide.

Die Reaktionen mit verschiedenen *Michael*-Akzeptoren und einer Esterkomponente als Donor konnten ebenfalls erfolgreich enantioselektiv umgesetzt werden. Dabei wurden einige Cinchona-Alkaloide untersucht, wobei mit dem Alkaloid **C1** Enantioselektivitäten von 99:1 erzielt werden konnten.

In einer Transformationsreaktion konnte gezeigt werden, dass eines der Dihydrofurane erfolgreich in einer *Suzuki*-Reaktion zu einem komplexeren Derivat umgesetzt wurde (Schema 10).

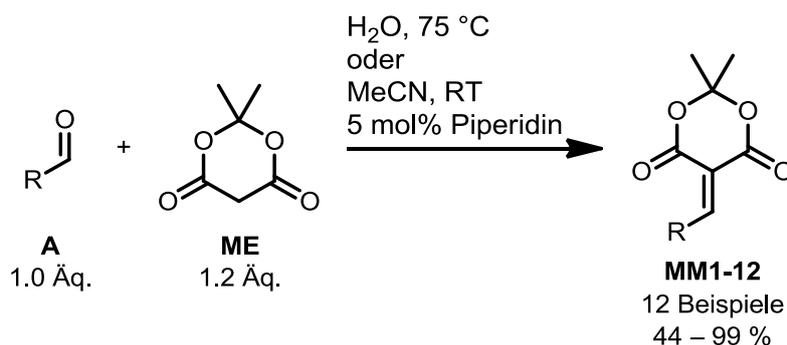


Schema 10: Derivatisierung mittels *Suzuki*-Kupplung.

Einige Dihydrofurane wurden auf ihre biologische Aktivität untersucht, wobei eine Substanz im Besonderen herausstach. Der IC_{50} lag im niedrigen bis mittleren micromolaren Bereich in den Assays der Autophagie und des Hedgehog-Signalweges.

3.2 Disubstituierte γ -Butyrolactone

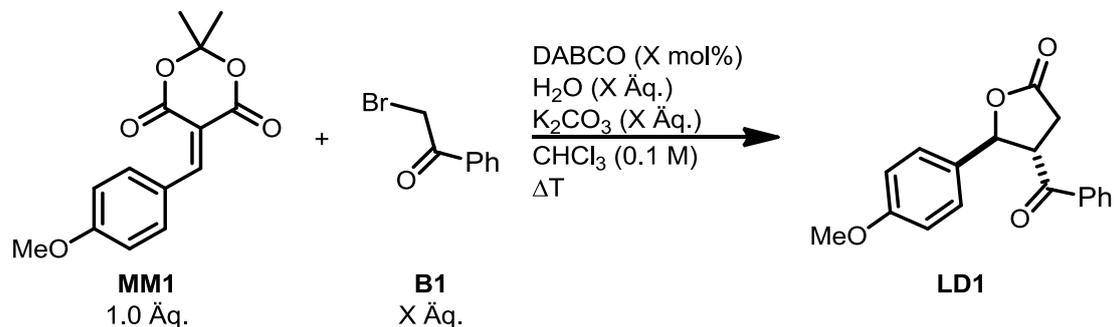
Zunächst wurden die vinylogenen *Michael*-Akzeptoren (**MM1** – **12**) ausgehend von Benzaldehyd oder Thiophen-2-carbaldehyd bzw. deren Derivate **A** und Meldrumsäure (**ME**) synthetisiert. Sie konnten in moderaten bis hervorragenden Ausbeuten dargestellt werden (Schema 11).



Schema 11: Synthese der *Michael*-Systeme **MM.**

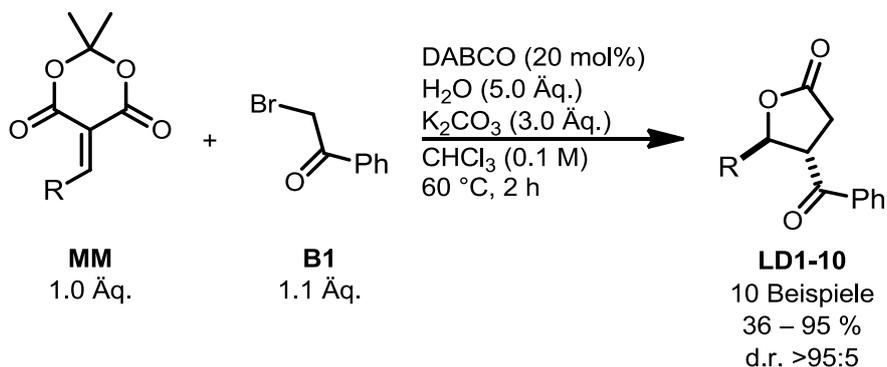
Anschließend wurden unter Verwendung des *Michael*-Akzeptors **MM1** die Reaktionsbedingungen für die organokatalytische Umsetzung mit Bromacetophenon **B1** optimiert. Es wurden die Katalysatorbeladungen, die Wassermengen, die Temperatur, die Basenäquivalente sowie die Donoräquivalente

und die Zugabemethode der Edukte variiert (Schema 12). Hierbei wurde festgestellt, dass eine portionsweise Zugabe beider Edukte in den höchsten Ausbeuten resultiert.



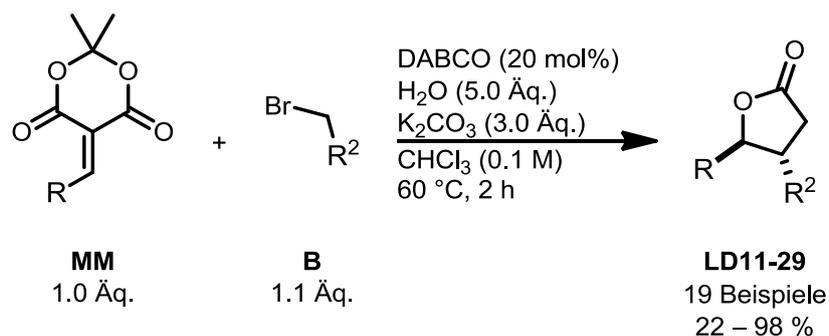
Schema 12: Screeningreaktion zur Bestimmung der optimalen Reaktionsparameter.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden zunächst verschiedene *Michael*-Akzeptoren **MM** mit Bromacetophenon **B1** umgesetzt. Dabei konnten moderate bis gute Ausbeuten erzielt werden (Schema 13). Alle dargestellten disubstituierten γ -Butyrolactone wurden in hervorragenden Diastereomerenverhältnissen >95:5 erhalten.



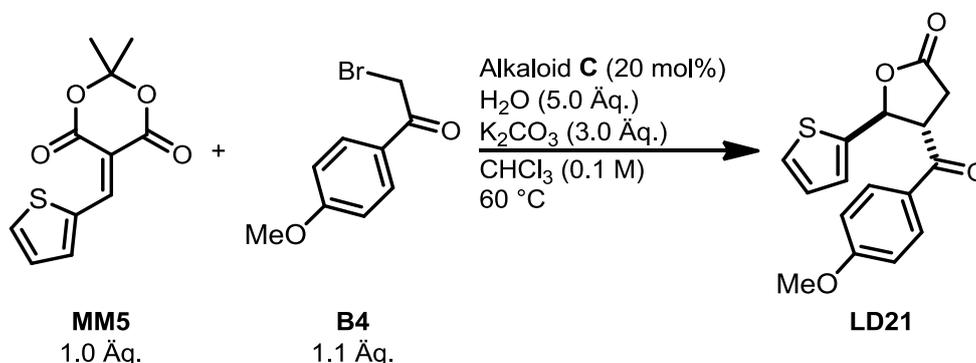
Schema 13: Synthese von disubstituierten Lactonen mit verschiedenen *Michael*-Systemen.

Die Mannigfaltigkeit der zuvor beschriebenen Methode konnte durch die Verwendung verschiedener *Michael*-Systeme und verschiedener Donoren gezeigt werden (Schema 14). Dabei konnten, abgesehen von wenigen Ausnahmen, sehr gute Ausbeuten erzielt werden. Es wurden nicht nur Bromacetophenonderivate erfolgreich als Donorkomponente in dieser Reaktionssequenz etabliert, sondern auch heteroaromatische Donoren sowie Bromacetonitril und Bromessigsäure-2,2,2-trifluorethylester.



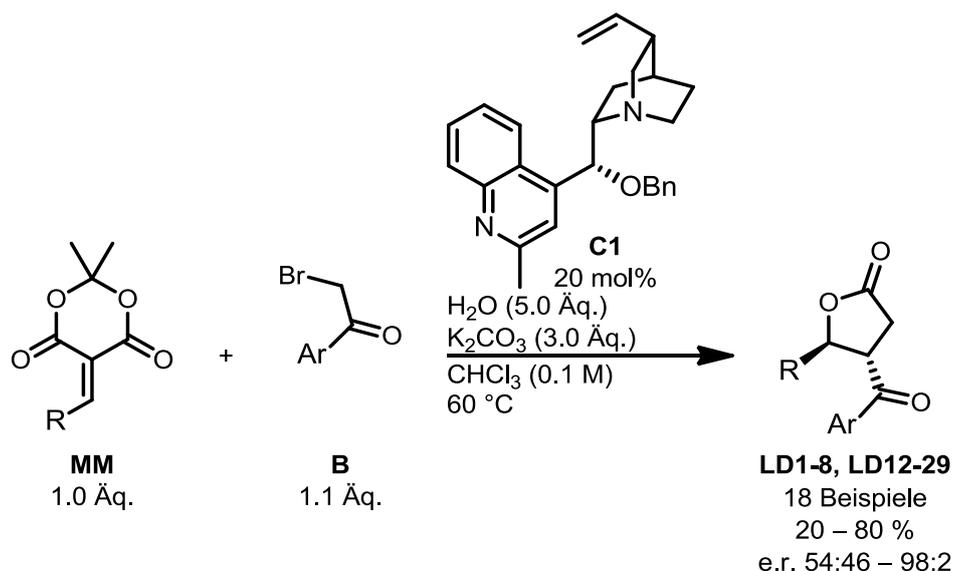
Schema 14: Synthese von disubstituierten Lactonen mit verschiedenen *Michael*-Systemen und verschiedenen Donoren.

Unter Einsatz modifizierter Cinchona-Alkaloide konnte die Darstellung der disubstituierten Lactone auf ihre Enantioselektivität untersucht werden. Dabei wurde ein Portfolio an verschieden modifizierten Cinchona-Alkaloiden getestet (Schema 15).



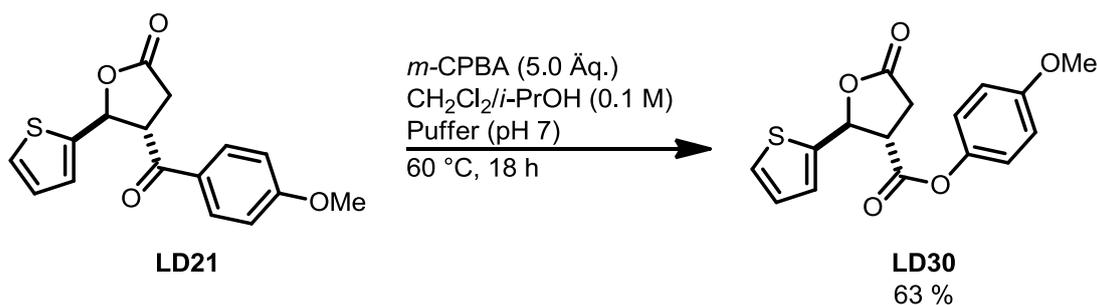
Schema 15: Screeningreaktion mit verschieden modifizierten Cinchona-Alkaloiden.

Das umfangreiche Katalysatorscreening konnte zeigen, dass der Katalysator **C1**, welcher sich in der Synthese der 2,3-Dihydrofurane als potentestes Reagenz erwiesen hatte, auch in dieser Reaktion zum besten Ergebnis hinsichtlich Ausbeute und Enantioselektivität führte. Somit erfolgten die enantioselektiven Synthesen verschiedener, disubstituierter γ -Butyrolactone mit diesem Katalysator (Schema 16).



Schema 16: Enantioselektive Synthesen von disubstituierten Lactonen.

Eine Transformation durch *Baeyer-Villiger-Oxidation* konnte erfolgreich durchgeführt werden.

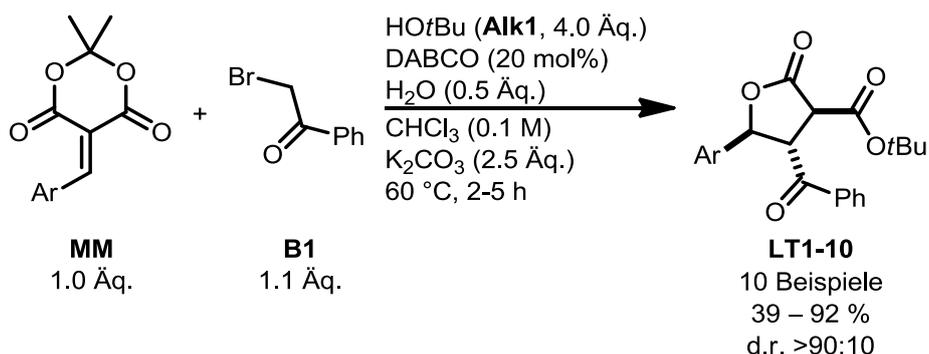


Schema 17: Transformation durch *Baeyer-Villiger-Oxidation*.

Eine Veröffentlichung dieser Ergebnisse ist in Vorbereitung.

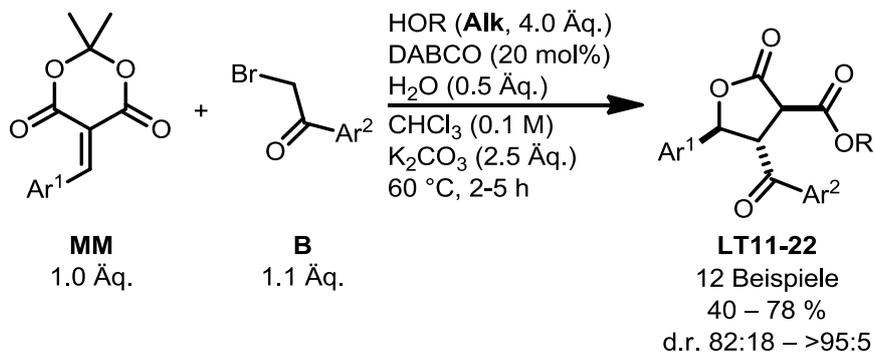
3.3 Trisubstituierte γ -Butyrolactone

Zur Synthese der trisubstituierten Lactone wurden dieselben *Michael*-Systeme **MM** verwendet wie zur Synthese der disubstituierten Lactone. Da im Arbeitskreis die Bedingungen dieser Reaktionssequenz bereits bekannt waren, wurde die Reaktion direkt auf ihre Produktvielfalt getestet. Zunächst wurden die Reaktionen racemisch durchgeführt und verschiedene *Michael*-Akzeptoren **MM** eingesetzt (Schema 18). In dieser Reaktionssequenz wurden alle Edukte zu Beginn vorgelegt. Die Lactone konnten als all-*trans*-Produkte in moderaten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Die Reaktionen verliefen mit hoher Diastereoisomerenkontrolle.



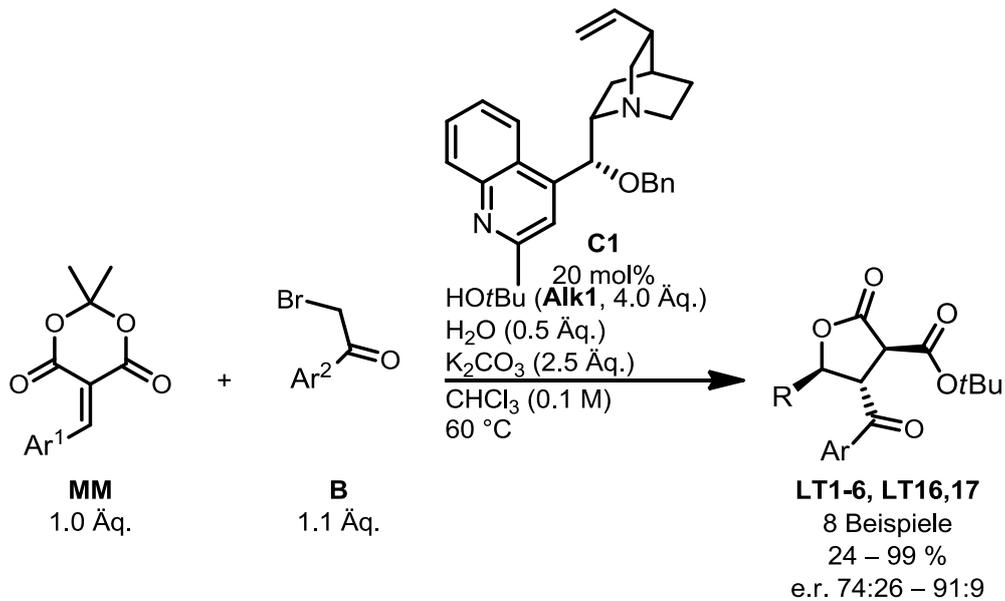
Schema 18: Synthese von trisubstituierten Lactonen mit verschiedenen *Michael*-Akzeptoren.

Anschließend erfolgte eine weitere Expansion des Substratspektrums durch die Verwendung verschiedener Alkohole **Alk**, Akzeptoren **MM** und Donoren **B** (Schema 19). Die Produkte wurden in moderaten bis guten Ausbeuten mit guten bis sehr guten Diastereoisomerenverhältnissen erhalten.



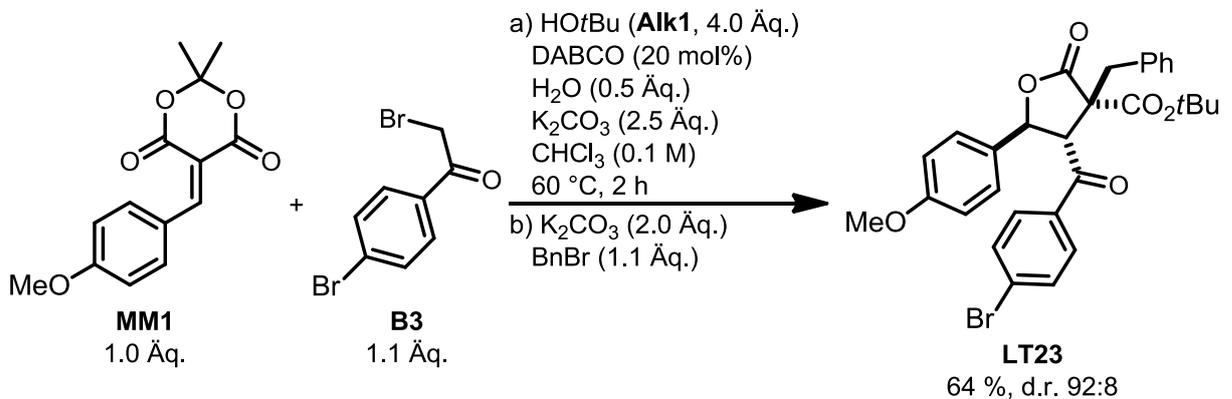
Schema 19: Synthese von trisubstituierten Lactonen hinsichtlich Produktvielfalt.

Nachdem die racemischen Synthesen der trisubstituierten Lactone mit verschiedenen Substraten erfolgreich durchgeführt werden konnten, wurden enantioselektive Synthesen etabliert. Der Aufbau der Stereozentren der trisubstituierten Lactone erfolgte in Analogie zu dem Aufbau der Stereozentren der disubstituierten Lactone. Daher wurde derselbe Katalysator verwendet (Schema 20). Bei Reaktionen, die mit diesem Katalysator **C1** zu langsam verliefen, wurde der schnellste aller untersuchten stereospezifischen Katalysatoren, β -Isocupreidin (**C13**), unter Verlust der hohen Stereoiduktion eingesetzt. Die Produkte wurden mit beiden Katalysatoren in moderaten bis sehr guten Ausbeuten und mit guten Enantiomerenverhältnissen isoliert.



Schema 20: Enantioselective Synthese der trisubstituierten Lactone.

In einer Ein-Topf-Transformation konnte ein trisubstituiertes Lacton unter basischen Bedingungen mit einem weiteren Elektrophil in ein tetrasubstituiertes Lacton überführt werden (Schema 21).

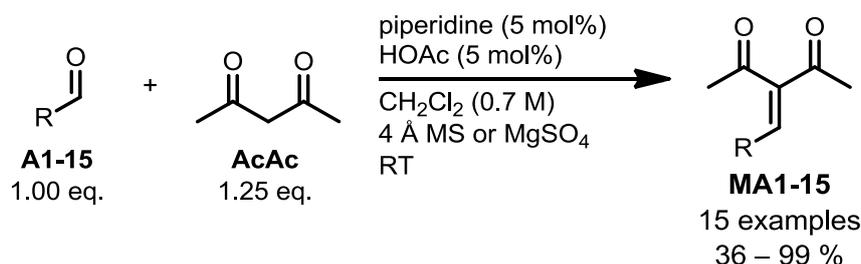


Schema 21: Ein-Topf-Transformation zum tetrasubstituierten Lacton.

4 Summary

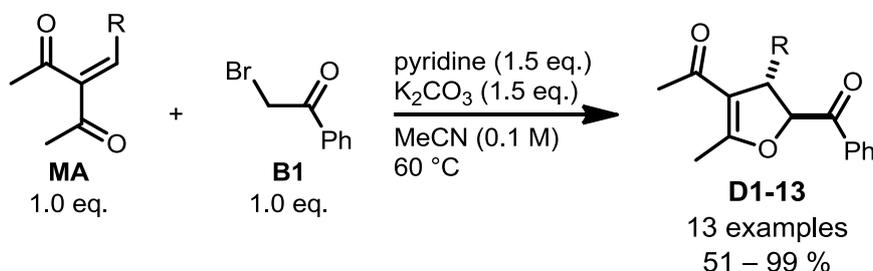
4.1 2,3-Dihydrofurans

In the present thesis it was shown that different substituted 2,3-dihydrofurans could be obtained via ammonium ylides. They were synthesized both, in a racemic and enantioselective manner. Different *Michael*-systems **MA** were obtained through *Knoevenagel*-reaction with benzaldehyde or thiophen-2-carbaldehyde respectively with their derivatives **A** and acetylacetone **AcAc**. Good up to excellent yields were achieved by applying this method (Scheme 22).



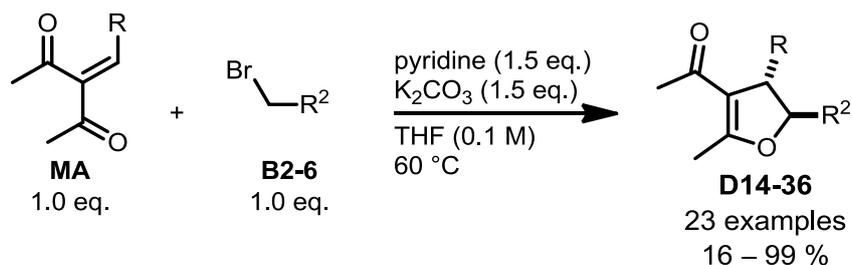
Scheme 22: Synthesis of *Michael*-systems.

With the described *Michael*-systems **MA** and α -bromoacetophenone (**B1**) racemic, *trans*-substituted 2,3-dihydrofurans **D** were synthesized. Therefore, excellent yields could be obtained (Scheme 23).



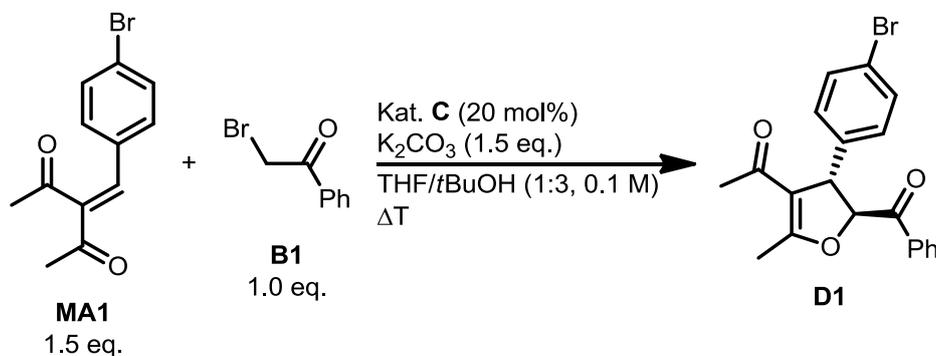
Scheme 23: Synthesis of racemic, *trans*-substituted 2,3-dihydrofurans.

This was followed by further racemic syntheses of 2,3-dihydrofurans in which the donor component **B** was varied (Scheme 24). It could be shown that not only derivatives of α -bromoacetophenone but also 4-nitrobenzylbromide as well as bromoacetic acid *tert*-butylester could be successfully converted.



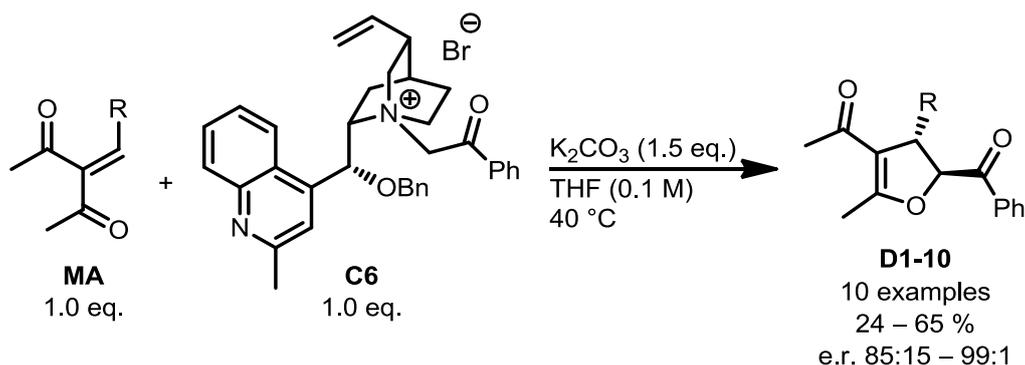
Scheme 24: Syntheses of racemic 2,3-dihydrofurans with different donor components B.

After the potential of the method had been sufficiently investigated, the synthesis of 2,3-dihydrofurans was checked for enantioselectivity. Modified cinchona alkaloids were used as a chiral amine component. The first screening reaction was the reaction between the *Michael*-acceptor **MA1** and α -bromoacetophenone (**B1**) with various cinchona alkaloids (Scheme 25).



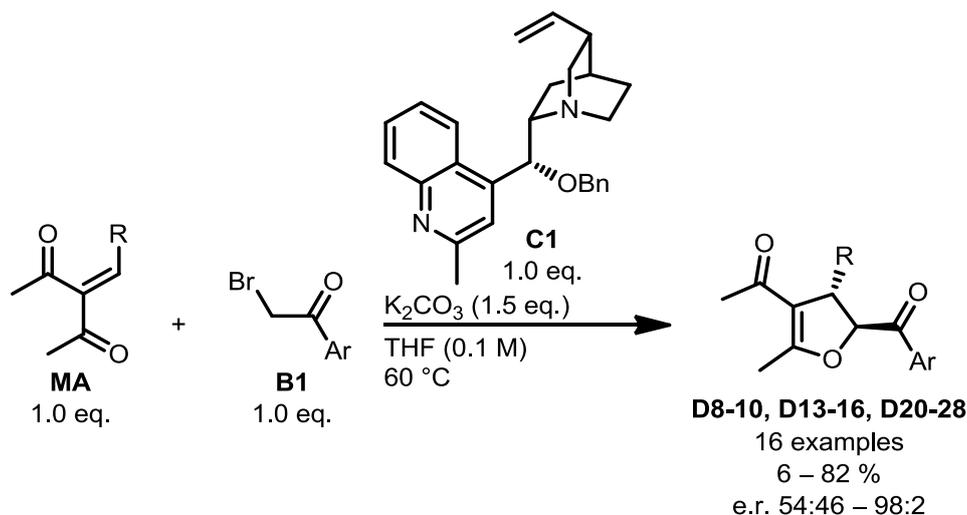
Scheme 25: First screening reaction for enantioselective synthesis of 2,3-dihydrofuran D1.

After extensive screening reactions using catalytic amounts of various, modified cinchona alkaloids, it was noted that adding the donor component in portions or on a continuous basis has a positive effect on both yield and enantioselectivity. But since no satisfactory results with regard to yield and enantioselectivity could not be achieved, initially stoichiometric, enantioselective syntheses were carried out. A cinchonidine derivative was previously converted into a salt, which was able to achieve a very good enantioselectivity, as has been shown in the bachelor thesis of *T. Friedrichs*.^[35] In this sequence, moderate to good yields were isolated and good to excellent enantioselectivities were obtained (Scheme 26). These results were published.^[36]



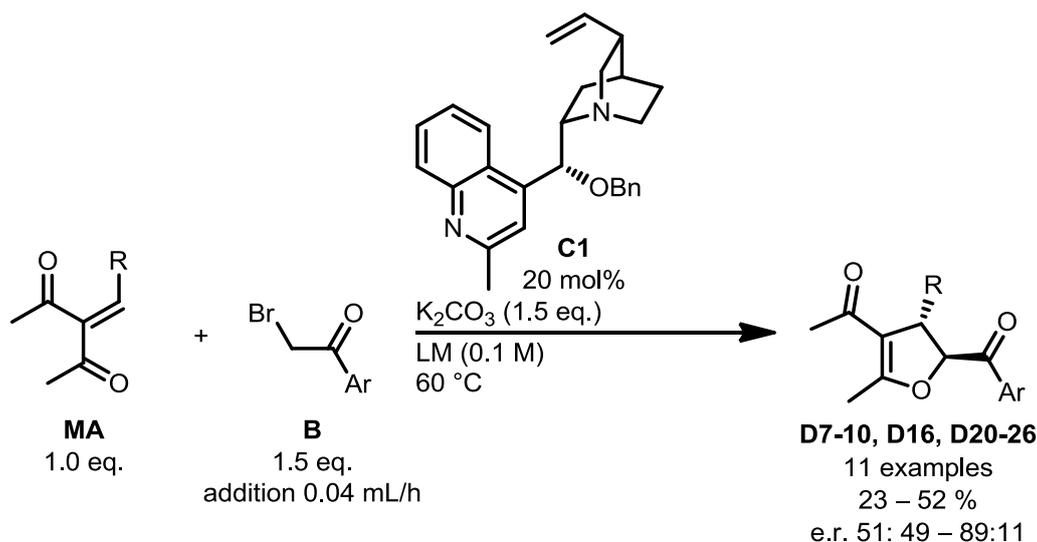
Scheme 26: Enantioselective preparation of 2,3-dihydrofurans using stoichiometric amounts of cinchonidine derivative in the form of a salt **C6.**

Subsequently, syntheses were carried out with the free amine, wherein it was further used in stoichiometric amounts. Various *Michael*-acceptors **MA** and bromoacetophenone derivatives **B** were simultaneously reacted (Scheme 27). Apart from one nearly racemic result, all other dihydrofurans **D** could be isolated with a good enantiomeric excess.



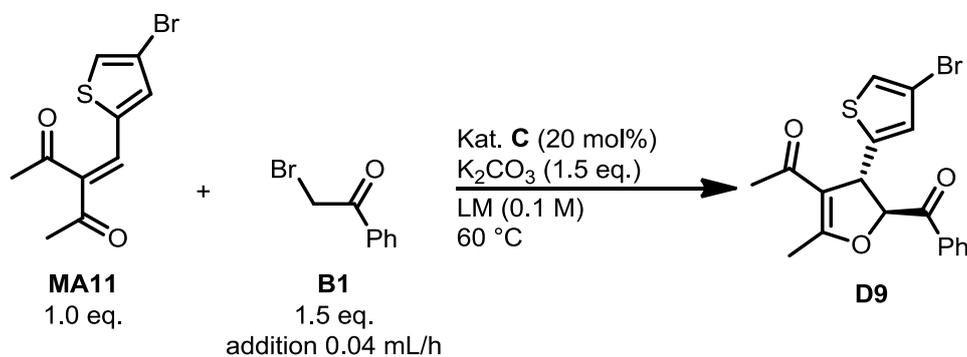
Scheme 27: Enantioselective syntheses of 2,3-dihydrofurans with stoichiometric amounts of cinchonidine-derivative **C1.**

Following this, the syntheses were carried out with catalytic amounts of the cinchonidine derivative. First results were achieved by using catalytic amounts of salt **C6** and addition of the reactants in portions or continuously. These results were transferred to the free amine **C1**. Further reactions were carried out using the syringe pump with only the donor component continuously added to the reaction. In this case, moderate yields with moderate to good enantioselectivities could be achieved (Scheme 28).



Scheme 28: Enantioselective syntheses of 2,3-dihydrofurans with catalytic amounts of cinchonidine-derivative C1.

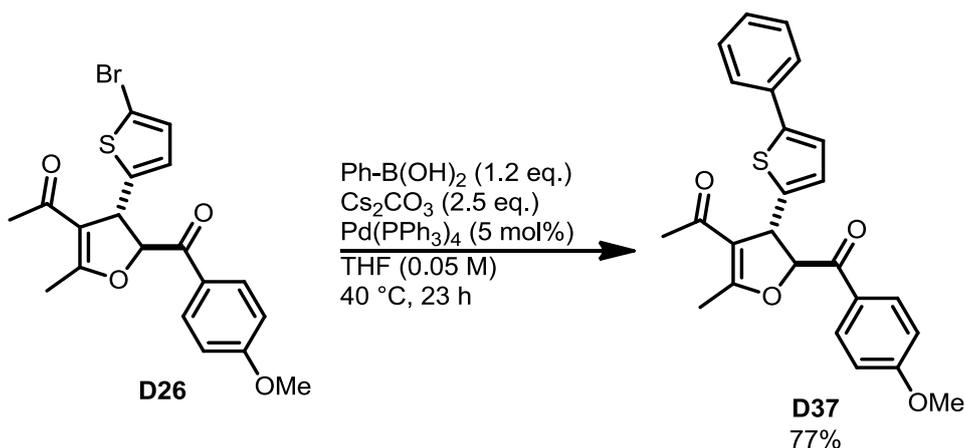
In a second screening reaction, further modified cinchona alkaloids were tested in order to rule out that there are more suitable catalysts (Scheme 29). This series of experiments revealed that no alkaloid could achieve better results than the previously used catalyst **C1**.



Scheme 29: Second screening reaction for testing further cinchona-alkaloids of their enantioselectivities.

The reactions with *Michael*-acceptors and ester component as donor were also successfully carried out in an enantioselective fashion. Several cinchona alkaloids were investigated, with the catalyst **C1** achieving enantioselectivities of 99:1.

In a transformation reaction, it could be shown that a dihydrofuran could be successfully derivatised in a *Suzuki*-reaction (Scheme 30).

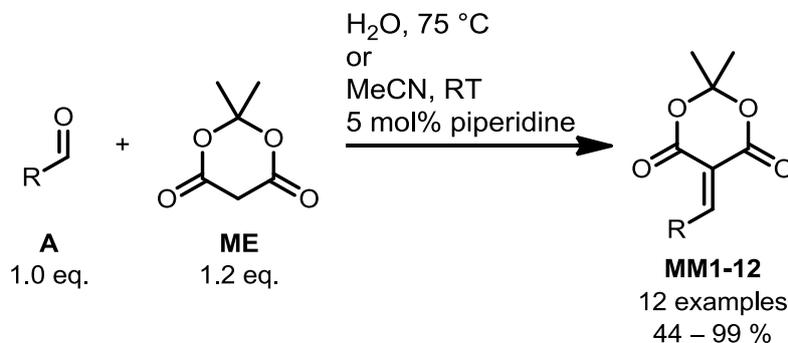


Scheme 30: Suzuki-coupling.

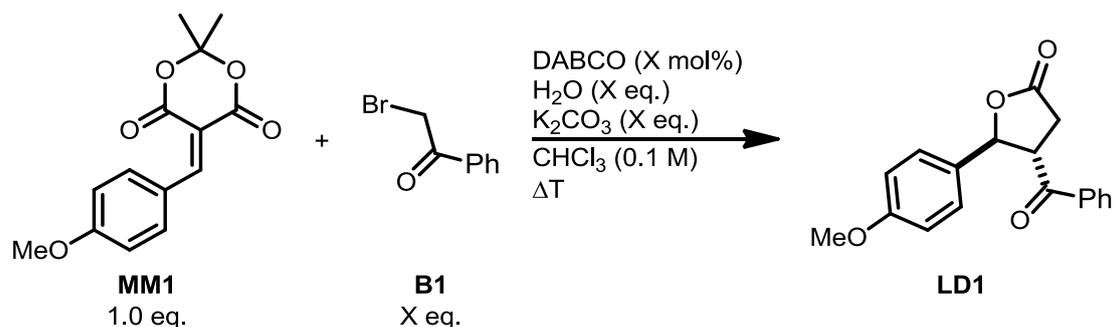
Some dihydrofurans were tested for their biological activity, one substance being called a hit. The IC_{50} was in the low to medium micromolar range in the assays of autophagy and hedgehog signaling.

4.2 Disubstituted γ -butyrolactones

First, the vinylogous *Michael*-acceptors **MM** were synthesized starting from benzaldehyde or thiophene-2-carbaldehyde or their derivatives **A** with meldrum acid **ME**. They could be displayed in moderate to excellent yields (Scheme 31).

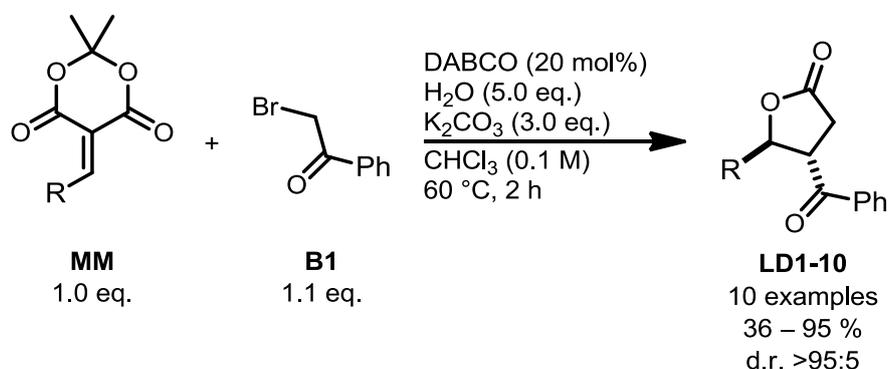
Scheme 31: Syntheses of *Michael*-systems **MM**.

Subsequently, with the *Michael*-acceptor **MM1** screening reactions were performed to reveal the optimal reaction conditions. The catalyst loading, amounts of water, temperature, base and donor equivalents as well as method of addition of substrates were varied (Scheme 32). It was found that an addition of both starting materials in portions leads to higher yields.



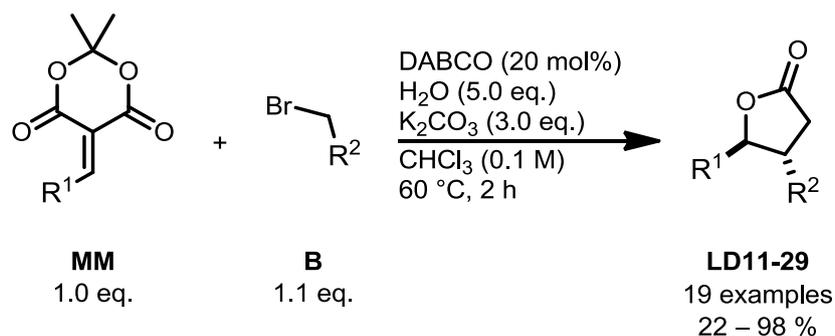
Scheme 32: Screening reaction for determining the optimal reaction conditions.

With the optimized reaction conditions, various *Michael*-acceptors **MM** first were converted with bromoacetophenone **B1**. It was possible to achieve moderate to good yields (Scheme 33). All disubstituted lactones **LD** were obtained in a diastereomeric ratio >95:5.



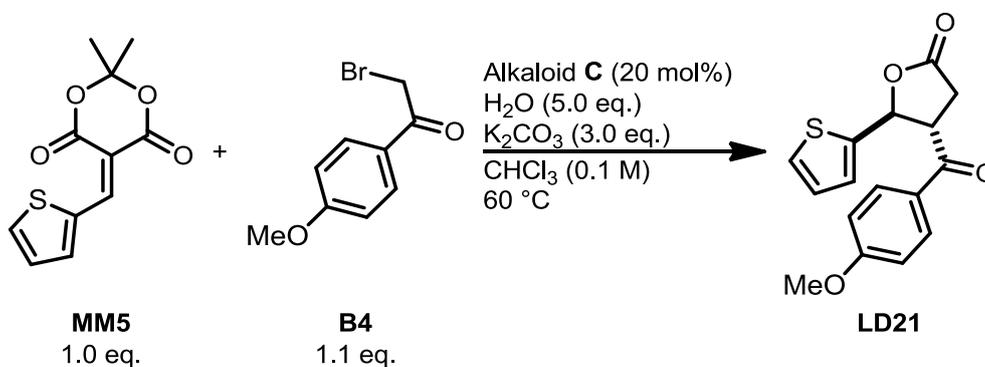
Scheme 33: Syntheses of disubstituted lactones with different *Michael*-systems.

Furthermore, the syntheses of disubstituted lactones **LD** were carried out using different *Michael*-systems **MM** and different donors **B** (Scheme 34). In addition to a few moderate yields, very good yields of the products could be achieved. Not only bromoacetophenone derivatives have been successfully established as donor components in this synthetic sequence, but also heteroaromatic donors, bromoacetonitrile and bromoacetic acid 2,2,2-trifluoroethyl ester.



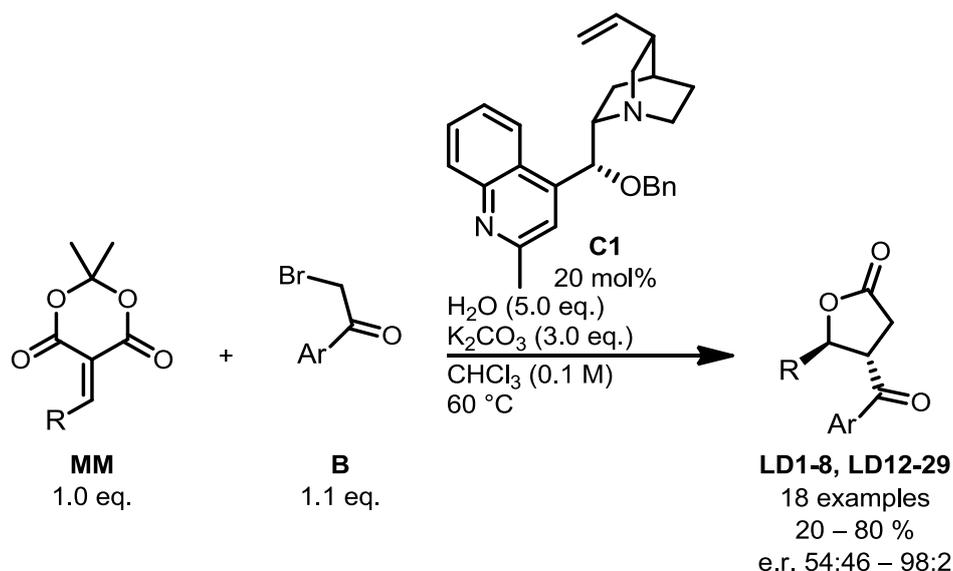
Scheme 34: Syntheses of disubstituted lactones with different *Michael*-systems and different donors.

The preparation of the disubstituted lactones was checked for enantioselectivity with modified cinchona alkaloids. Many different modified cinchona alkaloids were tested in a screening reaction (Scheme 35).



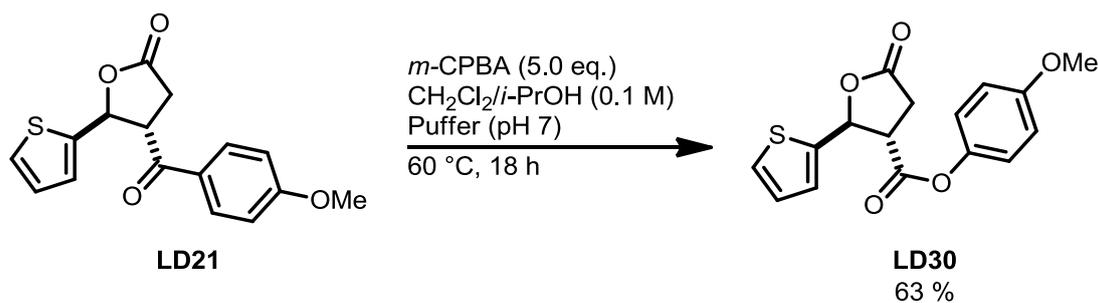
Scheme 35: Screening reaction with different modified cinchona-alkaloids.

Extensive catalyst screening revealed that the alkaloid **C1** for the synthesis of 2,3-dihydrofurans also gave the best result in terms of yield and enantioselectivity concerning disubstituted γ -butyrolactone synthesis. Thus, the syntheses of various disubstituted lactones were carried out with this catalyst (Scheme 36).



Scheme 36: Enantioselective syntheses of disubstituted lactones.

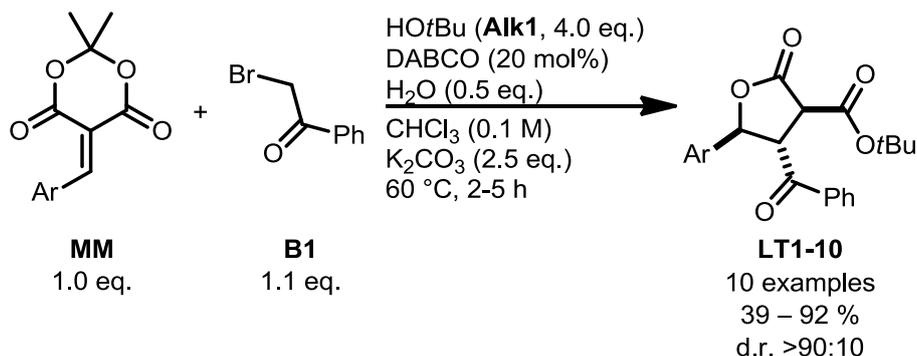
Transformation by *Baeyer-Villiger* oxidation was successful (Scheme 37).

Scheme 37: Transformation by *Baeyer-Villiger*-oxidation.

A publication of these results is in preparation.

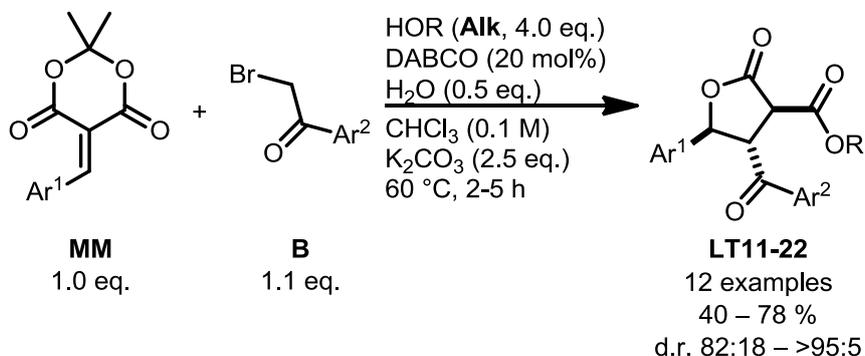
4.3 Trisubstituted γ -butyrolactones

To synthesize the trisubstituted lactones **LT**, the same *Michael*-systems **MM** were used as for the synthesis of the disubstituted lactones. Since the conditions of this reaction sequence were already known in the group, the reaction was tested directly for its product diversity. First, the reactions were carried out racemically and different *Michael*-acceptors were used (Scheme 38). In this reaction sequence, all starting materials were present directly from the beginning. The lactones **LT** could be isolated as all-*trans* products in moderate to very good yields with very good diastereoisomeric ratios.



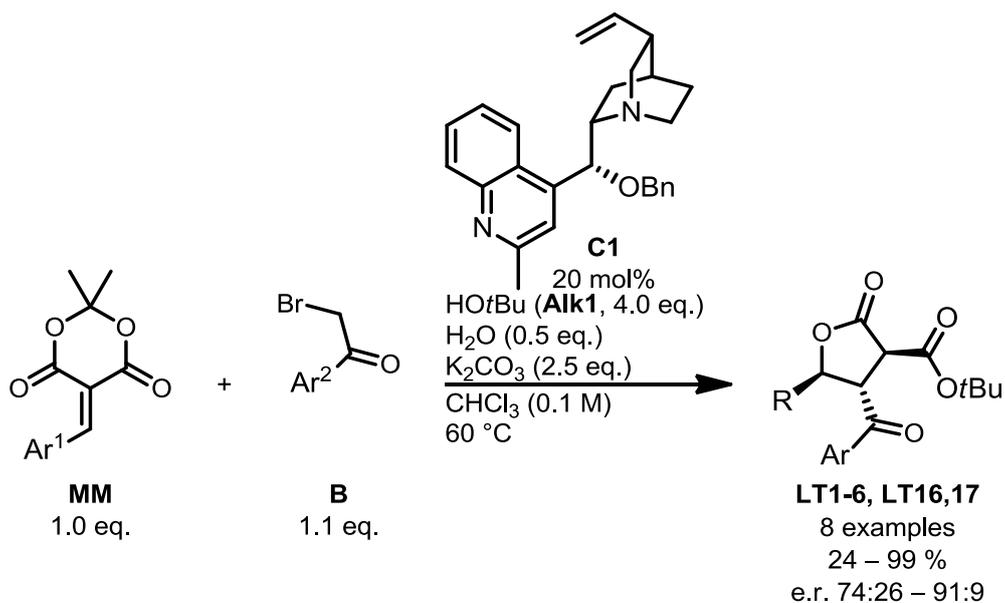
Scheme 38: Syntheses of trisubstituted lactones with different *Michael*-acceptors.

Subsequently, the reaction was examined for its substrate diversity. Different alcohols **Alk**, acceptors **MM** and donors **B** were used (Scheme 39). The products were obtained in moderate to good yields with good to very good diastereoisomeric ratios.



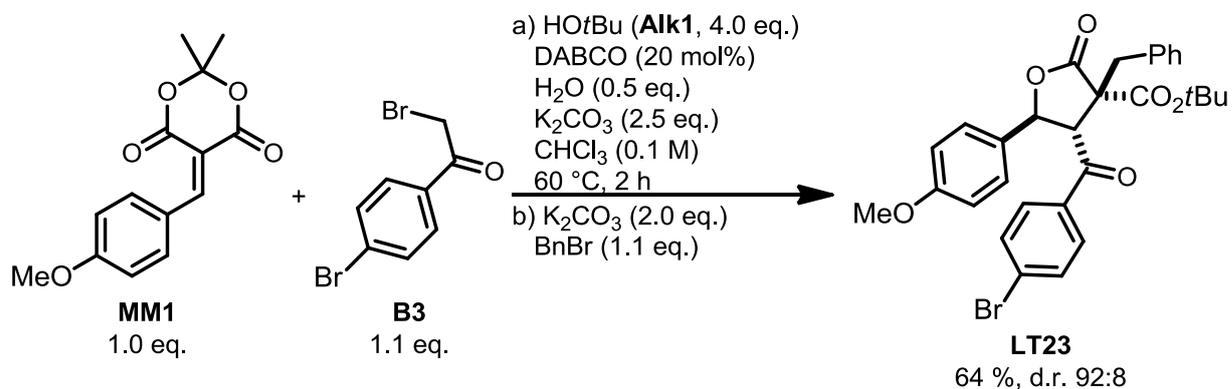
Scheme 39: Scope of the syntheses of trisubstituted lactones.

After racemic syntheses of trisubstituted lactones **LT** with different substrates have been carried out successfully, an enantioselective method was established. Since the construction of the stereocenters of the trisubstituted lactones was analogous to the construction of the stereocenters of the disubstituted lactones, the same catalyst **C1** was used. For reactions that were too slow with this catalyst, the fastest catalyst β -isocupreidine (**C13**) was used by accepting a loss of stereoselection. The products were isolated with moderate to very good yields and with good enantiomeric ratios (Scheme 40).



Scheme 40: Enantioselective syntheses of trisubstituted lactones.

In a one-pot transformation, a trisubstituted lactone could be converted into a tetrasubstituted lactone (Scheme 41) by addition of an electrophile to the deprotonated trisubstituted lactone.



Scheme 41: One-pot-transformation.

5 Kenntnisstand

5.1 Historische Entwicklung der Organokatalyse

Die erste organokatalytische Transformation wurde 1832 von *von Liebig* und *Wöhler* beschrieben. Sie fanden heraus, dass Cyanid die Benzoinkondensation begünstigt.^[37] 1860 wurde von *von Liebig* eine weitere Organokatalyse vorgestellt, in der Dicyan zu Oxamid mit der Anwesenheit von wässrigem Acetaldehyd umgesetzt wurde.^[38] 1912 wurde von der ersten asymmetrischen, organokatalytischen Reaktion berichtet, in der die beiden deutschen Chemiker *Bredig* und *Fiske* Cinchona-Alkaloide als Katalysatoren für die Addition von Blausäure zu Benzaldehyden verwendeten. Dabei entstanden Cyanhydrine mit einem Enantiomerenüberschuss von ca. 10 %.^[39] 1931 wurde von *Fischer* und *Marschall* dokumentiert, dass Aminosäuren als Katalysatoren für Aldol- und Kondensationsreaktionen von Acetaldehyden fungieren.^[40] 1936 fand *Kuhn* heraus, dass Ammoniumcarboxylat aus optisch aktiven Aminen Aldolreaktionen effektiv katalysierten.^[41] Diese Analogien in den katalytischen Wirkungen von Enzymen und organischen Substanzen wurden schon 1928 von dem deutschen Chemiker *Langenbeck* bemerkt.^[42] 1949 beschrieb *Langenbeck* den konzeptionellen Unterschied zwischen kovalenter und nicht-kovalenter Katalyse und prägte den Begriff der organischen Katalysatoren.^[43] Organokatalysatoren können auf unterschiedliche Arten eine Reihe von Reaktionen katalysieren. Sie aktivieren entweder eine elektrophile oder eine nukleophile Position in den Substraten oder sie wechselwirken in der bifunktionalen Katalyse mit beiden Edukten. Dabei schaffen sie eine asymmetrische Umgebung, wodurch ein Enantiomer im Überschuss gebildet werden kann.^[44] Einige Beispiele von Organokatalysatoren, die in Wechselwirkung mit Reagenzien kovalente und nicht-kovalente Reaktionen eingehen, sind in Abbildung 1 dargestellt. In der kovalenten Katalyse wird eine kovalente Bindung zwischen Organokatalysator und Substrat gebildet, wodurch die Wechselwirkung zwischen dem Substrat und dem Reagenz in der Reaktion erhöht wird. In diese Kategorie werden beispielsweise Aminokatalysatoren **2a-c**^[45] und Carbene **3a-b**^[46] einsortiert. Unter den nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Katalysator fallen die Aktivierungen durch Wasserstoffbrückenbindungen,^[47] wie zum Beispiel bei Thioharnstoffen **4a**^[48, 49] und Phosphorsäuren **4b**,^[50, 51] oder ionischen Wechselwirkungen, welche durch Cinchona-Alkaloide **Ca**^[52] sowie Phasen-Transfer-Katalysatoren **Cb**^[53] entstehen können. In dieser Einteilung fehlen die Betrachtungen, dass Prolin (**2a**) auch Wasserstoffbrückenbindungen und Cinchona-Alkaloide **C** auch kovalente Bindungen mit Reagenzien eingehen können.

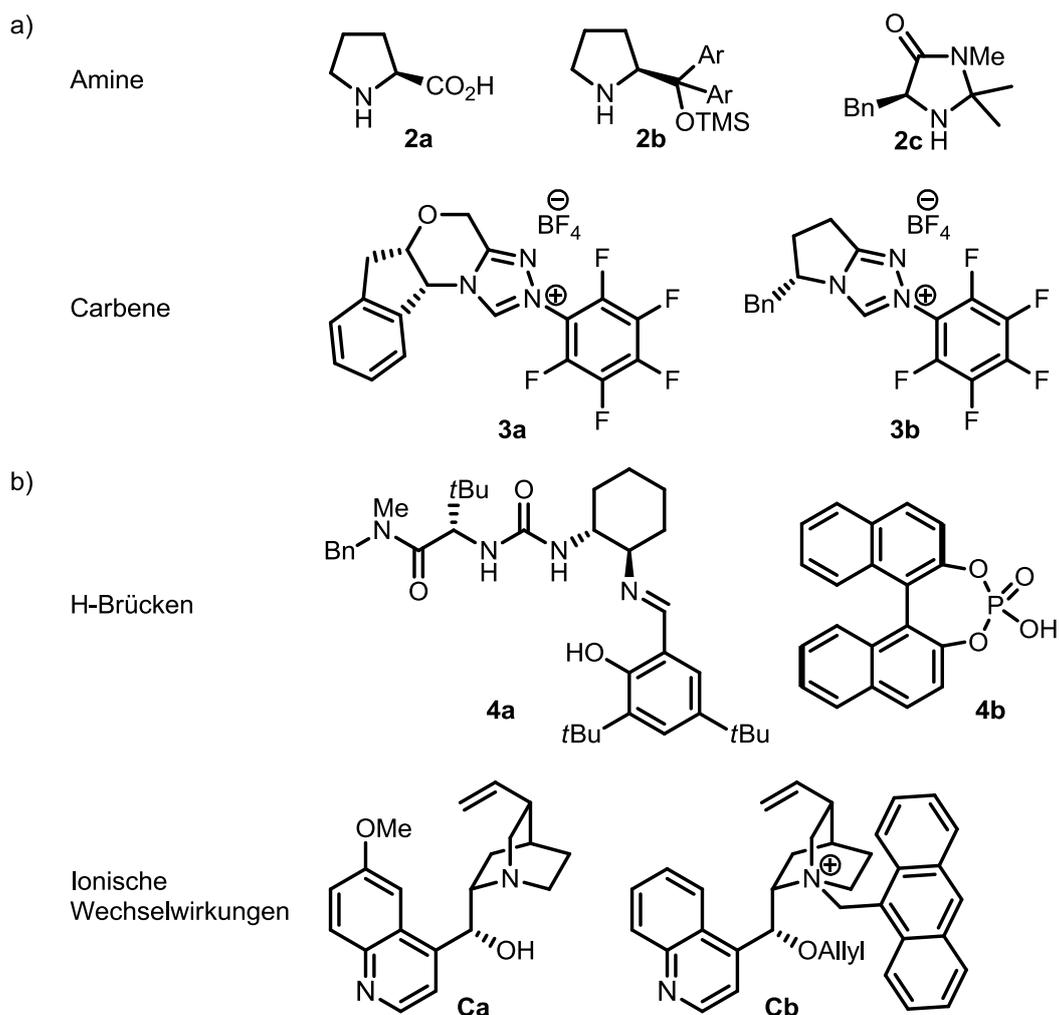
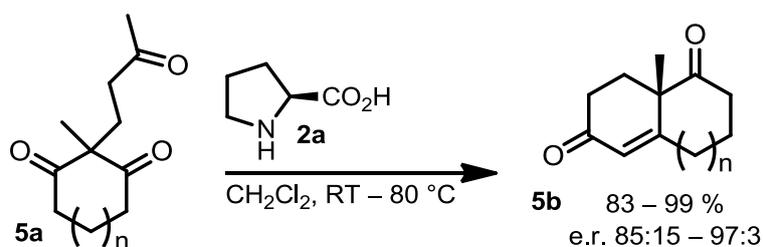


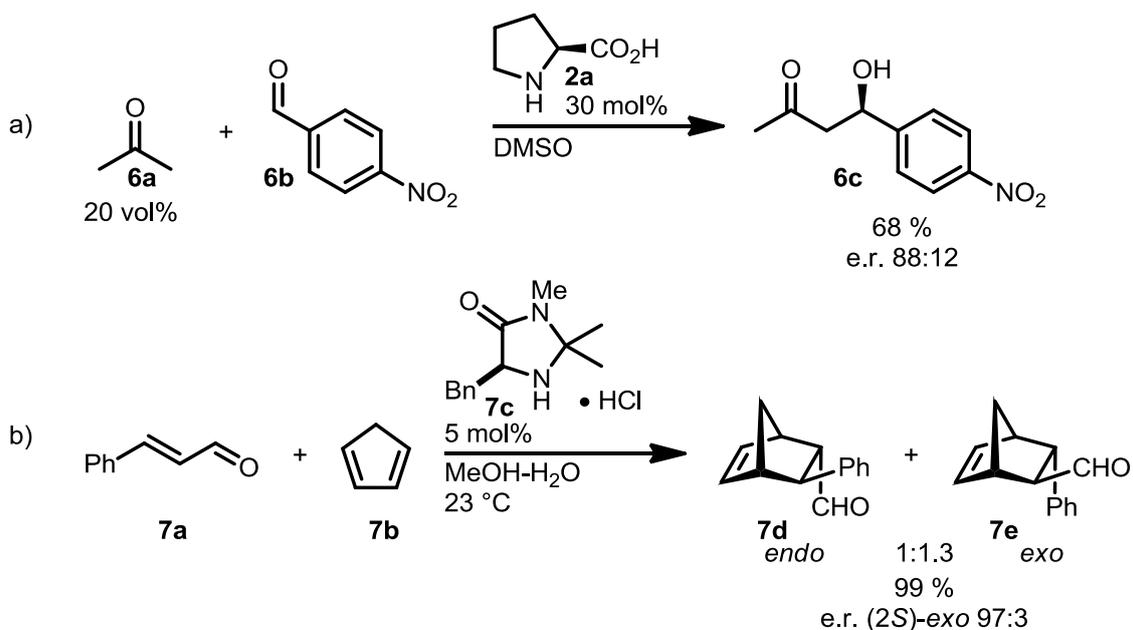
Abbildung 1: Klassifizierung des Aktivierungsmodus in der Organokatalyse nach J. Alemán und S. Cabrera.^[44] a) Kovalente Katalyse. b) Nicht-kovalente Katalyse.

1960 wurde von der ersten enantioselektiven Synthese von Estern berichtet, in der O-Acetylchinin als Katalysator verwendet wurde. Dabei konnten Ausbeuten von 93 % und Selektivitäten von 74 % ee erzielt werden.^[19, 20] 1971 wurde L-Prolin (**2a**) als Katalysator für die intramolekulare asymmetrische Aldolcyclodehydratisierung von Verbindung **5a** zu Produkt **5b** in der *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion* (Schema 42), der enantioselektiven Variante einer *Robinson-Anellierung*, etabliert.^[21, 22]



Schema 42: *Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion*.

In den nächsten Jahrzehnten wurde das Gebiet der Organokatalyse abgesehen von einigen Berichten nicht weiter verfolgt.^[54-61] 2000 erfolgten Arbeiten der Arbeitsgruppe List,^[62] wobei **2a** als Katalysator für Aldoladditionen eingesetzt wurde, um die Substrate **6a** und **6b** zu **6c** umzusetzen. Der Arbeitskreis MacMillan^[63] verwendete in *Diels-Alder*-Reaktionen von Verbindung **7a** mit **7b** chirale sekundäre Amine **7c** zur asymmetrischen Katalyse von **7d** und **7e** (Schema 43).



Schema 43: a) Enantioselektive Aldoladdition nach List.^[62] b) Enantioselektive *Diels-Alder*-Reaktion nach MacMillan.^[63]

Darauf folgten die umfangreichen, enantioselektiven Arbeiten mit dem Organokatalysator L-Prolin bzw. dessen Derivate von Jørgensen.^[64-68] Nicht nur Jørgensen nutzte das Prinzip der Organokatalyse, sondern auch viele andere Forschungsgruppen,^[69, 70] darunter zum Beispiel die Arbeitsgruppen von R. B. Woodward,^[71] S.-i. Watanabe,^[72] M. J. Gaunt^[73, 74] und V. K. Aggarwal.^[75-77]

5.2 Ylide als Reagenzien für produktspezifische Synthesestrategien

Ein Ylid wird als neutrales, dipolares Molekül definiert, welches ein negativ geladenes Kohlenstoffatom, also ein Carbanion, direkt neben einem positiv geladenen Heteroatom trägt. Das negativ geladene Atom ist ein nukleophiles Zentrum und die Oniumgruppe ist für gewöhnlich eine gute Abgangsgruppe.^[78] Die Struktur des dipolaren Moleküls wird entweder als Ylid **8a** oder Ylen **8b** dargestellt (Abbildung 2).^[79]

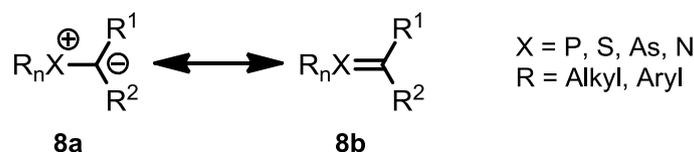
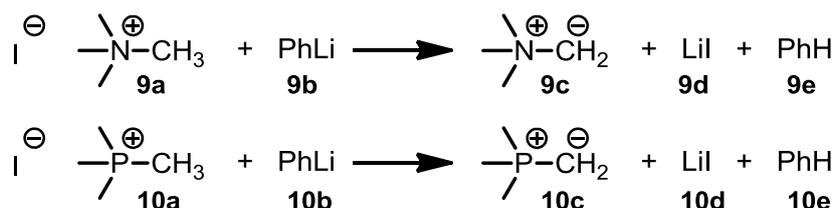


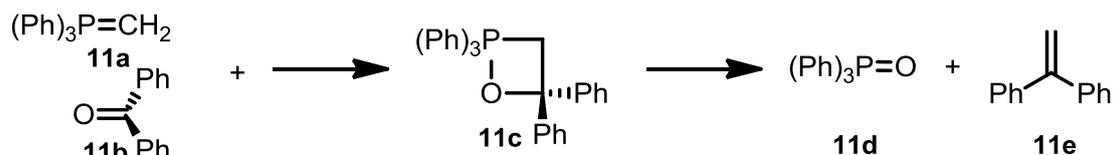
Abbildung 2: Mesomere Strukturen des Ylids.

Die Ylide repräsentieren leistungsstarke und vielseitige Synthone zur schnellen Synthese von synthetisch nützlichen Verbindungen. Als Nukleophil können Ylide an Aldehyde, Ketone, Imine und elektronenarme Alkene addieren, wodurch Betain- oder Oxetan-Zwischenprodukte entstehen, bei denen die Oniumgruppe im Laufe der Reaktion durch Cyclisierungen, Olefinierungen und Umlagerungsreaktionen abgespalten werden.^[80, 81]

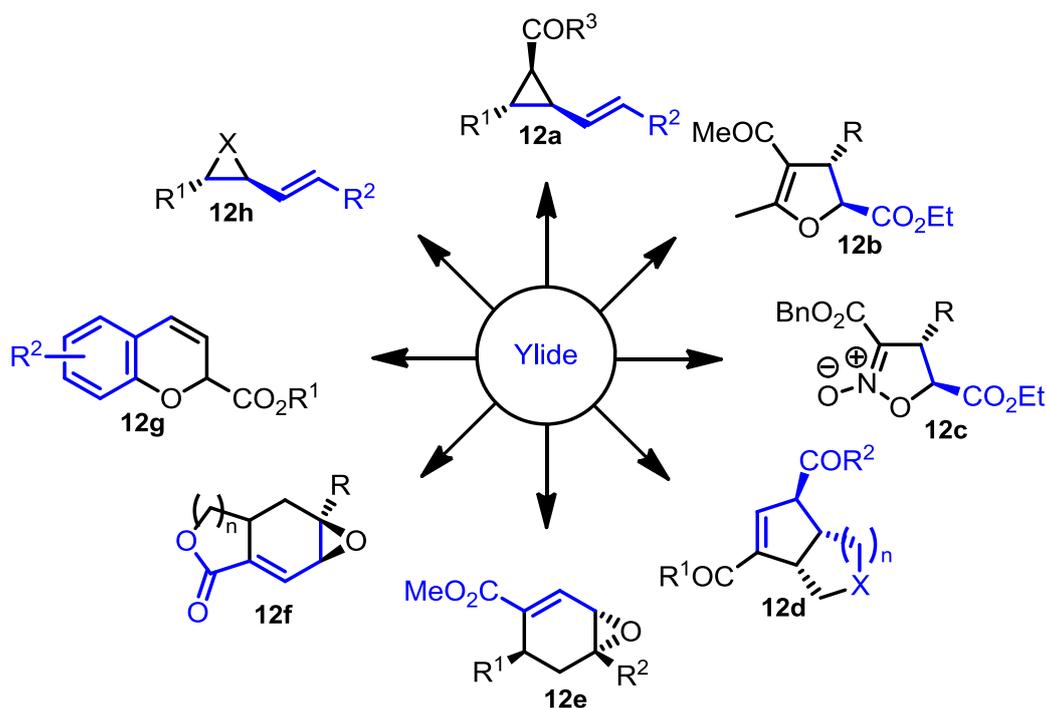
Ylide wurden erstmals um 1900 beschrieben, wobei erst nach der Entdeckung der *Wittig*-Reaktion ihr Potential als synthetisch interessante Reagenzien erkannt wurde.^[80] Bereits 1949 beschrieb *Wittig* Synthesen ausgehend von Ammonium- **9a** und Phosphoniumsalzen **10a** zu Ammonium- **9c** und Phosphoryliden **10c** (Schema 44).^[82]

Schema 44: Ylidsynthesen nach *Wittig*.^[82]

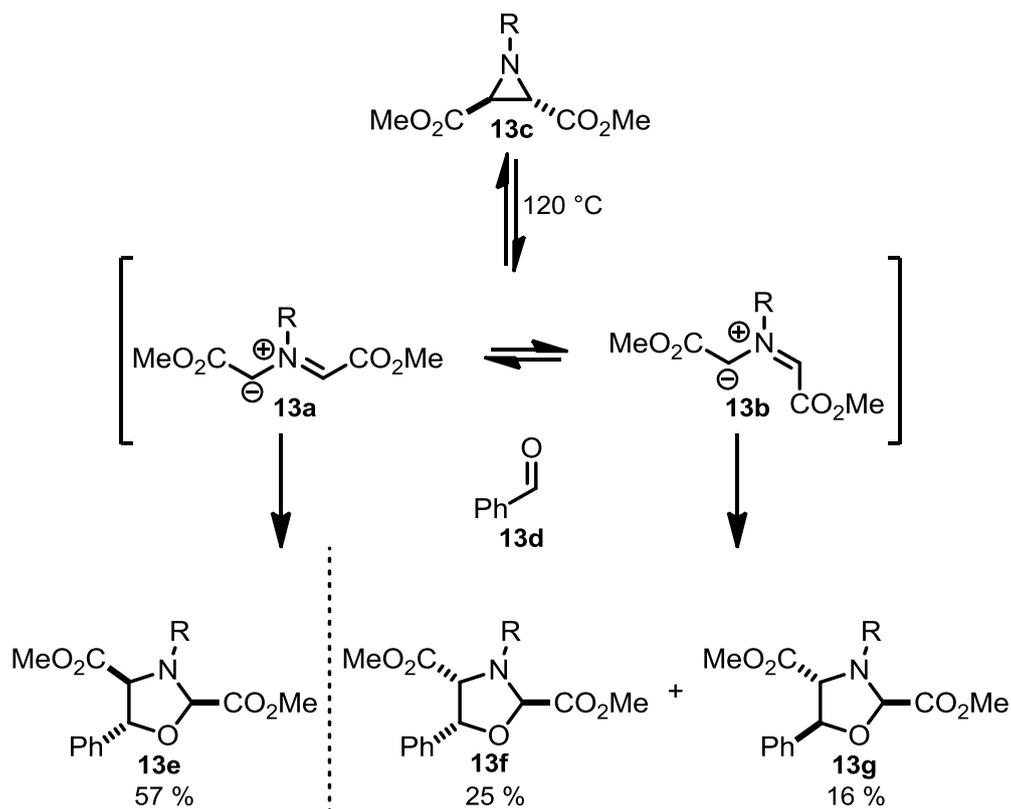
In seinen Untersuchungen stellte sich heraus, dass das Phosphoniumsalz **10a** bei der Umsetzung mit lithiumorganischen Verbindungen schneller reagierte als die entsprechende Ammoniumverbindung **9a** und die resultierenden Ylide andere Reaktivitäten zeigten. Während dem Ammoniumylid **9c** ein Betaincharakter zugeordnet wurde, war dies bei dem Phosphorylid **10c** fraglich, da bereits bekannt war, dass das Phosphoratom fünf Substituenten tragen kann. Somit wurde vermutet, dass das Phosphorylid auch als Phosphorylen vorkommen und demnach eine P=C-Doppelbindung ausbilden kann.^[83-85] Die klassische *Wittig*-Reaktion wurde 1953 beschrieben (Schema 45),^[86] welche eine erfolgreiche Methode ist, um Olefine darzustellen. In dieser Reaktion wurde das Ylid **11a** mit Keton **11b** über die Zwischenstufe Oxaphosphetan **11c** zum Olefin **11e** umgesetzt.

Schema 45: Klassische *Wittig-Reaktion*.^[86]

Seitdem wurde die Chemie der Ylide intensiv erforscht und weiterentwickelt. Dabei kann eine Vielzahl an verschiedenen Produkten **12a-h**, wie Cyclopropane, 2,3-Dihydrofurane, Cyclopentene, adressiert werden (Schema 46).

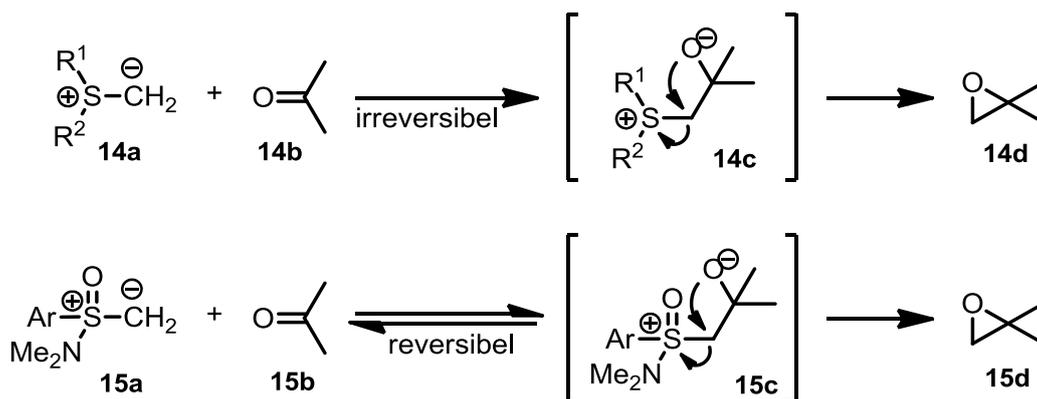
Schema 46: Übersicht über die Anwendungsvielfalt der Ylide.^[81]

Neben den ergiebig untersuchten Phosphoryliden^[80, 81, 87, 88] wurden Reaktionen mit Schwefelyliden^[88-91] in symmetrischen und asymmetrischen Synthesen durchgeführt. Des Weiteren sind Ylide mit anderen Heteroatomen^[92] bekannt, wie zum Beispiel Metallylide,^[93, 94] welche aufgrund ihres höheren dipolaren Charakters höhere Reaktivitäten als die entsprechenden Phosphor- und Schwefelylide aufweisen.^[93] Azomethinyllide **13a-b**^[95-98] können durch thermische Spaltung eines Aziridins **13c**^[99] entstehen und mit Carbonylverbindungen **13d** Isoxazolidine **13e-g** bilden (Schema 47).^[98]



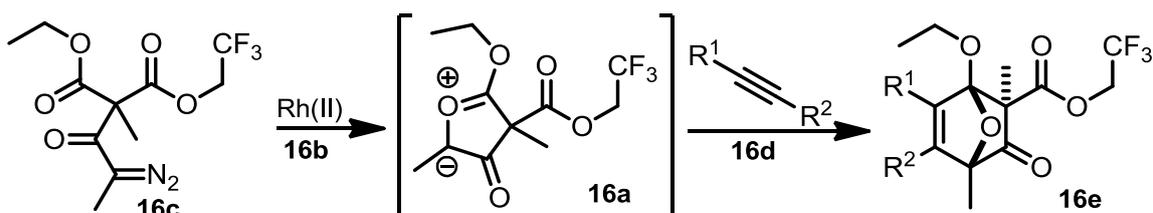
Schema 47: Reaktion von Azomethylen zu Isoxazolidinen.

Mit Sulfoxoniumyliden^[100, 101] können Cyclopropane, Epoxide und Aziridine erzeugt werden. Ein Unterschied zwischen Schwefelyliden **14a** und Aminosulfoxoniumyliden **15a** besteht in der reversiblen Addition des Ylids an die Ketoverbindung **14b/15b** (Schema 48). Dabei wird das Epoxid in zwei Schritten aufgebaut. Zunächst erfolgt die Addition des Ylids an Aceton zu den Intermediaten **14c/15c**, wobei diese mit dem Schwefelylid irreversibel und mit dem Aminosulfoxoniumylid reversibel erfolgt, welches auf die Stabilität des entsprechenden Ylids zurückzuführen ist. Anschließend wird durch Ringschluss das Sulfid bzw. das Aminosulfoxid eliminiert und ein Epoxid **14d/15d** gebildet.^[102]



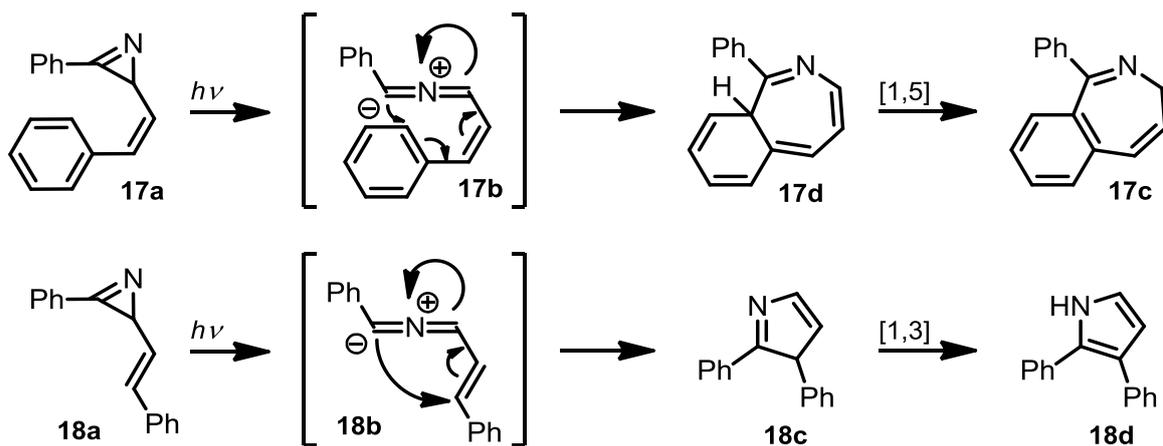
Schema 48: Bildung von Epoxiden mit Schwefelyliden oder Aminosulfoxoniumyliden.

Eine Methode zur Herstellung von Carbonylyliden **16a**^[103, 104] ist eine Rhodium(II) (**16b**) katalysierte Zersetzung von elektronisch verschiedenen Diazomalonaten **16c**. Das dabei entstehende Carbonylylid **16a** bildet sich aus dem elektronenreicheren Ester und kann mit Alkinen **16d** abgefangen werden, um hochfunktionalisierte oxabicyclische Verbindungen **16e** aufzubauen (Schema 49).^[104]



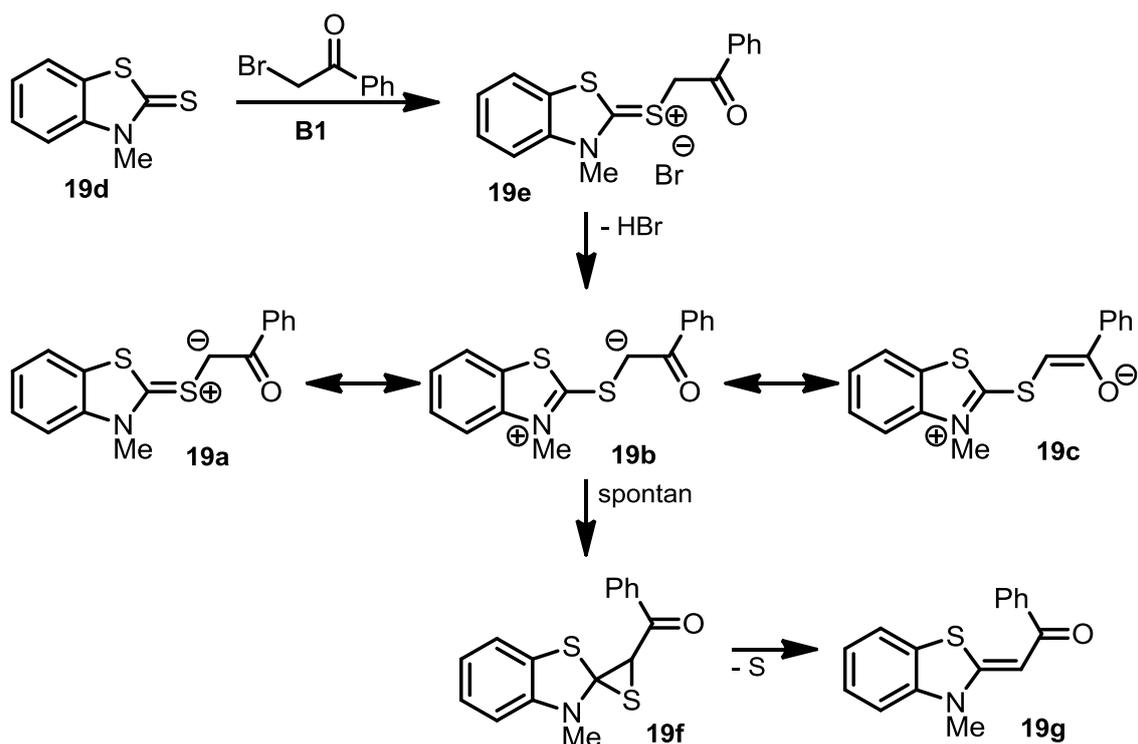
Schema 49: Reaktion eines *in situ* hergestellten Carbonylylids mit einem Alkin.

Durch Bestrahlung von 2*H*-Azirinen **17a** können Nitrilylide **17b** *in situ* erzeugt werden.^[103] Die Photoisomerisierung von **17a** zu Produkt **17c** erfolgt durch Ringöffnung des Azirins zum Nitrilylid, welches in einer 7-endo-trig-Reaktion cyclisiert. Durch einen [1,5]-sigmatropen H-Shift von Verbindung **17d** entsteht das Produkt **17c**. Bestrahlung von (*E*)-3-Phenyl-2-styryl-2*H*-azirin **18a** ergibt Ylid **18b** und durch eine 5-endo-trig-Cyclisierung Verbindung **18c**. Das Produkt **18d** entsteht durch anschließendem [1,3]-sigmatropen H-Shift (Schema 50).^[105]



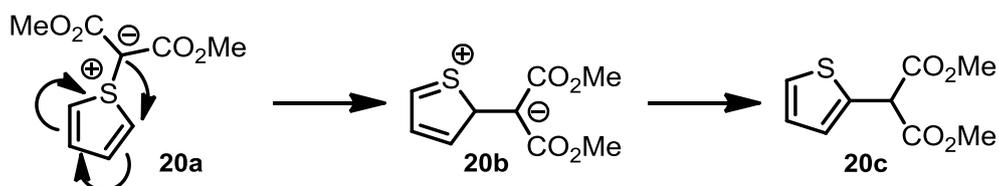
Schema 50: Reaktionen von *in situ* erzeugten Nitrilyliden.

Thiocarbonylylide^[106] gehören zu den schwefelzentrierten 1,3-Dipolen, welche von zwei sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffen umgeben sind. Sie können zum Aufbau von schwefelhaltigen, heterocyclischen Verbindungen, wie Thiiranen und 1,3-Dithiolen, verwendet werden.^[107] *Knott* berichtet von Thiocarbonylyliden **19a-c** in der Synthese von Farbstoffen ausgehend von Benzothiazolderivaten **19d** mit Bromacetophenon **B1**. Ein Beispiel ist die Aklylierung von *N*-Methylbenzo-1,3-thiazol-2-thion **19d** mit α -Bromacetophenon (**B1**). Durch Deprotonierung von **19e** wird das Ylid erhalten, welches zunächst ein Thiiran **19f** und unter spontaner Entschwefelung den Farbstoff **19g** bildet (Schema 51).^[108]



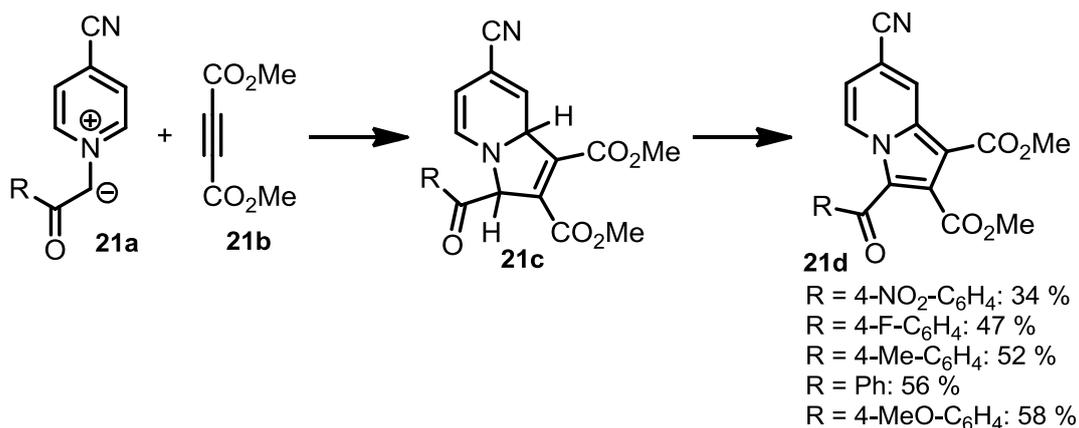
Schema 51: Bildung eines Thiocarbonylylids und spontane Entschwefelung des Thiirans zum Produkt.

Thiopheniumylide **20a**^[109] können thermisch umlagern zu 1,3-Dipolen **20b**, welche 2-substituierte Thiophene **20c** generieren. Es war bekannt, dass Kupfer(I)-salze die Addition von Dimethyldiazomalonat an Thiophen katalysieren können. Durch Thiopheniumylide kann diese Reaktion ohne Kupfer stattfinden (Schema 52).^[110]



Schema 52: Reaktion eines Thiopheniumylids.

In 1,3-dipolaren Cycloadditionen können Pyridiniumylide **21a** mit Dipolarophilen **21b** reagieren und über 3-Pyrroline **21c** substituierte Pyrrole **21d** gebildet werden. Experimente und quantenchemische Rechnungen konnten zeigen, dass Pyridiniumylide mit elektronschiebenden Gruppen in 1,3-dipolaren Cycloadditionen höhere Ausbeuten der Produkte erzielten als Pyridiniumylide mit elektronenziehenden Gruppen (Schema 53). Mit zunehmendem, elektronschiebendem Charakter der Gruppen R nehmen sowohl die freien Gibbs-Energien der Übergangszustände als auch der Endprodukte ab. Dies deutet darauf hin, dass diese Produkte stabiler werden.^[111]



Schema 53: Reaktionen von Pyridiniumyriden mit Acetylendicarbonsäuredimethylester.

Ammoniumylide, die aus den entsprechenden Ammoniumsalzen stammen, haben in katalytischen Reaktionen zunächst weniger Beachtung gefunden, aufgrund ihrer geringeren Reaktivität im Vergleich zu Phosphor- und Schwefelyliden.^[78] Die geringere Reaktivität kommt durch den höheren pK_S -Wert des Ammoniumsalzes **22a** im Vergleich zu Phosphor- **22b** oder Schwefelsalzen **22c** zustande (Abbildung 3). Daraus wird vermutet, dass die Stabilitäten der korrespondierenden Ylide **22e** in der Reihenfolge $\text{S} > \text{P} > \text{As} > \text{N}$ sinken.^[112] Es konnte gezeigt werden, dass $\text{P}^+\text{-C}^-$ und $\text{S}^+\text{-C}^-$ Bindungslängen in den Yliden signifikant kürzer sind als in P-C und S-C Einzelbindungen, da die P-C bzw. S-C Bindungen im Ylid Doppelbindungscharakter aufweisen.^[113-118] Im Gegensatz dazu sind die $\text{N}^+\text{-C}^-$ Bindungslängen im Ylid mit den Bindungslängen von N-C Einzelbindungen vergleichbar. Das Einhalten der Oktettregel ermöglicht in der N-C Bindung des Ylids keinen Doppelbindungscharakter. Bei Ammoniumyriden **22f** wird das (Z)-Enolat gebildet, wodurch die Ladungen nur durch *Coulombsche* Kräfte stabilisiert werden können.^[119] Dies könnte eine weitere Erklärung der höheren Stabilität dieser Ylide im Vergleich zu Ammoniumyriden sein.

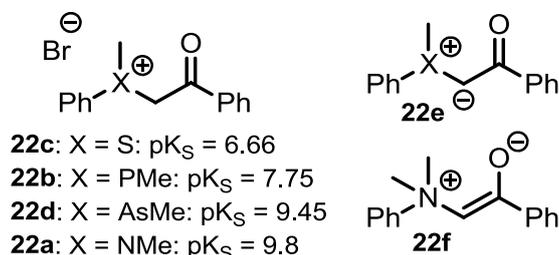


Abbildung 3: Vergleich der pK_S -Werte der Salzverbindungen.

Dennoch kann die Anwesenheit der positiv geladenen Ammoniumionen den pK_S -Wert der benachbarten Protonen erniedrigen. Dadurch können die Ammoniumylide mit schwachen Carbonatbasen gebildet werden. Ein Vergleich verschiedener pK_S -Werte

der Verbindung **23** in DMSO ist in Abbildung 4 gezeigt.^[120-122] Durch das Trimethylammoniumsalz wird der pK_S -Wert von 24.7 auf 14.6 herabgesetzt.

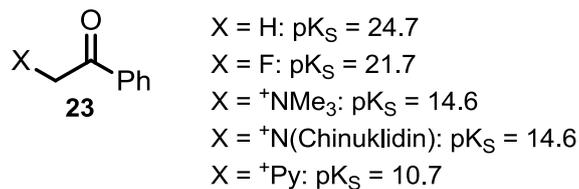
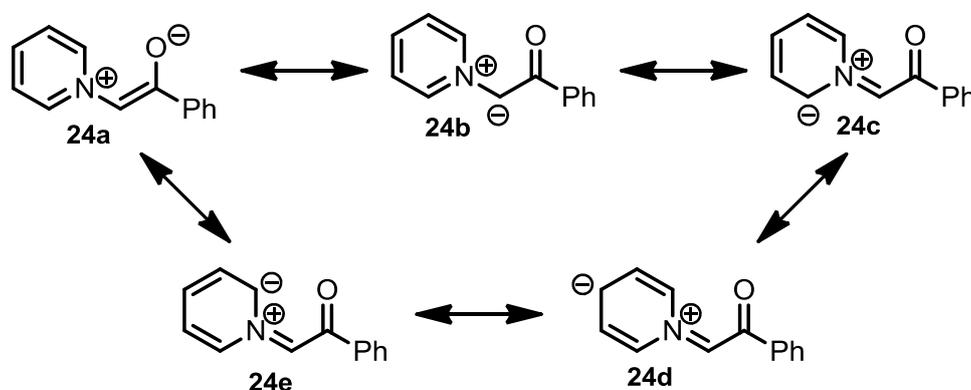


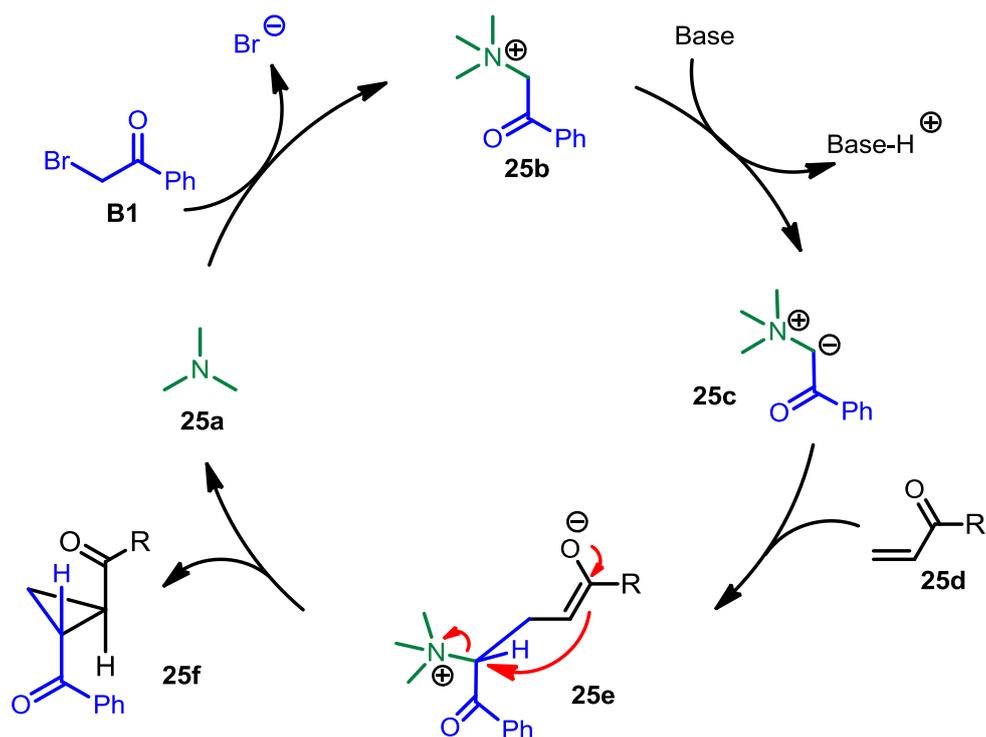
Abbildung 4: Einfluss von unterschiedlichen Substituenten X auf den pK_S -Wert.

Eine weitere Senkung des pK_S -Wertes wird mit einem Pyridiniumion erreicht. Der Grund für die Erhöhung der Acitität der Protonen beruht auf der Stabilisierung des Ammoniumylides **24a-e** durch Ladungsdelokalisation (Schema 54).^[119]



Schema 54: Mesomere Grenzstrukturen von Pyridiniumylid.

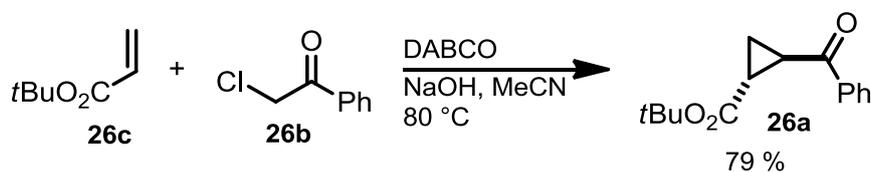
Ammoniumylide können unter anderem Cyclopropanierungen eingehen. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in Schema 55 gezeigt.^[78] Triethylamin **25a** substituiert das Bromid am α -Bromacetophenon (**B1**), wodurch ein Ammoniumsalz **25b** entsteht. Durch Deprotonierung wird ein Ylid **25c** erzeugt, welches an ein *Michael*-System **25d** addiert. Das Additionsprodukt **25e** setzt durch Ringschluss den Katalysator **25a** wieder frei und bildet ein Cyclopropan **25f**.



Schema 55: Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von *trans*-substituierten Cyclopropanen mittels Ammoniumylid.^[78]

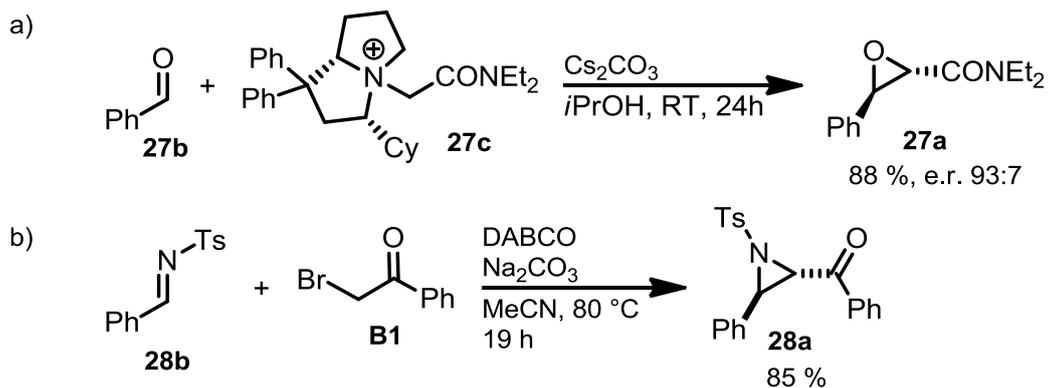
Die Ylidchemie erreichte in den letzten Jahrzehnten einen großen Fortschritt, dennoch ist die Entwicklung prägnanter und effizienter Anwendungen von Stickstoffyliden in der Synthese von hoch funktionalisierten Verbindungen ein nach wie vor aktuelles und spannendes Forschungsgebiet.^[78]

In den Pionierarbeiten von *Gaunt et al.* werden diastereo- und enantioselektive Cyclopropanierungen **26a** beschrieben, welche Ammoniumylide mittels DABCO und **26b** erzeugen und in einer [2+1]-Annulierung mit Akzeptoren **26c** zur Reaktion bringen (Schema 56).^[6, 73, 123]



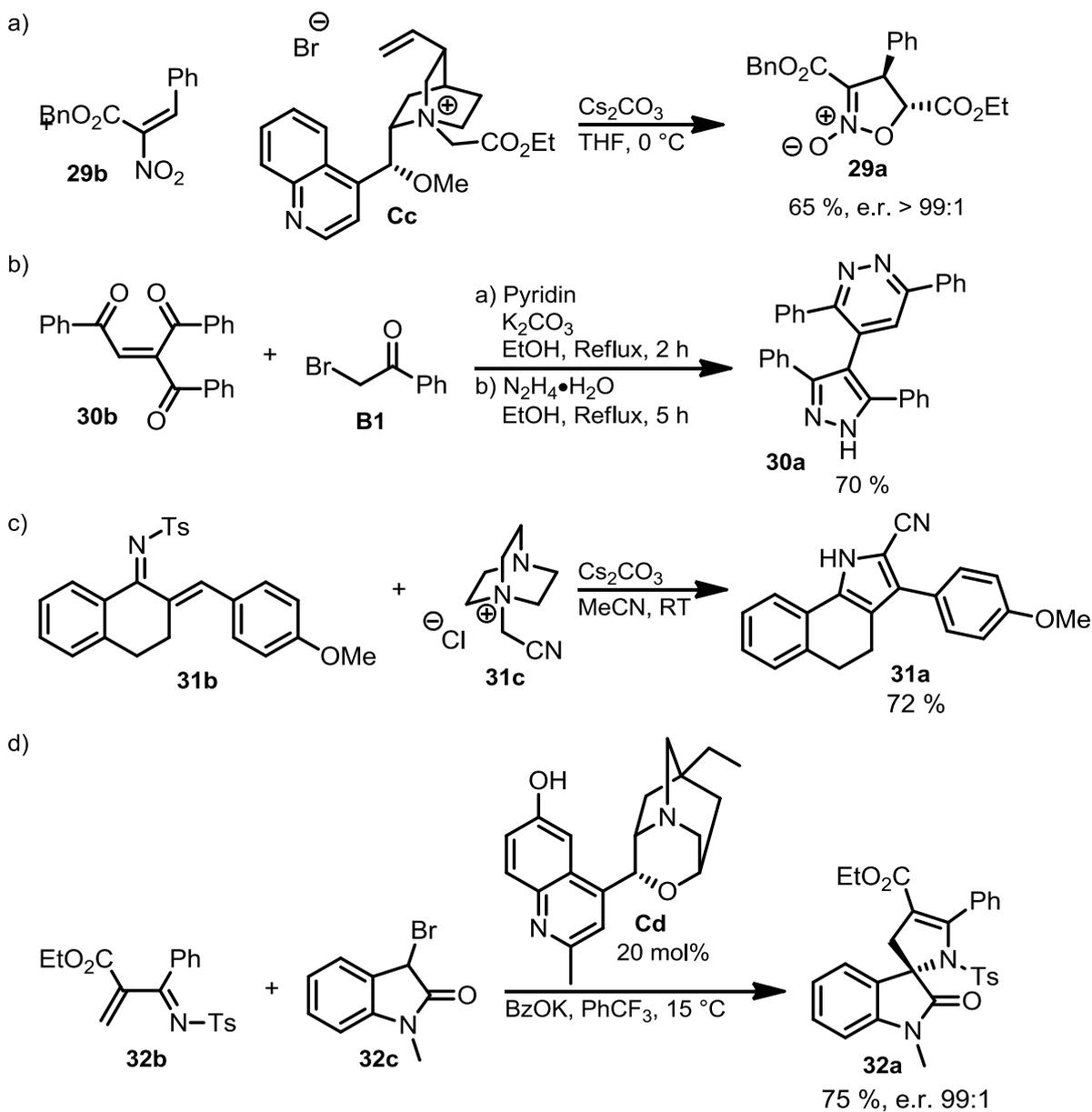
Schema 56: Cyclopropanierung nach *Gaunt*.^[73]

Seitdem wurden Ammoniumylide in stöchiometrischen und katalytischen Reaktionen eingesetzt. In den folgenden Jahren wurden Ammoniumylide zur Synthese von Epoxiden **27a** und Aziridinen **28a** unter Einsatz von Aldehyden **27b**^[124, 125] und Iminen **28b**^[126] verwendet (Schema 57).



Schema 57: Bildung von Epoxiden und Aziridinen mittels Ammoniumylide.

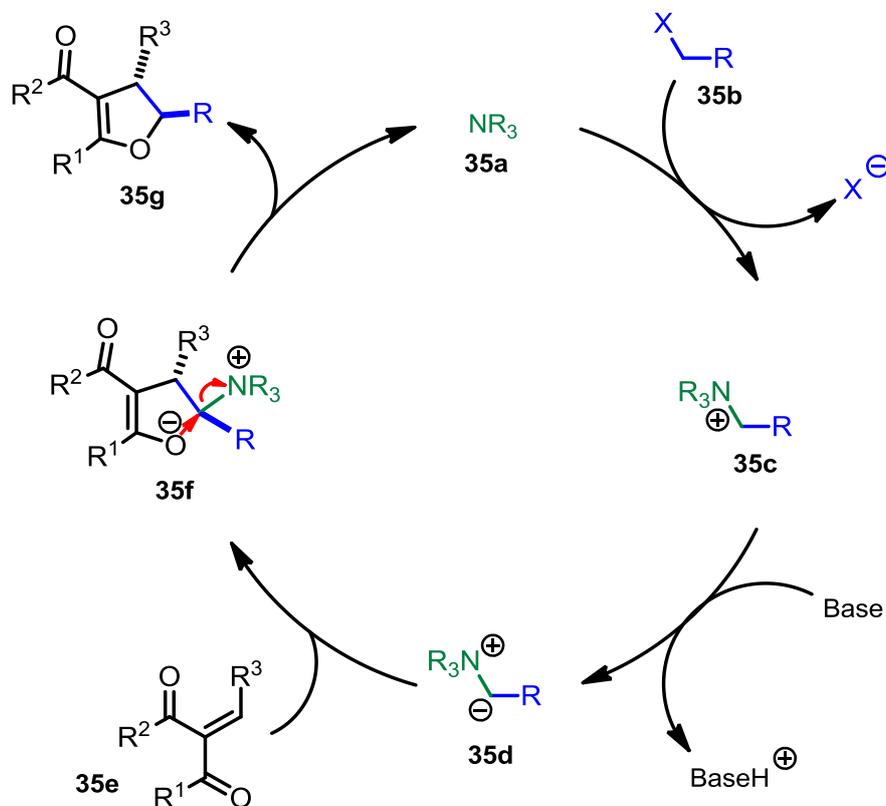
Diese Methode wurde erfolgreich auf [4+1]-Annulierungen unter Verwendung von vinylogenen Akzeptoren erweitert, wodurch Produkte mit hoher, molekularer Komplexität erhalten wurden.^[127, 128] Auf dieser Basis konnte eine Vielzahl an fünfgliedrigen Ringsystemen aufgebaut werden, darunter Isoxazolin-*N*-oxide **29a**,^[129] Pyrazole **30a**,^[130] Pyrrole **31a**^[131] und spirocyclische Oxindole **32a**,^[132] welche zum Teil auch enantioselektiv dargestellt werden konnten (Schema 58).



Schema 58: Verschiedene Produktklassen mittels Ammoniumylidchemie.

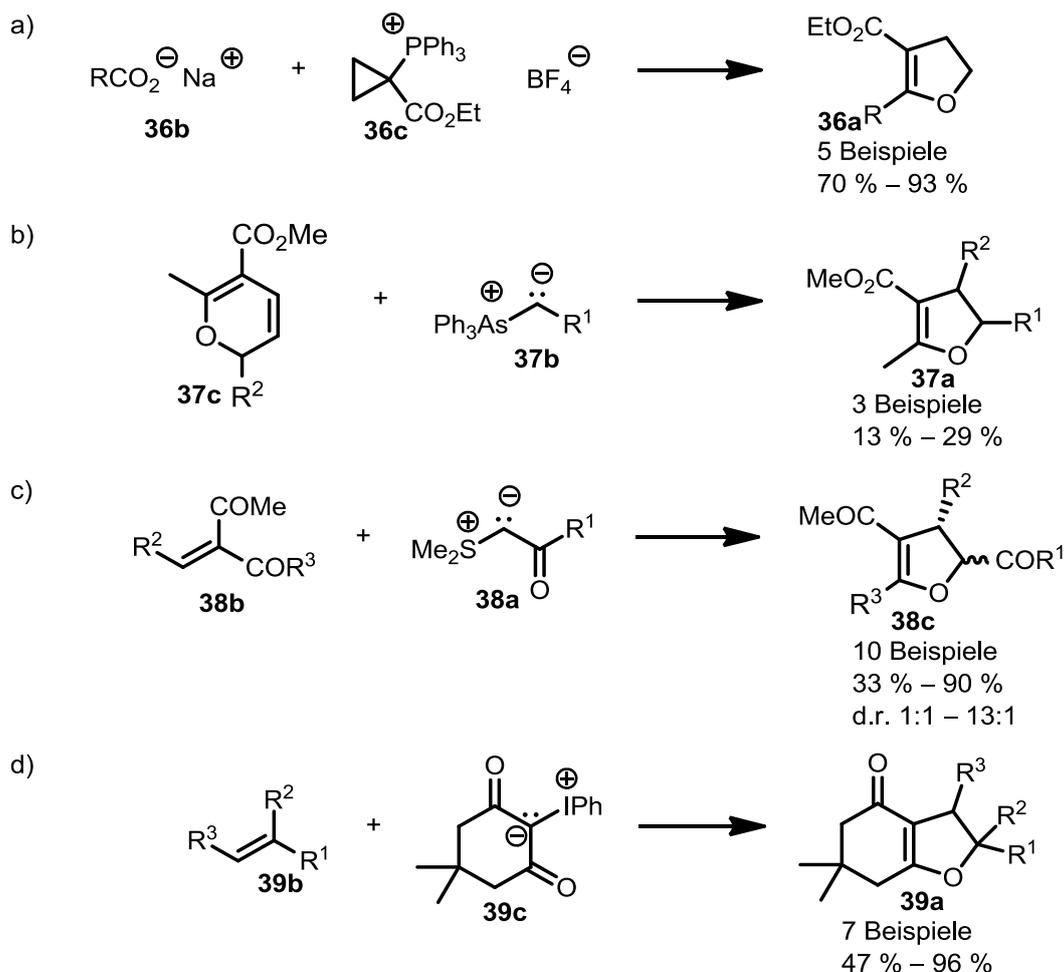
Eine asymmetrische Synthese von *ortho*-Chinonmethiden **33a** mit Yliden basierend auf Cinchona-Alkaloiden **Ce** zu 2,3-Benzofuranen **33b** wurde von der Arbeitsgruppe Waser^[133] beschrieben (Schema 59).

benötigt Reagenzien wie 2-Alkenyl-1,3-dicarbonylverbindungen,^[144, 145] Phosphonium-^[146] oder Arsonium-,^[147] Sulfonium-^[148] oder Iodoniumylide,^[149, 150] sowie α -Halogenenone^[151] oder -enoate.^[152]



Schema 60: Mechanismus zum Aufbau von 2,3-Dihydrofuranen mittels Ammoniumylid.^[153]

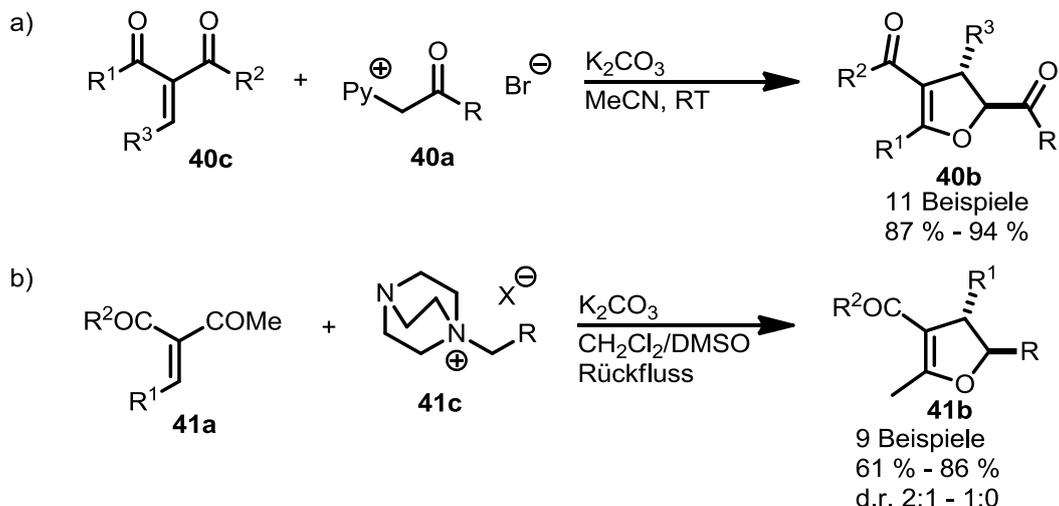
Beispielhafte 2,3-Dihydrofuransynthesen basierend auf Ylidchemie sind in Schema 61 zusammengestellt. Merkmale dieser Reaktionen sind die racemischen Synthesen, der Einsatz stöchiometrischer Mengen an Yliden und Nebenreaktionen zu Cyclopropanen. In der Reaktion a) wird das Dihydrofuran **36a** in einer intramolekularen *Wittig*-Reaktion mit einem intermediär gebildeten Phosphorylid ausgehend von den Substanzen **36b** und **36c** hergestellt. Substituierte Dihydrofurane **37a** wurden als Nebenprodukte bei der Synthese von Cyclopropanen über Arsoniumylide **37b** mit *2H*-Pyran **37c** entdeckt (Reaktion b). Mit Schwefelyliden **38a** und Akzeptoren **38b** mit einem chiralen Auxiliar R^2 konnten Diastereoisomere **38c** aufgebaut werden (Reaktion c). Die Synthese der Produkte **39a** erfolgte mit den Substraten **39b** und **39c** (Reaktion d).



Schema 61: Beispiele zur 2,3-Dihydrofuransynthese mit unterschiedlichen Yliden. a) Dihydrofuransynthese erfolgte durch eine intramolekulare *Wittig*-Reaktion mit einem intermediär gebildeten Phosphorylid.^[146] b) Dihydrofurane wurden als Nebenprodukte bei der Synthese von Cyclopropanen über Arsoniumylide gebildet.^[147] c) Dihydrofurane wurden mittels Schwefelylid und chiraalem Auxiliär in R² gebildet.^[148] d) Dihydrofuransynthese mittels Iodoniumylid.^[149]

Ammoniumylide stellen ebenfalls eine reaktive Verbindungsklasse dar, womit basierend auf Phenacylpyridiniumbromiden 2,3-Dihydrofurane^[154] sowie β -Acylenamine^[155] aufgebaut werden können. Pyridiniumylide **40a** und dessen Derivate^[156] werden bei der Synthese von Indolizinen^[157, 158] sowie 2,3-Dihydrofuranen **40b** erfolgreich mit vinylogenen und asymmetrischen *Michael*-Systemen **40c/41a** umgesetzt. 2,3-Dihydrofurane **41b** können auch mittels DABCO-Yliden **41c**^[153] synthetisiert werden. Im letzten Jahrzehnt haben *Chuang et al.*^[156] und *Yang et al.*^[153, 159] die Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen basierend auf Ammoniumyliden beschrieben (Schema 62). Unter Zuhilfenahme von DABCO konnte die Synthese auch katalytisch durchgeführt werden (Schema 62 b). Die Dihydrofurane wurden in diesen Synthesen in einem racemischen Gemisch erhalten, wobei als Nebenprodukte Cyclopropane bzw. Diastereoisomere aufgetreten sind. Bisher wurden

in der Literatur keine enantioselektiven Synthesen zu 2,3-Dihydrofuranen über Ammoniumylide beschrieben.



Schema 62: Ammoniumylid-basierte 2,3-Dihydrofuransynthesen a) nach Chuang^[156] und b) nach Yang.^[159]

Vorangehend wurde gezeigt, dass die Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mittels Ylidchemie breite Anwendung findet, wohingegen die Synthese von γ -Butyrolactonen eher selten angewandt wird. Auch dieser Baustein ist ein wichtiges Strukturmotiv, welches in vielen Naturstoffen^[160-163] mit interessanten biologischen Aktivitäten^[164] vorkommt, wie zum Beispiel Antitumor- und antibiotische Aktivitäten.^[165, 166] In Abbildung 6 werden einige Naturstoffe **42a-d** gezeigt, die eine γ -Butyrolactoneinheit tragen.

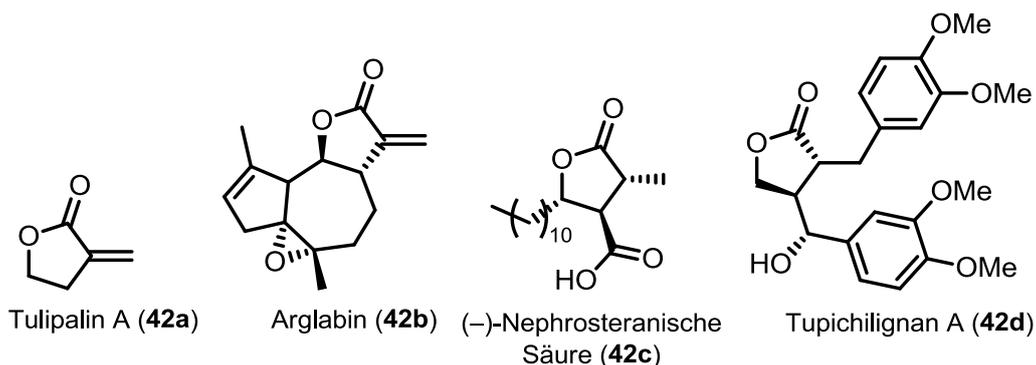
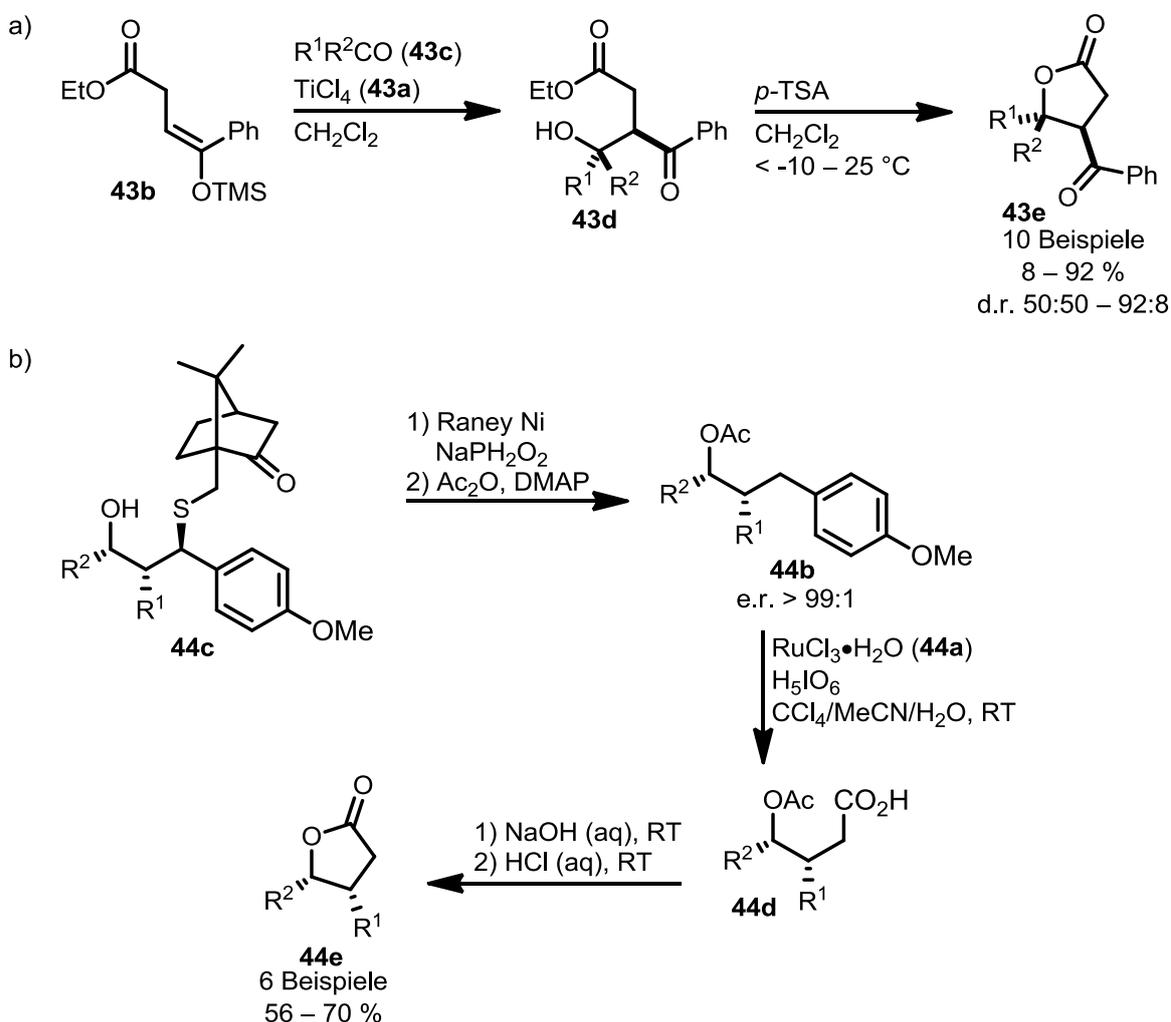


Abbildung 6: Naturstoffe mit der γ -Butyrolactoneinheit.

Des Weiteren können γ -Butyrolactone als Intermediate in der Synthese von komplexeren Molekülen dienen, wie beispielsweise Eupomatilon,^[167] Methylenlactocin,^[168] Maremycin B,^[169] (-)-Nephrosteranische Säure und (-)-Roccellar-säure^[170] und Etoposid.^[171] Lactone können über die verschiedensten Synthesewege

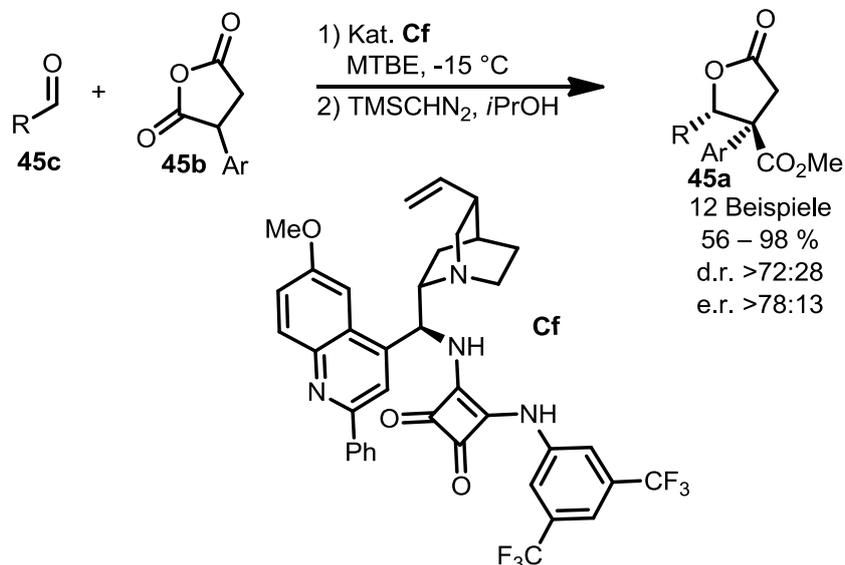
hergestellt werden,^[161, 162, 172] wie zum Beispiel durch Übergangsmetall-,^[173-181] Organo-^[182-187] oder Enzymkatalyse.^[188] In Schema 63 sind Beispiele der Lactonbildung mittels Übergangsmetallkatalyse dargestellt, bei denen die Übergangsmetalle unterschiedliche Aufgaben übernehmen. In Abschnitt a) wird das Übergangsmetall **43a** zur Katalyse der Kondensationsreaktion von Carbonylverbindungen **43b-c** benötigt, um das Zwischenprodukt **43d** unter Einfluss von Säure zum Produkt **43e** zu bilden. Wohingegen bei b) das Übergangsmetall **44a** beim oxidativen Abbau des Arylrings von Verbindung **44b** ausgehend von einem Schwefelylid **44c** Verwendung findet. Der geschützte Alkohol **44d** kann basisch verseift und anschließend sauer zum Produkt **44e** lactonisiert werden.



Schema 63: Beispiele der Lactonbildung mittels Übergangsmetallkatalyse. a) Lactonbildung ausgehend von Silylenolethern.^[173] b) Asymmetrische Synthese von *cis*-disubstituierten Lactonen.^[174]

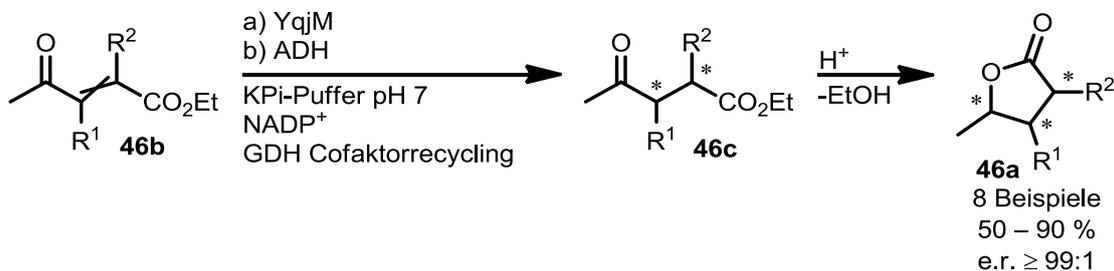
In Schema 64 sind Beispiele von organokatalysierten Synthesen zum Aufbau von Lactonen **45a** dargestellt. Der Organokatalysator **Cf** ist in der Lage, die Enolform des

Anhydrids **45b** zu stabilisieren sowie die Addition an den Aldehyd **45c** selektiv verlaufen zu lassen. Die Enolform des Anhydrids wird zusätzlich durch den Aromaten stabilisiert, wodurch diese Reaktion unter milden Reaktionsbedingungen ablaufen kann.^[184]



Schema 64: Beispiele von organokatalysierten Synthesen zum Aufbau von Lactonen. Enantioselektive Synthese von disubstituierten Lactonen ausgehend von Anhydriden.^[184]

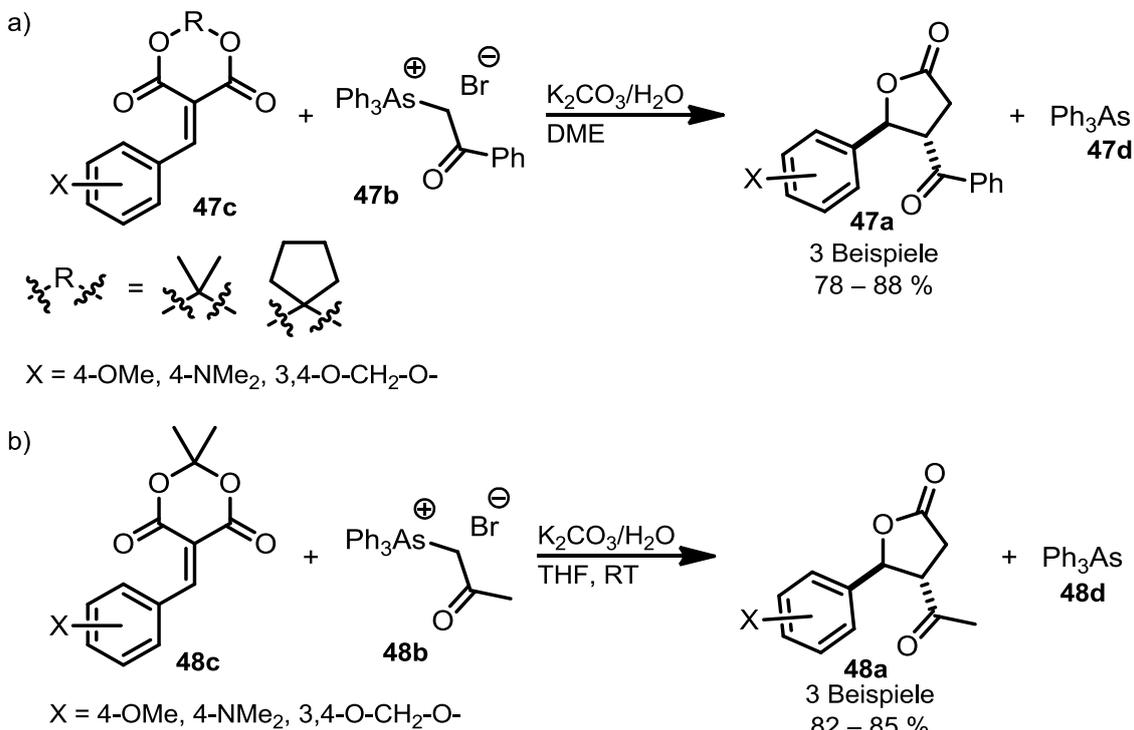
Ein weiteres Beispiel zum Aufbau von γ -Butyrolactonen **46a** wird durch Enzymkatalyse^[188] ermöglicht und wird in Schema 65 gezeigt. Zunächst wird die Doppelbindung von Substrat **46b** mit einer Enoatreduktase YqjM stereoselektiv reduziert. Anschließend erfolgt die stereoselektive Reduktion der Ketofunktion mit einer Alkoholdehydrogenase ADH zu Verbindung **46c**. Der Ringschluss zum Lacton **46a** erfolgt entweder spontan oder säurekatalysiert. Dabei konnten die Produkte in hohen Ausbeuten mit sehr guten Enantioselektivitäten isoliert werden.



Schema 65: Enzymkatalysierte Synthese von substituierten Lactonen.^[188]

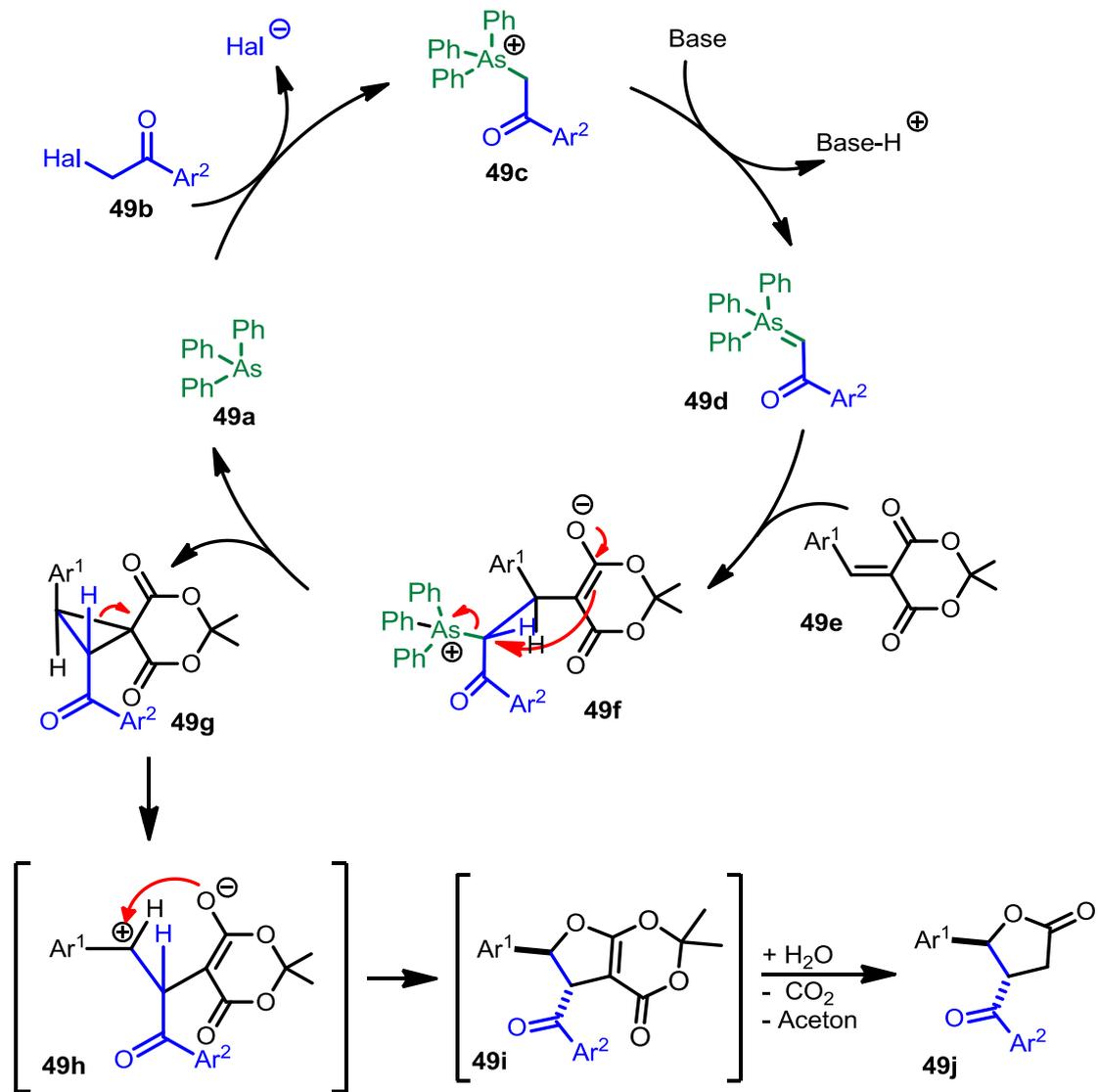
Es ist ein Beispiel bekannt, dass Lactoneinheiten **47a/48a** über Arsoniumylide **47b/48b** und vinylogene Akzeptoren **47c/48c** aufgebaut werden können. Cao *et al.*^[189-191] berichten über die stereoselektive Synthese von racemischen, *trans*- β,γ -disubstituierten

γ -Butyrolactonen mittels stöchiometrischer Mengen an Arsoniumyliden, wobei Triphenylarsen (**47d/48d**) als Nebenprodukt entsteht (Schema 66).



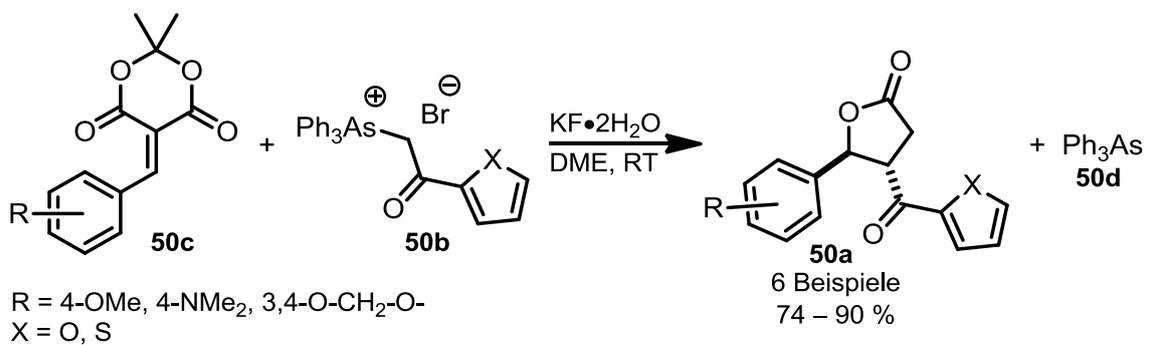
Schema 66: Arsoniumylid vermittelte Synthesen von γ -Butyrolactonen.^[189, 190]

Das giftige Triphenylarsen konnte in den genannten Reaktionen wiedergewonnen werden. Grund hierfür ist der zugrunde liegende Mechanismus der Lactonbildung (Schema 67). Hierbei wird ebenfalls mit Triphenylarsen **49a** und einer Halogenkomponente **49b** ein Salz **49c** erzeugt, welches das Ylid **49d** bildet und mit dem Akzeptor **49e** zum Intermediat **49f** reagiert. Der Schlüsselschritt in der ylidbasierten Synthese der Butyrolactone ist die Cyclopropanierung von Benzylidenmaldrumsäurederivaten. Das donor-akzeptorsubstituierte Cyclopropan **49g** kann bei einem elektronenreichen Aromaten Ar^1 öffnen (**49h**), wodurch formal ein Dihydrofuran **49i** formuliert werden kann. Mit der Anwesenheit von Wasser kann Aceton eliminieren und durch Decarboxylierung wird das disubstituierte Lacton **49j** erhalten. Bei elektronenarmen Aromaten Ar^1 bleibt die Reaktion beim Cyclopropan **49g** stehen, da das entstehende Carboniumion nicht stabilisiert werden kann.^[192]



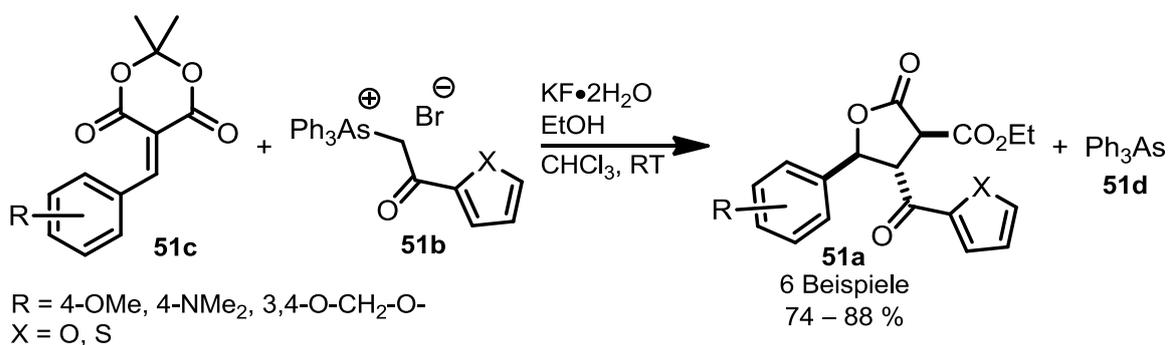
Schema 67: Mechanismus zur Lactonbildung über Arsoniumylide.

2008 entwickelten *Wu et al.*^[192] Synthesen von γ -Butyrolactonen **50a** über heteroaromatische Arsoniumylide **50b** und den Akzeptoren **50c** (Schema 68). Die Produkte konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden.



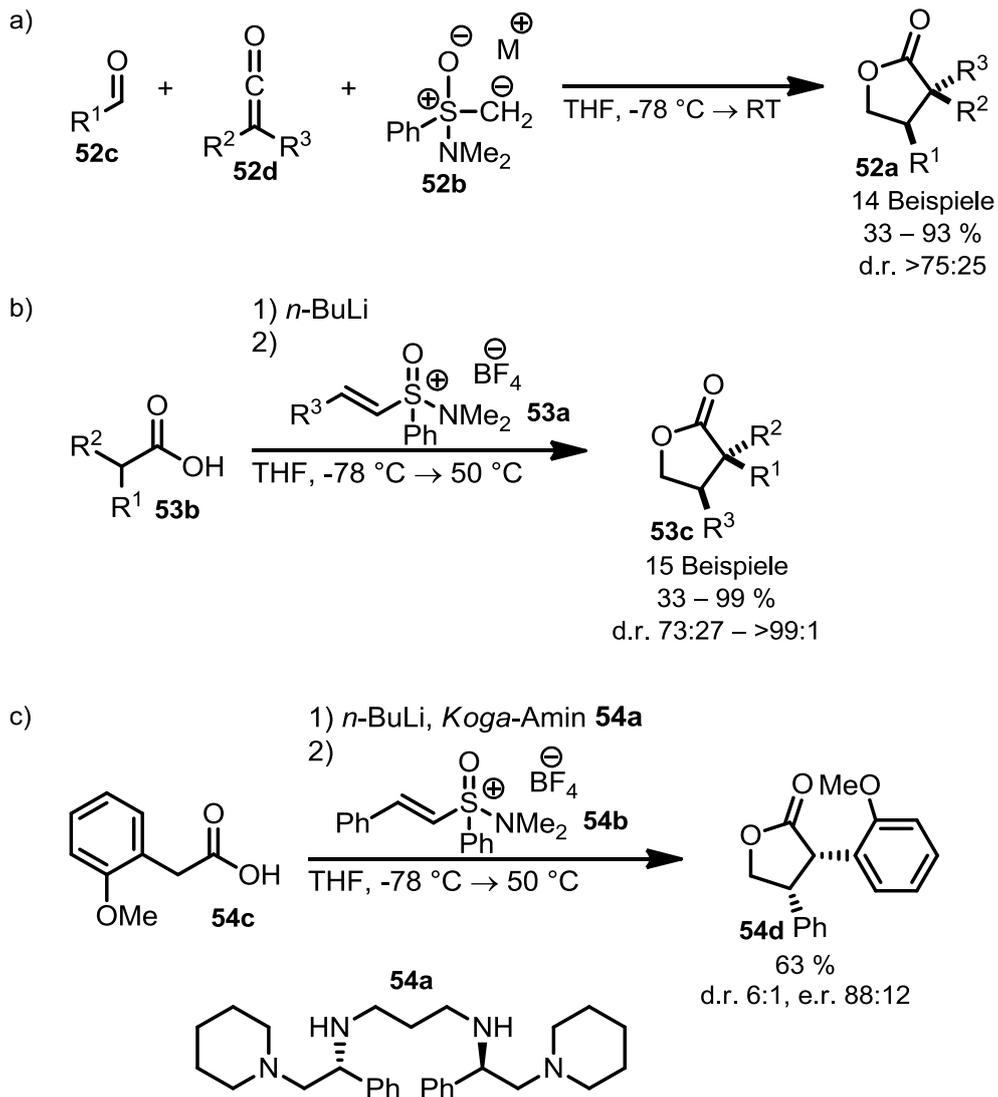
Schema 68: Arsoniumylid basierte Synthese von γ -Butyrolactonen.^[192]

Wu *et al.* entdeckten in ihren Optimierungen der Reaktionsbedingungen Spuren von einem *trans,trans*- α,β,γ -trisubstituierten Butyrolacton **51a**. Nach genaueren Untersuchungen stellten sie fest, dass das trisubstituierte Lacton durch das Vorhandensein von Ethanol im Lösungsmittel Chloroform gebildet wurde. Mehrere Experimente mit ethanolfreien Lösungsmitteln sowie das kontrollierte Zugeben von Ethanol in den Reaktionen bestätigten die Bildung des di- bzw. trisubstituierten Lactons. Somit konnten auch trisubstituierte Butyrolactone mittels Arsoniumylide **51b** und Akzeptoren **51c** synthetisiert werden (Schema 69). Die relative Konfiguration der *trans,trans*-trisubstituierten Butyrolactone konnten in ihren Arbeiten röntgendiffraktometrisch bestätigt werden.



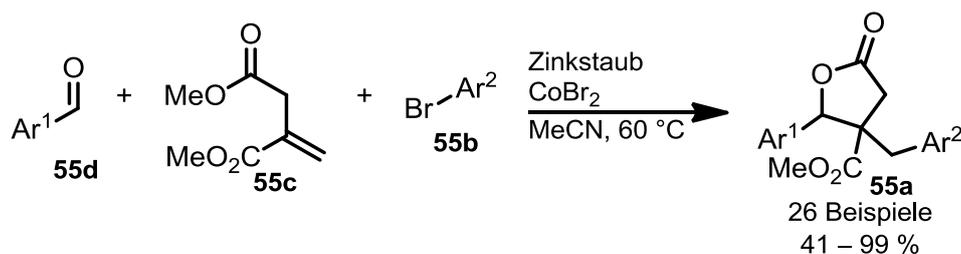
Schema 69: Arsoniumylid-vermittelte Reaktion zu *trans,trans*- α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen.^[192]

Eine weitere Syntheseroute zum Aufbau von diastereoselektiven γ -Butyrolactonen **52a** bietet sich über stöchiometrisch verwendete Sulfoxoniumylide **52b** an,^[193] welche mit Aldehyden **52c** und Ketenen **52d** *trans*-substituierte γ -Lactone bilden (Schema 70). Aufbauend auf dieser Synthese konnten durch den Einsatz von Sulfoniumsalzen **53a** und Säuren **53b** *trans*-disubstituierte sowie *cis*-disubstituierte Lactone **53c** erhalten werden. Die Sulfoxoniumylide wurden dabei *in situ* gebildet.^[194, 195] Durch stöchiometrischen Einsatz von Koga-Aminen **54a** konnten mittels Sulfoxoniumsalzen **54b** und Säuren **54c** *cis*-substituierte Lactone **54d** enantioselektiv aufgebaut werden.^[196]



Schema 70: a) Synthese von γ -Lactonen mittels Sulfoxoniumylids.^[193] b) Synthese von *trans*-disubstituierten Lactonen mittels Sulfoniumsalzen.^[194] c) Synthese von *cis*-disubstituierten Lactonen.^[196]

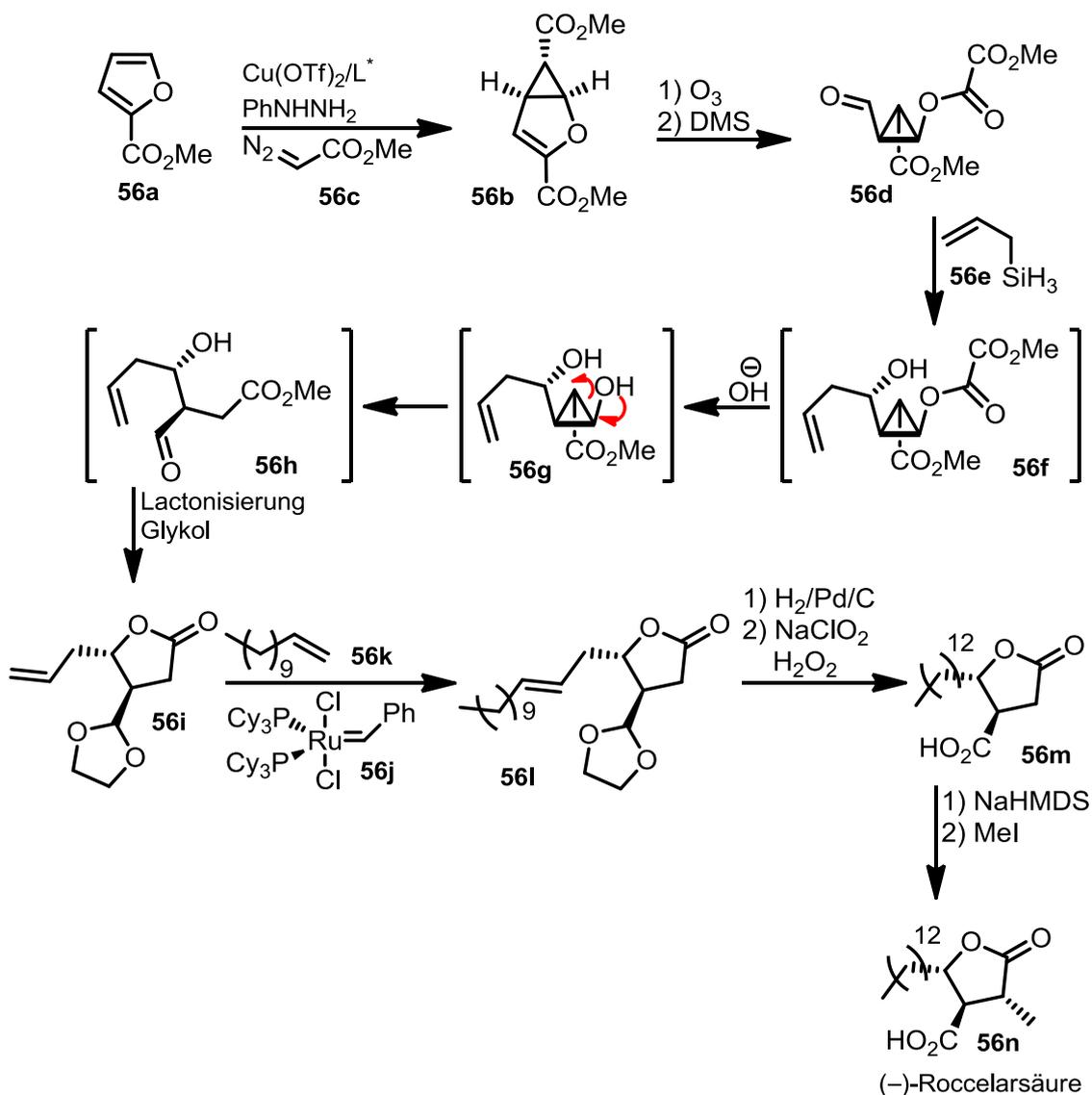
Eine weitere Möglichkeit γ -Butyrolactone aufzubauen, bieten Multikomponentenreaktionen (Schema 71).^[177, 197] In der dargestellten Reaktion entsteht das Lacton **55a** durch Metallhalogen austausch der Bromverbindung **55b** mit Cobalt, aktiviert durch den Zinkstaub, konjugierter Addition der metallierten Verbindung an den *Michael*-Akzeptor **55c**, gefolgt von einer Aldolreaktion mit dem Aldehyd **55d** und anschließender Lactonisierung.



Schema 71: Aufbau von trisubstituierten γ -Butyrolactonen über Multikomponentenreaktion.^[197]

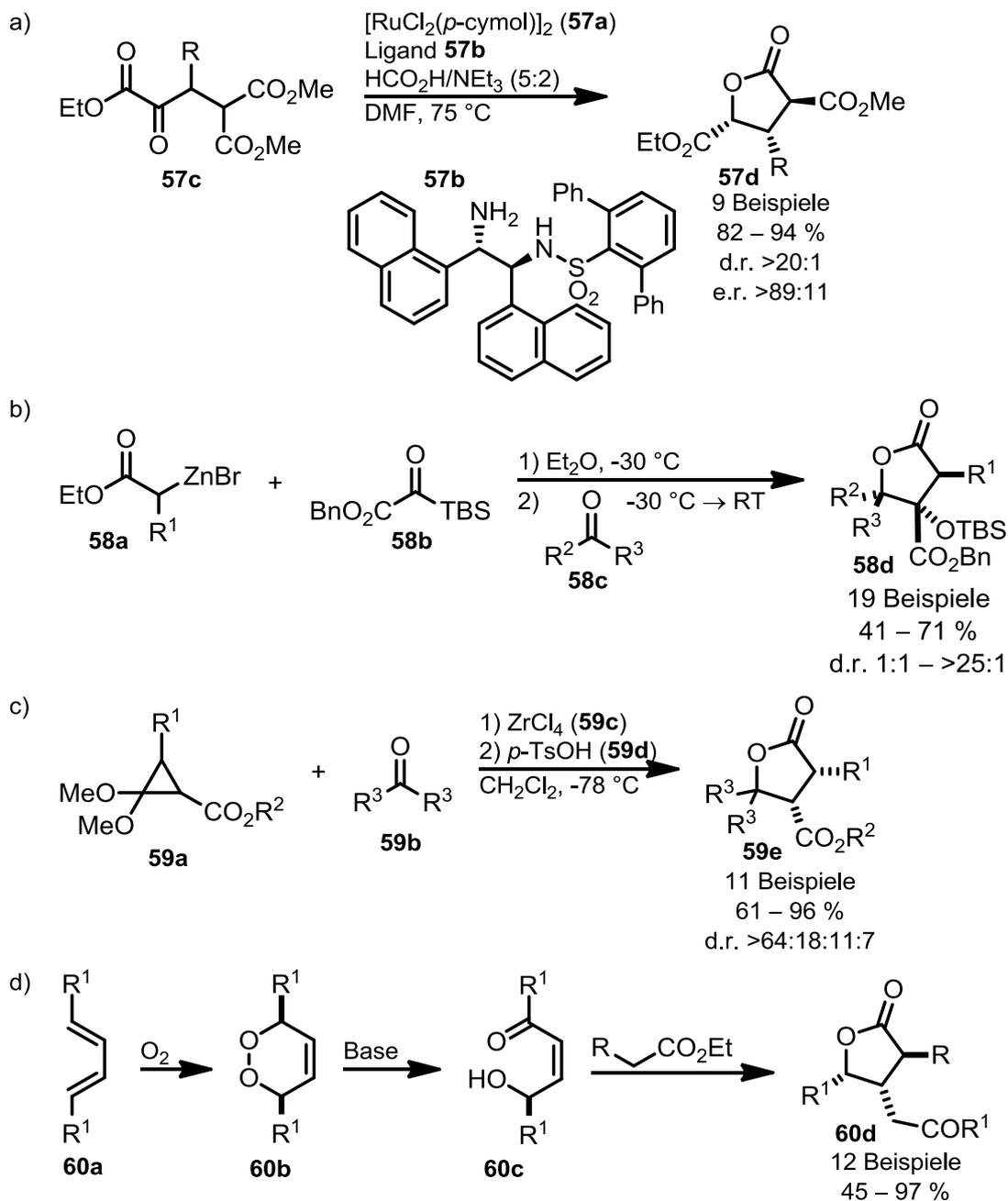
Multikomponentenreaktionen sind interessante Reaktionen für Chemiker, da sie mit ihren geradlinigen Ansätzen Aspekte der Ökonomie, Effizienz und Wirtschaftlichkeit verfolgen. Das Ziel von Multikomponentenreaktionen ist der Aufbau von komplexen Molekülen mit hoher Diversität ausgehend von drei oder mehr Reagenzien für verschiedene Anwendungen, bei denen die meisten Atome der Ausgangsstoffe im Endprodukt vorkommen.^[198-202] Mit Hilfe von Multikomponentenreaktionen können eine Vielzahl an diversen Strukturen mit biologischen Aktivitäten schnell und einfach aufgebaut werden.^[203-205]

Trisubstituierte Butyrolactone sind ebenfalls interessante Naturstoffe^[183, 206] und können nicht nur mit Multikomponentenreaktionen aufgebaut werden, sondern auch über diverse andere Synthesestrategien.^[176, 178, 207-210] Dazu wurden bereits einige Syntheserouten zum Aufbau von substituierten γ -Butyrolactonen erwähnt. Die Synthese von α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen ist eine Herausforderung für Synthesechemiker aufgrund der benachbarten Stereozentren im fünfgliedrigen Ring. Es sind wenige asymmetrische Methoden bekannt, die die Lactone stereoselektiv aufbauen. Die Kontrolle der relativen sowie der absoluten Stereochemie dieser Verbindungen ist für eine effiziente Synthese wünschenswert.^[207] Manche dieser Synthesestrategien schließen Transformationen von Naturstoffen,^[211] enzymatische Racematspaltungen,^[212] *Sharpless*-Dihydroxylierungen,^[213] ringöffnende Aldoltypreaktionen,^[210] intramolekulare Lactonisierungen^[214] und oxidative Heterocyclisierungen^[215] ein. Eine Syntheseroute von Naturstoffen, welche eine γ -Butyrolactoneinheit enthalten, wurde von *Reiser et al.*^[216] entwickelt (Schema 72). Schlüsselschritte in der enantioselektiven Synthese sind die Kupfer(I)-katalysierten, asymmetrischen Cyclopropanierungen der Furane **56a** zu **56b** mittels Azoverbindung **56c**, eine hoch diastereoselektive *Sakurai* Allylierung von **56d** mit **56e**, eine anschließende *Lewis*-basenkatalysierte Retroaldolreaktion von **56f** über **56g-h** und Lactonisierung zu **56i**, sowie eine Ruthenium(II)-katalysierte **56j**, intermolekulare Kreuzmetathesereaktion mit Olefin **56k** zu **56l**. Nach Reduktion der Doppelbindung und anschließender Entschützung wird Verbindung **56m** zum Produkt **56n** methyliert.



Schema 72: Totalsynthese von (-)-Roccelarsäure nach Reiser.^[216]

Hochsubstituierte γ -Butyrolactone können durch die Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen an 1,2-Dioxinen in hohen Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten erhalten werden.^[217] In Schema 73 sind einige Beispielsynthesen von trisubstituierten γ -Butyrolactonen dargestellt. Kupferkatalysierte (**57a**), intramolekulare Reaktion mit chiraalem Ligand **57b** von Verbindung **57c** führt zu **57d** (Reaktion a). Zinkverbindungen **58a** können mit verschiedenen Ketonen **58b-c** zu Lactonen **58d** reagieren (Reaktion b). Cyclopropane **59a** und Ketone **59b** werden mit Zirkoniumchlorid **59c** und Säure **59d** zum Produkt **59e** umgesetzt (Reaktion c). Konjugierte Olefine **60a** bilden mit Sauerstoff Dioxine **60b**, welche basisch zu **60c** gespalten werden können und mit Estern **60d** zum Produkt **60e** führen.



Schema 73: a) Trisubstituierte Lactone durch dynamische, kinetische Racematspaltung von α -Ketoestern über asymmetrische Transferhydrogenierung.^[178] b) Diastereoselektive Synthese von pentasubstituierten Lactonen von Silyl glyoxylaten und Ketonen durch doppelte *Reformatsky* Reaktion.^[176] c) Ringöffnende Aldoltypreaktion.^[210] d) Synthese von hochsubstituierten γ -Butyrolactonen über 1,2-Dioxine.^[217]

5.3 Cinchona-Alkaloide und deren Anwendungen

Die Entdeckung von Cinchona-Alkaloiden geht auf *Pelletier* und *Caventou* zurück. 1820 isolierten sie Chinin **Cg** aus dem Cinchonabaum.^[218] Die Strukturaufklärungen^[219-221] sowie die Totalsynthesen^[222-227] der Cinchona-Alkaloide sind in der Literatur gut dokumentiert. Die Basisstrukturen der natürlichen Cinchona-Alkaloide bestehen aus zwei verschiedenen Ringstrukturen, dem aromatischen Chinolinring und dem aliphatischen Chinuklidinring. Die Alkaloide haben fünf Stereozentren N-1, C-3, C-4, C-8 und C-9, wobei die Alkaloide in Diastereoisomeren auftreten, in denen sich die beiden Konfigurationen von C-8 und C-9 unterscheiden (Abbildung 7). Die Diastereoisomere Cinchonidin **Ch** und Cinchonin **Ci** bzw. Chinin **Cg** und Chinidin **Cj** werden häufig als Pseudoenantiomere bezeichnet, da sie in enantioselektiven Synthesen die enantiomeren Produkte bilden.^[228]

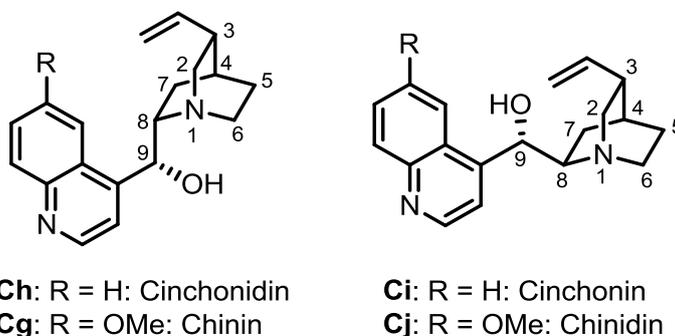


Abbildung 7: Natürliche Cinchona-Alkaloide.

Durch freie Rotation um die Bindung C-8 und C-9 sowie C-9 und C-4' entsteht eine dynamische Umgebung, die viele Konformationen mit unterschiedlichen Stabilitäten und Fähigkeiten in einem enantioselektiven Prozess ermöglicht. In NMR-Studien von *Dijkstra et al.*^[229] konnten vier Konformationen von Cinchonidin **Ch** mit niedriger Energie identifiziert werden (Abbildung 8). Die Stabilitäten der Konformere können durch Modifizierung der Alkaloide beeinflusst werden, wodurch sich die Selektivitäten verändern können.^[230]

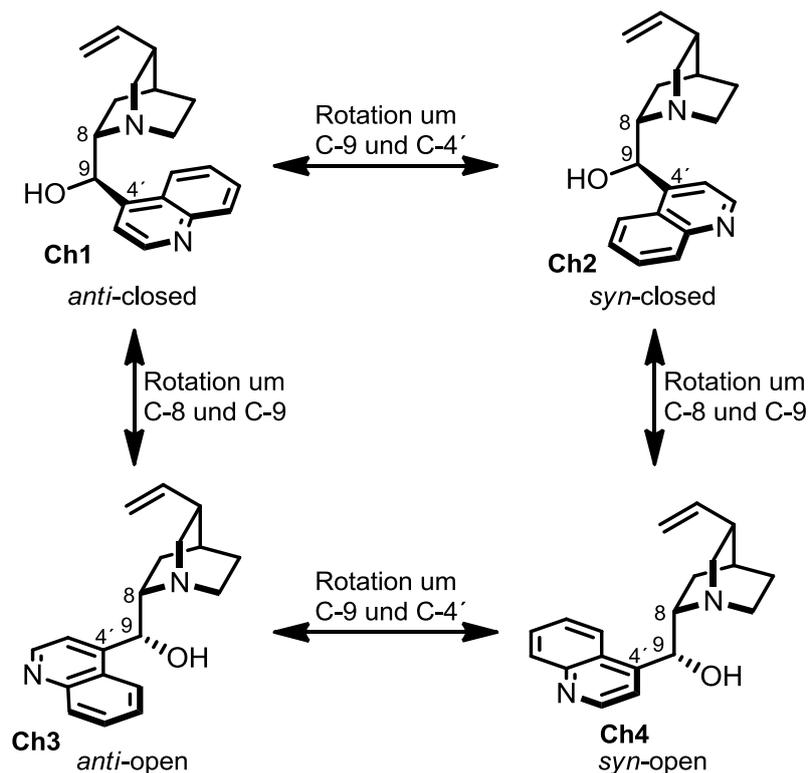


Abbildung 8: Konformationen des Chinidins mit niedriger Energie.

Bedingt durch ihre einfache Verfügbarkeit mittels Extraktion der Rinde des Cinchona-Baumes haben sich zahlreiche, breit gefächerte Anwendungen von Cinchona-Alkaloiden etabliert. Sie reichen von wirksamen Anitmalariamitteln,^[231] über bittere Aromastoffe^[232] in Nahrungsmitteln und Getränken bis hin zur Verwendung als chirale Aminbasen zur Racematspaltung.^[233] In den letzten Jahrzehnten wurden Cinchona-Alkaloide darüber hinaus als chirale Katalysatoren,^[234] Liganden,^[235] chromatographische Selektoren^[236] und NMR-Diskriminierungsagenzien^[237] verwendet. Diese Anwendungen wurden in der asymmetrischen Synthese benutzt. Es gibt eine Vielzahl an asymmetrischen Synthesen, welche unter Verwendung von Cinchona-Alkaloiden durchgeführt werden.^[238]

Cinchona-Alkaloide sind effektive und attraktive Katalysatoren, weil sie nicht nur kommerziell verfügbare und preiswerte, sondern stabile und leicht modifizierbare Substanzen sind, die nach der Synthese leicht wieder gewonnen werden können. Das wichtigste Strukturelement für den synthetischen Nutzen ist der *tertiäre* Chinuklidinstickstoff. Die Anwesenheit dieser basischen Funktionalität erweist sich beispielsweise als effektiver Ligand für eine Reihe von metallkatalysierten Prozessen.^[239-241] Der nukleophile Chinuklidinstickstoff kann sowohl als reaktives Zentrum in enantioselektiven Katalysen, wie zum Beispiel Cyclisierungen von Ketenen mit Ketonen und Aldehyden^[242] sowie mit Iminen^[243] oder anderen Ketenen,^[244] als

auch als *quartäres* Ammoniumsalz als Phasen-Transfer-Katalysator^[58, 245] eingesetzt werden. In Abbildung 9 sind verschiedene Cinchona-Alkaloide **Cg**, **Ck-I** gezeigt, die in verschiedenen, enantioselektiven Synthesen als Katalysatoren eingesetzt wurden.

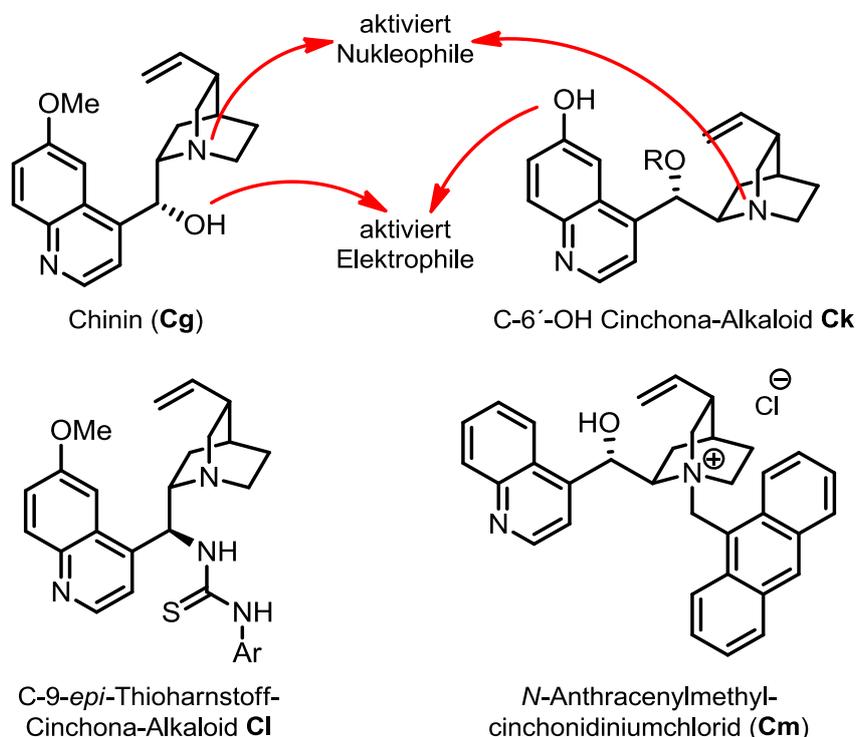
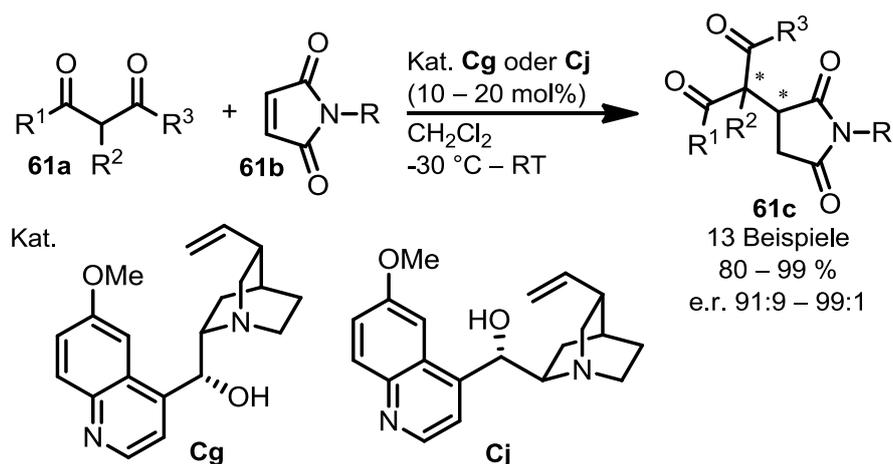


Abbildung 9: Repräsentative Beispiele von Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren.^[228]

Im Folgenden werden Anwendungen von Cinchona-Alkaloiden und deren Derivate in asymmetrischen Organokatalysen beschrieben. Dabei sind die Reaktionen kategorisiert in C-C-Bindungsknüpfung und C-X-Bindungsknüpfung. Die Verwendung von Cinchona-Alkaloiden und deren Derivaten in *Michael*-Reaktionen werden in dieser Arbeit fokussierend beschrieben, da in der eigenen Arbeit dieser Reaktionstyp von ausschlaggebender Bedeutung ist.

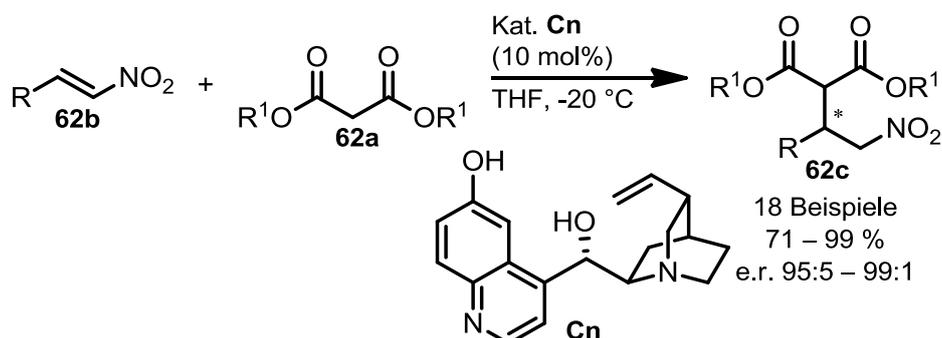
5.3.1 Cinchona-Alkaloide in C-C-Bindungsbildungsreaktionen

Michael-Additionsreaktionen gehören zu den allgegenwärtigen und meist verbreiteten C-C-Bindungsbildungsreaktionen, die mit vielen verschiedenen Katalysatoren sowie Donoren und Akzeptoren durchgeführt werden können. Die natürlichen Cinchona-Alkaloide wie Chinin (**Cg**) und Chinidin (**Cj**) werden für die konjugierte Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen **61a** an Maleimide **61b** verwendet, wodurch exzellente Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt werden (Schema 74).^[246] Sie können auch Reaktionen von α -lithiierten Phosphonaten mit Nitrostyrolen^[247] sowie die konjugierte Addition von β,γ -ungesättigten α -Ketoestern an Malonaten^[248] katalysieren.



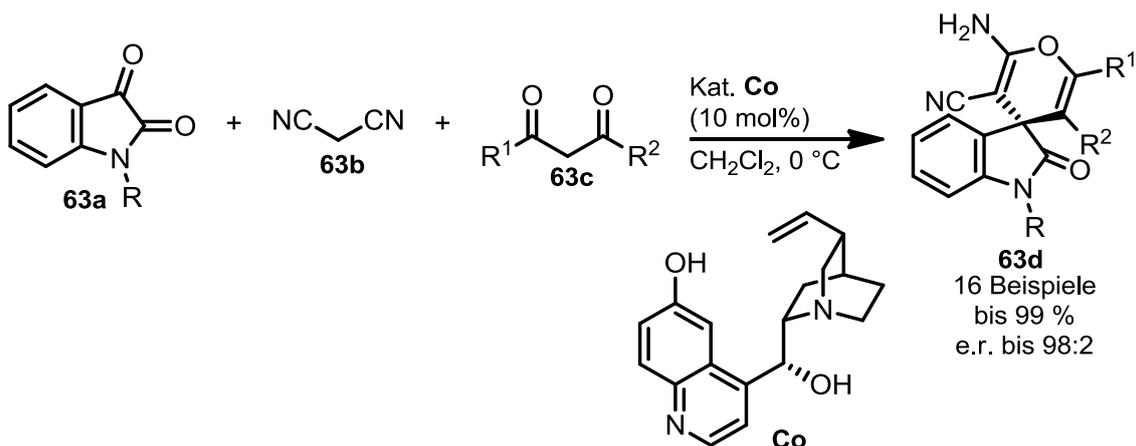
Schema 74: *Michael*-Reaktionen katalysiert durch natürliche Cinchona-Alkaloide.

C-6'-Hydroxy-Cinchona-Alkaloide **Cn**^[249] katalysieren eine Reihe von *Michael*-Additionen, unter anderem die Addition von Malonaten **62a** (Schema 75) sowie von β -Ketoestern an Nitroolefine **62b**.^[250-253] Die Produkte **62c** werden in sehr guten bis exzellenten Ausbeuten mit Enantiomerenverhältnissen bis zu 99:1 isoliert. Weitere Synthesen mit C-6'-Hydroxy-Cinchona-Alkaloiden sind bekannt.^[254-258]



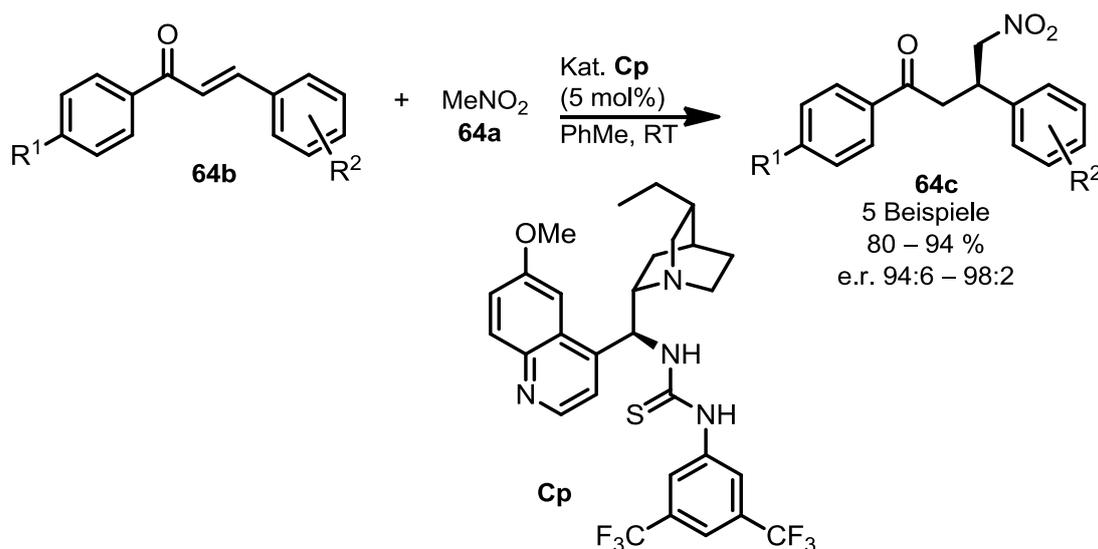
Schema 75: *Michael*-Addition katalysiert von Cupreidin Ci.

Die ersten enantioselektiven Zwei- und Dreikomponentenreaktionen in einer *Knoevenagel-Michael*-Cyclisierungssequenz konnten mit Cuprein **Co** durchgeführt werden. Dabei wurden *N*-substituierte Isatine **63a**, Malonnitrile **63b** und 1,3-Diketone **63c** oder β -Ketoester zu Spiro[4*H*-pyran-3,3'-oxindolen **63d** miteinander umgesetzt. In dieser Synthesesequenz konnten hervorragende Ausbeuten mit guten bis exzellenten Enantioselektivitäten erhalten werden (Schema 76).^[259]



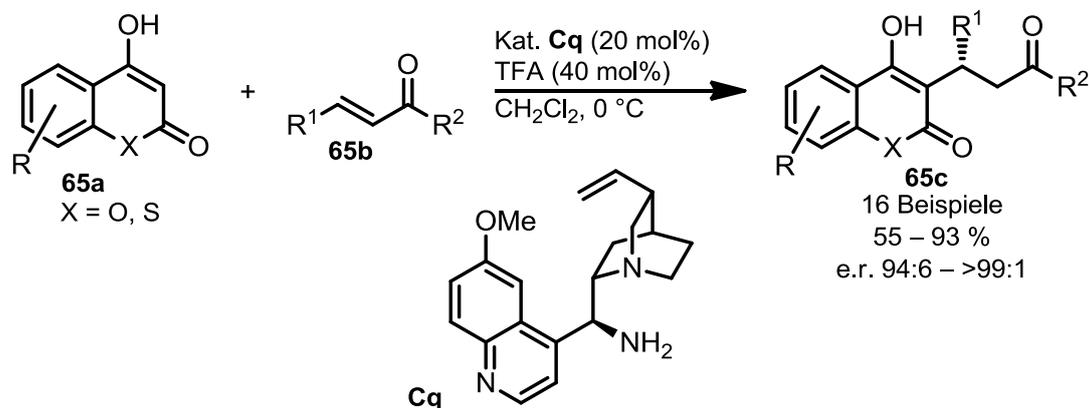
Schema 76: Dreikomponentenreaktion in einer *Knoevenagel-Michael-Cyclisierungssequenz*.

Die Derivatisierung von Cinchona-Alkaloiden durch Substitution der C-9-OH-Gruppe mit Thioharnstoff oder Harnstoff selbst und ihre Anwendungen in der asymmetrischen Katalyse wurden durch verschiedene Forschungsgruppen untersucht. Hintergrund dieser Derivatisierung ist die Kombination der katalytischen und H-brückenbindungsbildenden Eigenschaften dieser modifizierten Alkaloide.^[260, 261] Mit solch substituierten Cinchona-Alkaloiden **Cp** konnten asymmetrische *Michael*-Additionen von Nitromethan **64a** an Chalkone **64b** katalysiert werden.^[262] Es konnten Ausbeuten der Produkte **64c** bis zu 93 % und Stereoinduktionen bis e.r. 98:2 erzielt werden (Schema 77). Diese Katalysatoren konnten ebenfalls für Additionen von α -Cyanacetaten zu Chalkonen^[263] bzw. zu Selenonen^[264] eingesetzt werden. Weitere Reaktionen dieser Alkaloide sind bekannt.^[265-269]



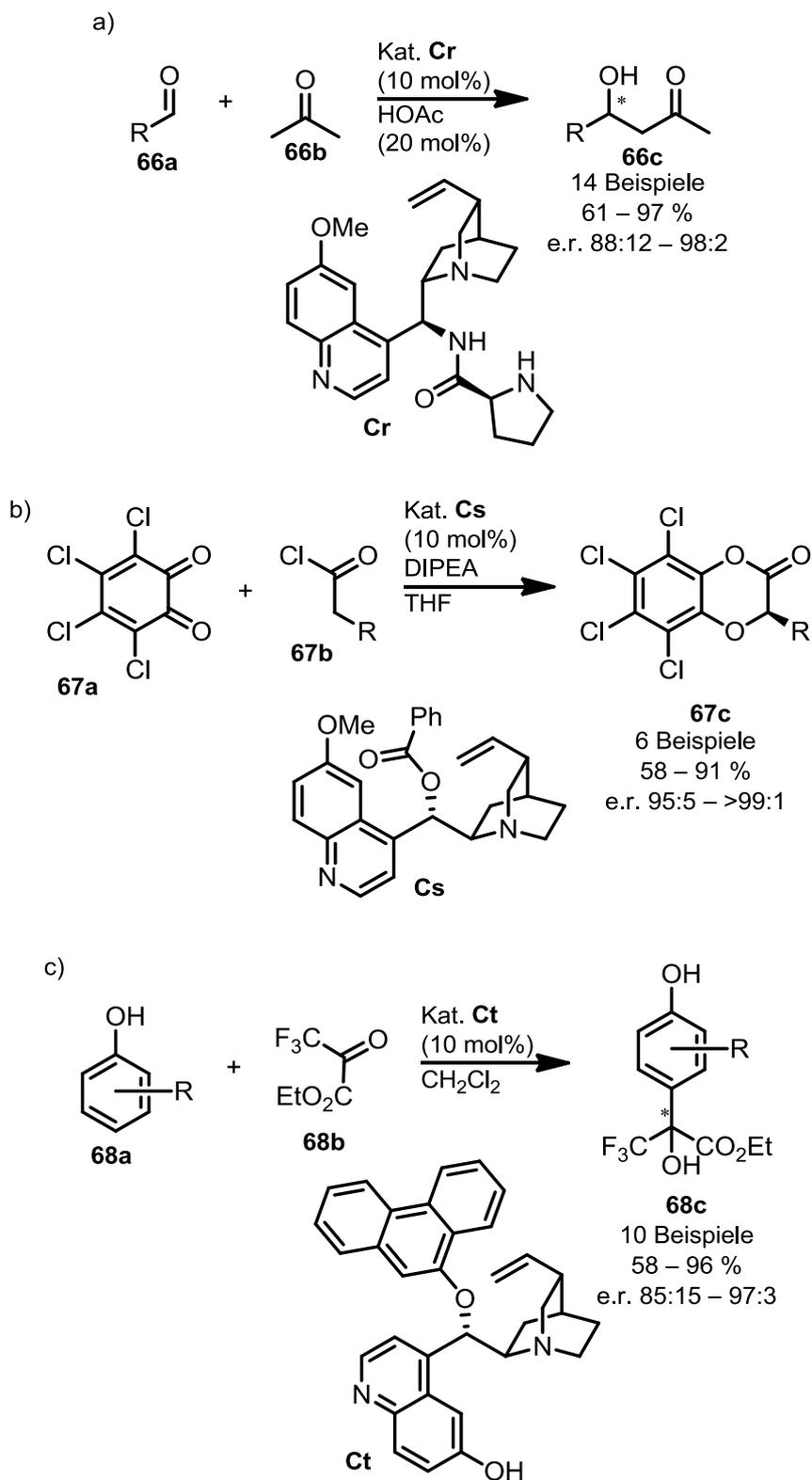
Schema 77: *Michael*-Addition von Nitromethan an Chalkone unter Thioharnstoff-Alkaloid-Katalyse.

Ergebnisse mit primären Aminokatalysatoren zeigen, dass sie exzellente Katalysatoren für asymmetrische Reaktionen von Carbonylverbindungen durch Enamin- oder Iminiumionenkatalyse sind.^[270, 271] Modifizierte C-9-Amino-Cinchona-Alkaloide sind dahingehend entwickelt worden.^[272] Viele *Michael*-Additionen wurden mit einer Reihe von C-9-Amino-Cinchona-Alkaloiden katalysiert. Dabei erfolgten viele Additionen von Carbonylverbindungen an Nitroolefinen.^[273-275] *Michael*-Additionen von vinylogenen Dicyanalkanen^[276] sowie 1,3-Dicarbonylverbindungen **65a**^[277] (Schema 78) an α,β -ungesättigten Ketonen **65b** sind mit C-9-Amino-Cinchona-Alkaloiden etabliert worden. Die Produkte **65c** konnten in guten Enantioselektivitäten isoliert werden.

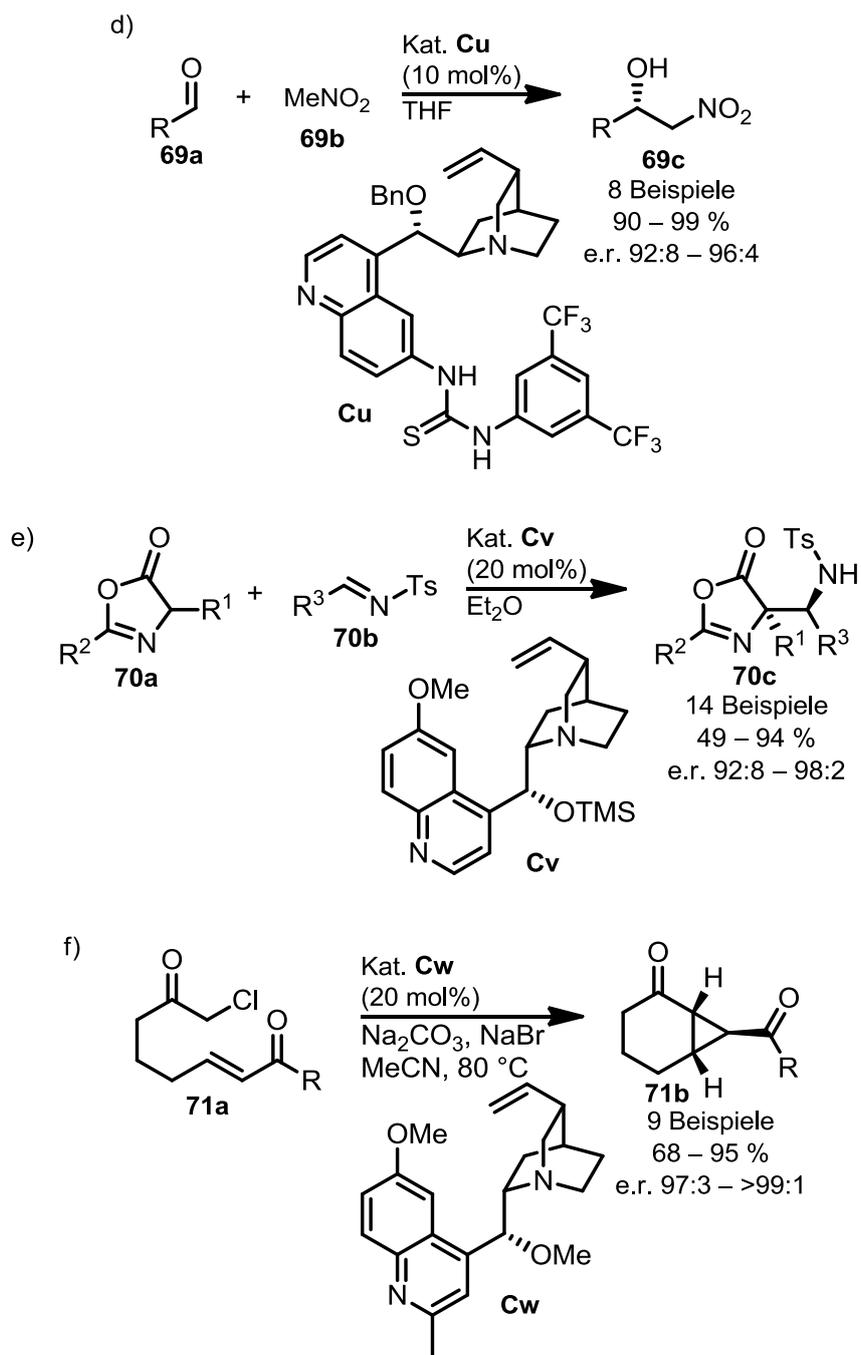


Schema 78: Michael-Addition von 1,3-Dicarbonylverbindungen an ungesättigte Ketone mit Aminochinin.

Nicht nur *Michael*-Additionen können mit Cinchona-Alkaloiden katalysiert werden, sondern auch Aldol- **66**,^[1, 278-282] *Diels-Alder*-Typ **67**,^[2, 283-290] *Friedel-Crafts*- **68**,^[3, 291-293] *Henry*- **69**^[4, 294] und *aza-Henry*-,^[295, 296] *Mannich*-Reaktionen **70**^[5, 295, 297-299] sowie Cyclisierungen **71**.^[6, 300] Die Produkte sind in hohen Ausbeuten und sehr guten Enantioselektivitäten zugänglich (Schema 80).



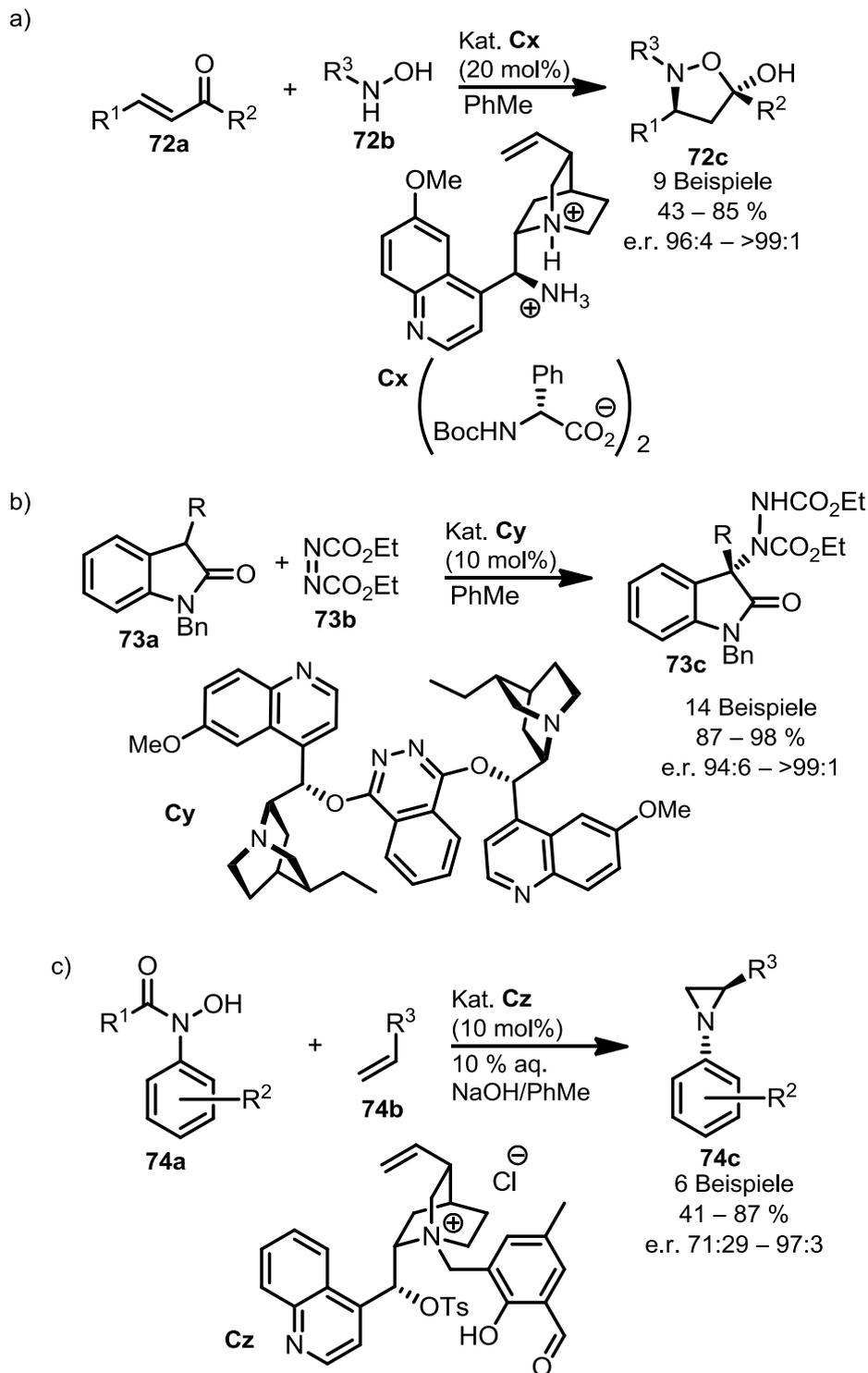
Schema 79: Cinchona-Alkaloid-Derivate in a) Aldol-Reaktionen,^[1] b) *Diels-Alder*-Reaktionen,^[2] c) *Friedel-Crafts*-Reaktionen,^[3] d) *Henry*-Reaktionen,^[4] e) *Mannich*-Reaktionen,^[5] f) Cyclisierungen.^[6]



Schema 80 Fortsetzung: Cinchona-Alkaloid-Derivate in a) Aldol-Reaktionen,^[1] b) *Diels-Alder*-Reaktionen,^[2] c) *Friedel-Crafts*-Reaktionen,^[3] d) *Henry*-Reaktionen,^[4] e) *Mannich*-Reaktionen,^[5] f) *Cyclisierungen*.^[6]

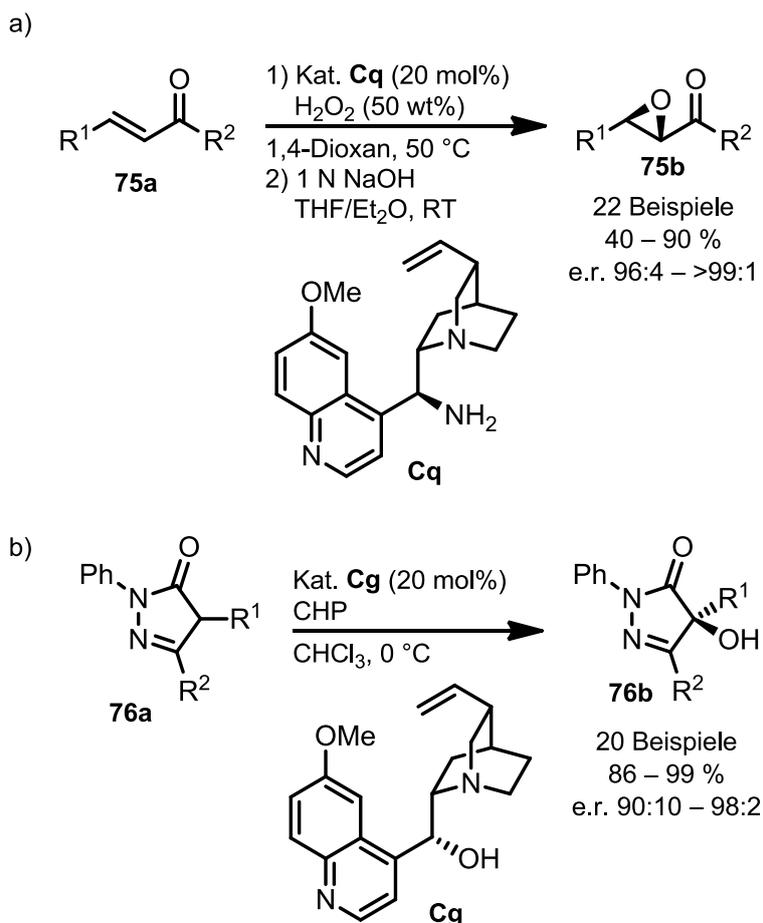
5.3.2 Cinchona-Alkaloide in C-X-Bindungsbildungsreaktionen

Die Bildung von C-X-Bindungen stellt ein wichtiges, synthetisches Bestreben dar. Viele Bindungen mit Heteroatomen sind in verschiedensten Wirkstoffen oder biologisch wichtigen Molekülen enthalten. Wichtige Strategien zum Aufbau von C-N-Bindungen sind *aza-Michael*-Reaktionen **72**,^[301-306] α -Aminierungen **73**^[307-310] oder Aziridinierungen **74** (Schema 81).^[301, 311, 312]



Schema 81: Beispiele für a) aza-Michael-Reaktionen,^[301] b) Aminierungen,^[307] c) Aziridinerungen.^[311]

Zentrale Reaktionen zum Aufbau von C-O-Bindungen sind Epoxidierungen **75**^[313-315] und Hydroxylierungen **76**.^[316-318] Bei den gezeigten Beispielen konnten sehr gute bis exzellente Ausbeuten und hervorragende Selektivitäten erreicht werden (Schema 82).



Schema 82: Cinchona-Alkaloid-Derivate als Katalysatoren in a) Epoxidierungen,^[313] b) Hydroxylierungen.^[317]

Es gibt eine Vielzahl an weiteren Reaktionen,^[228, 234, 238] wie C-P-, C-S-, C-F-Bindungsknüpfungen, kinetische Racematspaltungen, Decarboxylierungen sowie asymmetrische Desymmetrisierungen, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden.

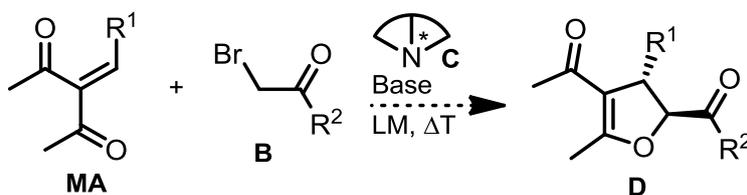
Schlussendlich kann festgehalten werden, dass Cinchona-Alkaloide und deren Derivate zweifellos privilegierte Katalysatoren sind, die einen weiten Bereich an Anwendungen in diversen chemischen Reaktionen finden. Viele von ihnen sind kommerziell erhältliche, preiswerte, einfach modifizierbare und recycelbare Katalysatoren. In einigen Reaktionen sind Derivate der Cinchona-Alkaloide, wie Thioharnstoff-, Harnstoff- oder Ammonium-Derivate, die effektiveren Katalysatoren als ihre natürlichen Vertreter. In vielen Reaktionen sind mit Hilfe von Cinchona-Alkaloiden mehrere, darunter auch *quartäre*, Stereozentren mit sehr hohen Stereoinduktionen aufgebaut worden. Nichtsdestotrotz ist es nötig gewesen, für die meisten Reaktionen die für sie selektivsten und effizientesten Cinchona-Alkaloid-Katalysatoren zu entwickeln.

Dafür sind Screeningreaktionen erfolgt, in denen sterische, elektronische und weitere Faktoren untersucht worden sind.

6 Aufgabenstellung

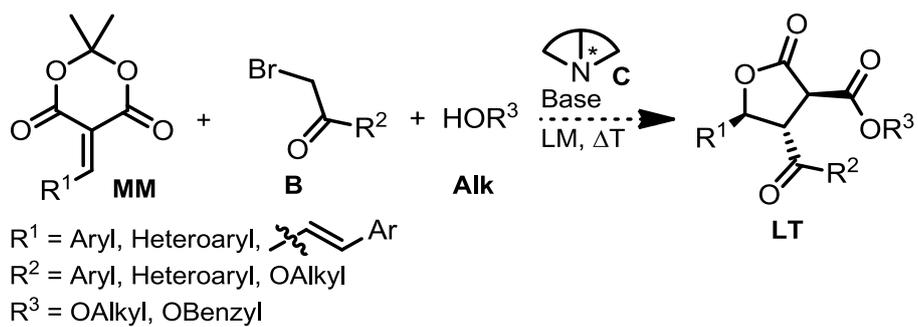
Wie in Kapitel 5.2 beschrieben wurde, ist die Verwendung von Ammoniumyliden im Vergleich zu Phosphor- oder Sulfoniumyliden nicht so weit verbreitet. Im Rahmen dieser Arbeit soll das Potential von Ammoniumyliden weiter erforscht werden. Dabei sollen nicht nur achirale, sondern auch chirale Amine als Basis von Ammoniumyliden dienen.

Die Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen wurde bereits über verschiedene Ylide, darunter auch Ammoniumylide, beschrieben. Es soll nun ein enantioselektiver Zugang zu chiralen, tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen entwickelt werden, welcher auf intermediär gebildeten, chiralen Ammoniumyliden basiert. Als Modellreaktion soll die Umsetzung von Benzylidendionen, sprich *Michael*-Akzeptoren **MA**, mit α -Bromcarbonylverbindungen **B** untersucht werden (Schema 83). Der Aufbau der Dihydrofurane **D** soll dabei nicht nur über stöchiometrischen Mengen an *tertiärem* Amin **C** ermöglicht werden, sondern sollte ebenfalls katalytisch möglich sein. In beiden Fällen sollten sowohl hohe Ausbeuten als auch hohe Enantioselektivitäten erzielt werden.



Schema 83: Modellreaktion zur enantioselektiven Synthese von tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen. * Chirales *tertiäres* Amin.

Es gibt eine Vielzahl an chiralen, *tertiären* Aminen aus dem „chiral Pool“, die für die beschriebene Katalyse in Frage kommen. In diesem Projekt sollen Cinchona-Alkaloide und deren Derivate als potentielle Katalysatoren untersucht werden, da sie bereits in einer Reihe von enantioselektiven Reaktionen erfolgreich eingesetzt wurden^[228, 319-321] und in der Regel eine äußerst hohe Stereoinduktion gewährleisten.^[250, 322] Vorteilhaft dieser Alkaloide sind die leichte und kostengünstige Verfügbarkeit der Stammverbindungen sowie die große Anzahl möglicher struktureller und elektronischer Modifikationen dieser Verbindungen **C** (Abbildung 10). Dies ermöglicht, über größtenteils bereits bekannte, in der Literatur gut dokumentierte, Syntheserouten zu einer großen Anzahl verschiedenartiger Katalysatoren zu gelangen.^[238, 323-325] Für eine schnelle und effiziente Optimierung der beabsichtigten Reaktion ist dies essentiell.



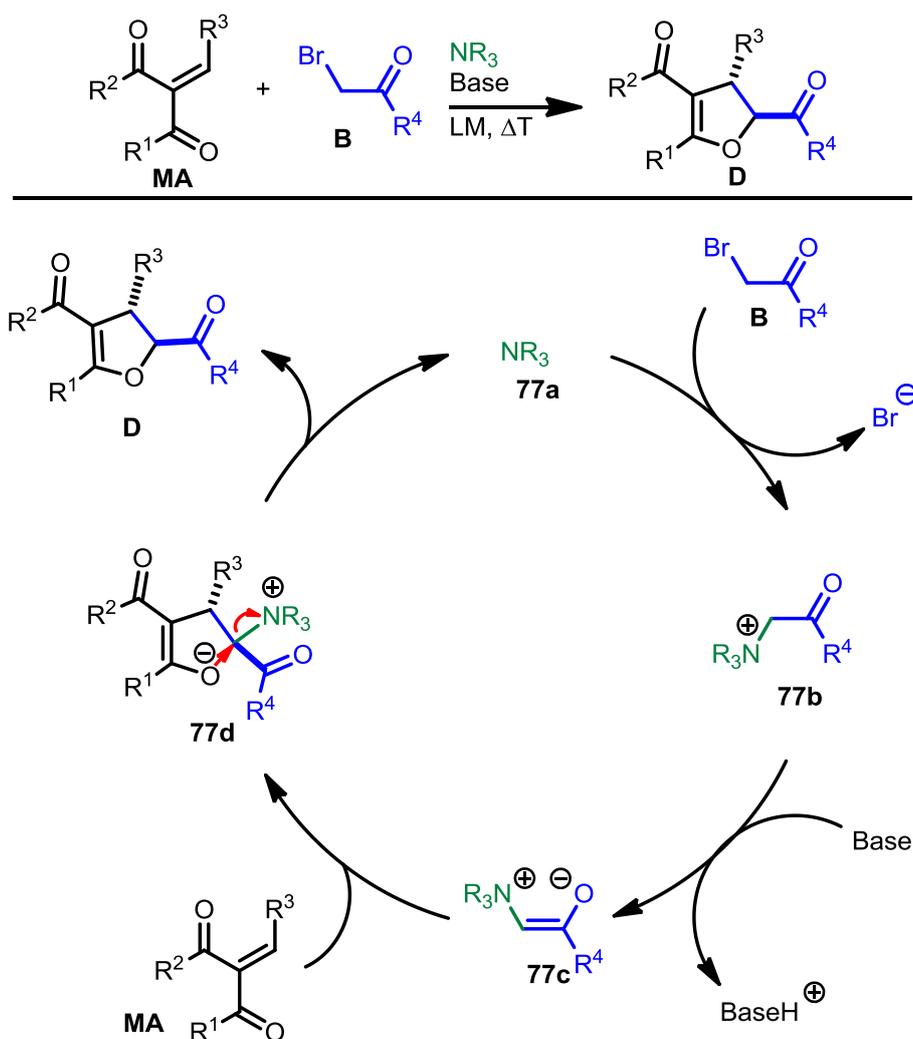
Schema 86: Erweiterung der Reaktion zu einer Multikomponentenreaktion.

7 Eigene Ergebnisse und Diskussion

7.1 Ammoniumylid basierte Synthese zu tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen

7.1.1 Überblick

Hochsubstituierte 2,3-Dihydrofurane können, wie im vorherigen Kapitel 5.2 beschrieben, auf verschiedenen Wegen synthetisiert werden. In diesem Kapitel soll auf die Bildung von tetrasubstituierten 2,3-Dihydrofuranen **D** via Ammoniumylide eingegangen werden. Basierend auf den Arbeiten von Yang *et al.*^[153] und Chuang *et al.*^[154, 156, 159] kann die allgemeine Reaktionsgleichung formuliert werden, welche ausgehend von einem vinylogenen Michael-System **MA** und einer α -Halogen-carbonylverbindung **B** startet. Das bei Yang und Chuang eingesetzte Ammoniumsalz **77c** kann auch *in situ* hergestellt werden (siehe Schema 86).



Schema 87: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen sowie vorgeschlagener Mechanismus abgewandelt nach Yang.^[153]

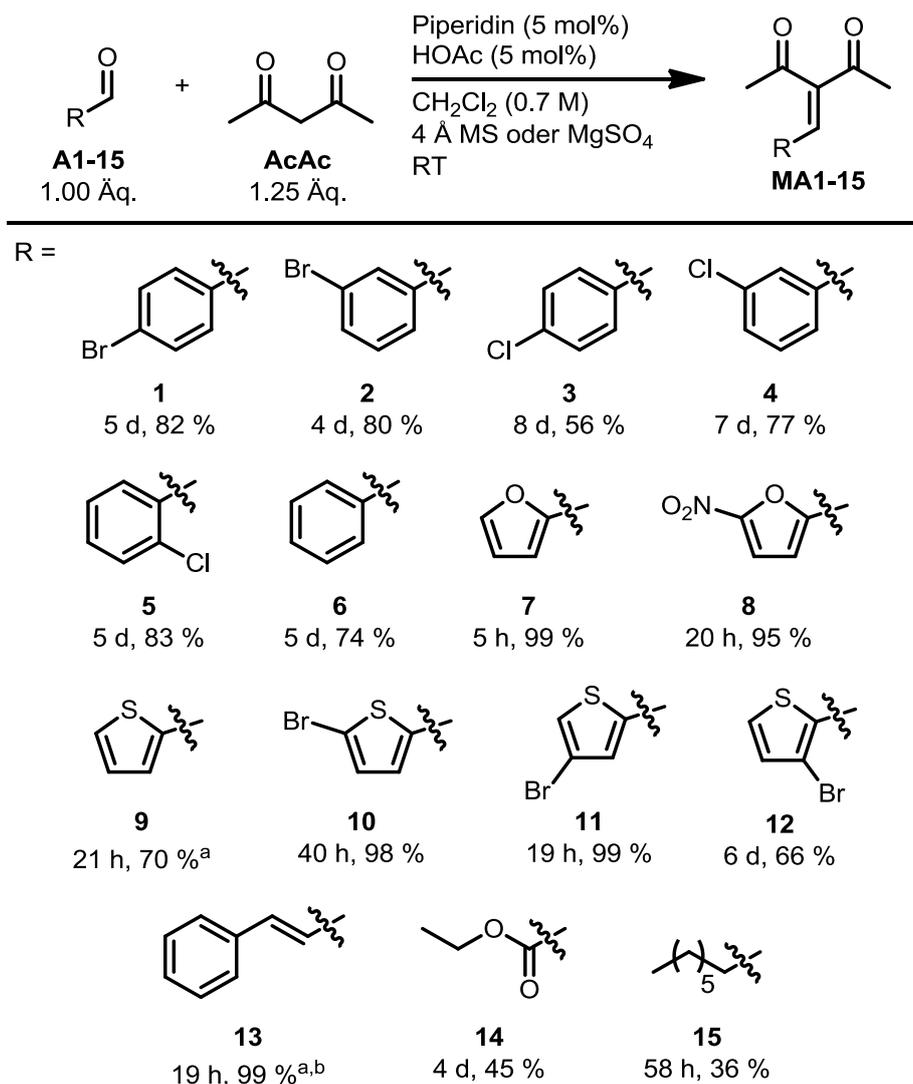
Dabei entsteht in einer S_N2 -Reaktion zwischen dem *tertiären* Amin **77a** und der α -Bromcarbonylverbindung **B** das *quartäre* Ammoniumsalz **77b**. Die Anwesenheit des positiv geladenen Ammoniumions ist ausschlaggebend für die Erniedrigung des pK_S -Wertes der benachbarten Protonen. Dadurch können diese Protonen durch eine schwache Carbonatbase deprotoniert werden, um das Ammoniumylid **77c** zu bilden. Die Protonen der α -Bromcarbonylverbindung bleiben von der Anwesenheit der Base unberührt. Die anschließende *Michael*-Addition des Ylids **77c** an das elektronenarme Alken **MA** bildet ein Enolat **77d**, welches durch eine 5-exo-tet-Cyclisierung das *tertiäre* Amin **77a** wieder freigibt.^[74, 326]

Im folgenden Kapitel werden die Synthesen diskutiert.

7.1.2 Synthese der *Michael*-Systeme (MA)

Die Synthese der *Michael*-Akzeptoren **MA** erfolgte durch eine *Knoevenagel*-Kondensation ausgehend von Benzaldehyd oder Thiophen-2-carbaldehyd bzw. deren Derivaten **A** mit Acetylaceton **AcAc** unter Anwendung der klassischen *Knoevenagel*-Bedingungen mit Piperidin und Essigsäure. Als Grundlage der Reaktionsparameter dienten die Arbeiten von *Castellano et al.*^[327] Um das Gleichgewicht auf die Seite des Produktes zu verschieben, wurde als Trockenmittel 4 Å Molekularsieb oder $MgSO_4$ eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Schema 88 dargestellt.

Im Allgemeinen konnten gute bis hervorragende Ausbeuten der *Michael*-Systeme **MA** erzielt werden. Mit den beiden bromsubstituierten Benzaldehyden **A1** und **A2** wurden nach fünf bzw. vier Tagen über 80 % Ausbeute erzielt. Abgesehen von dem Aldehyd **A3** wurden sowohl mit chloresubstituierten Benzaldehyden **A4 – A5** als auch mit Benzaldehyd (**A6**) ähnlich hohe Ausbeuten erreicht. Die *Knoevenagel*-Kondensation wurde auch mit heteroaromatischen Aldehyden **A7 – A11**, wie Furfural (**A7**) und Thiophen-2-carbaldehyd (**A9**) sowie deren substituierten Derivaten, durchgeführt. Dabei wurden exzellente Ausbeuten bis zu 99 % bei **MA7** sowie **MA11** erhalten. Die Umsetzung mit den Aldehyden **A8** und **A10** lieferte mit 95 % und 98 % ebenso hervorragende Ausbeuten. Das mehr oder weniger elektronenneutrale *Michael*-System **MA9** wurde in vergleichbarer Ausbeute wie **MA6** mit 70 % erhalten. Die Verbindung **MA12** konnte mit 66 % isoliert werden. Des Weiteren konnte Zimtaldehyd (**A13**) zum Akzeptor **MA13** mit einer Ausbeute von 99 % umgesetzt werden. Auch die aliphatischen Aldehyde Ethylglyoxylat (**A14**) und *n*-Octanal (**A15**) konnten in ausreichender Menge in die entsprechenden *Michael*-Systeme überführt werden.



Schema 88: Übersicht der dargestellten *Michael*-Systeme. ^a Reaktion wurde mit L-Lysin (20 mol%) als Katalysator und in DMSO durchgeführt. ^b ^[328] Synthese erfolgte durch *D. Worgull*.

Die so dargestellten *Michael*-Akzeptoren sowie weitere im Arbeitskreis vorhandene *Michael*-Systeme **MA13**, **MA16** und **MA17** (Abbildung 11) wurden für die Synthesen von 2,3-Dihydrofuranen verwendet.

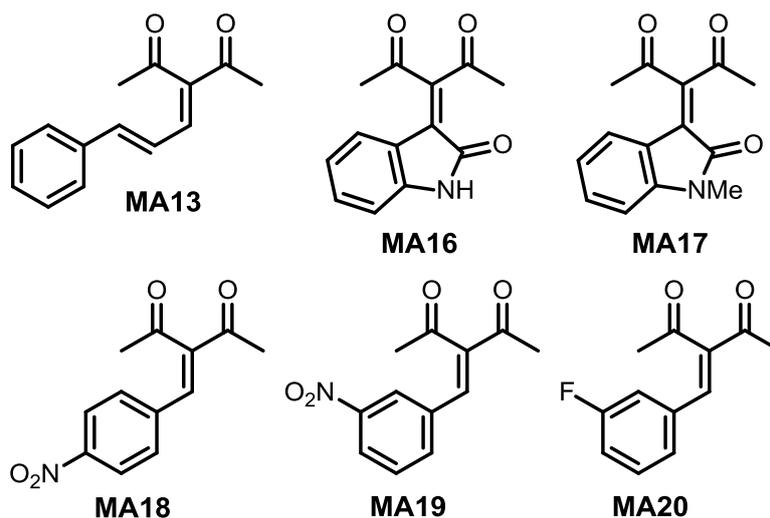
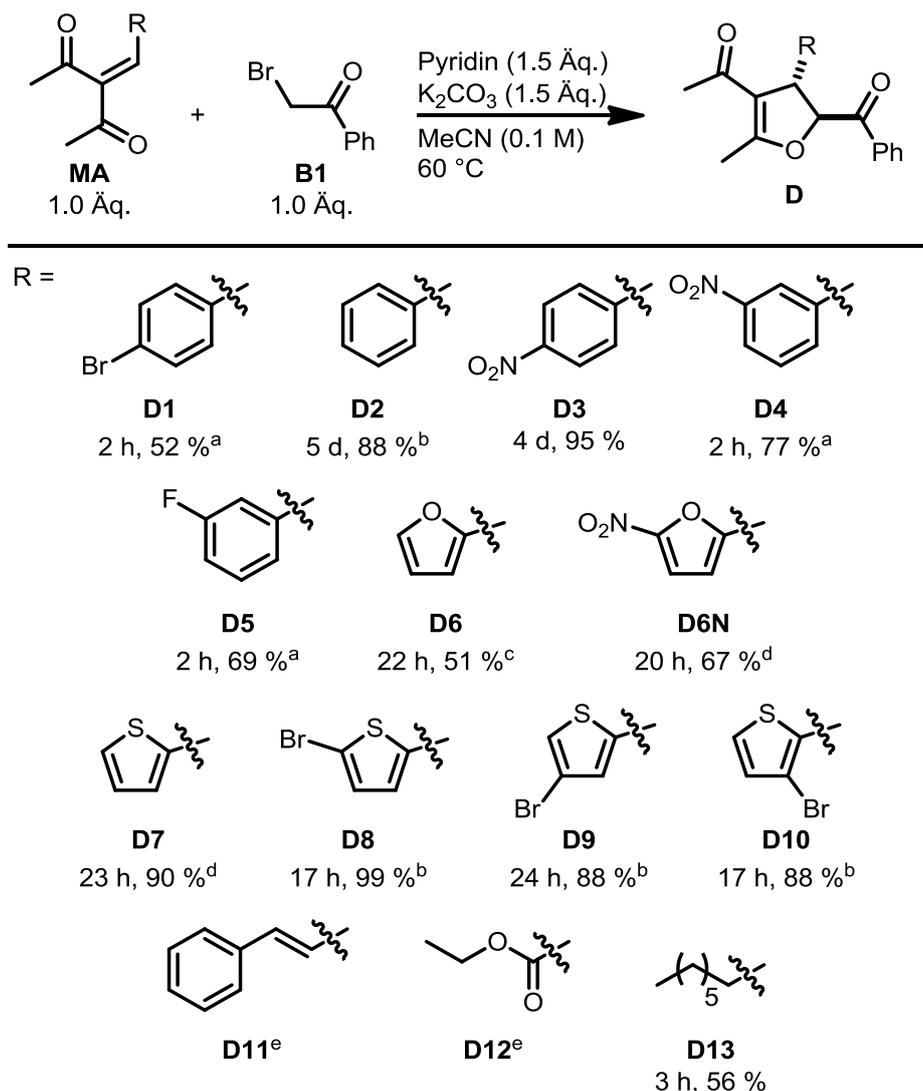


Abbildung 11: Im Arbeitskreis vorhandene *Michael*-Akzeptoren.

In den nachfolgenden Kapiteln wird auf die einzelnen Synthesen gesondert eingegangen.

7.1.3 Racemische Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D)

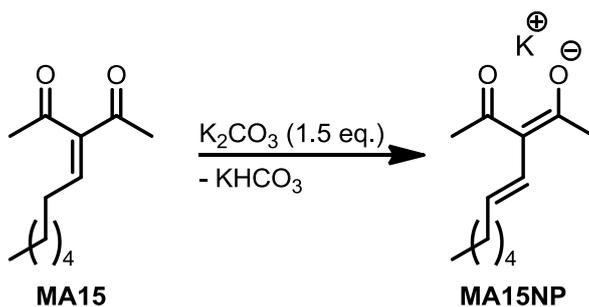
Zum Einen wird mit der Darstellung der racemischen 2,3-Dihydrofurane in erster Linie überprüft, ob sich die *Michael*-Akzeptoren **MA** prinzipiell für die Synthese von 2,3-Dihydrofuranen **D** eignen, zum Anderen werden mit der racemischen Darstellung Referenzsubstanzen für die Analytik hergestellt. Die Synthesen wurden in Anlehnung an den Arbeiten von *Chuang* und *Tsai* durchgeführt.^[156] Als Hauptprodukt entstanden hierbei bevorzugt *trans*-2,3-Dihydrofurane, welche sich durch die Kopplungskonstanten der Methinprotonen im ¹H-NMR zuordnen ließen.^[159, 329-333] Eine Übersicht der synthetisierten Dihydrofurane ist in Schema 89 dargestellt.



Schema 89: Racemische Darstellung von 2,3-Dihydrofuranen. ^a Synthesen erfolgten durch *J. P. Strache*^[334] mit der Base Cs_2CO_3 . ^b Synthesen wurden in THF durchgeführt. ^c Synthese erfolgte bei $40\text{ }^\circ\text{C}$. ^d Synthesen erfolgten durch *T. Friedrichs*^[35] bei $40\text{ }^\circ\text{C}$ in *t*BuOH. ^e Keine Produktbildung nach 5 d.

Zur vollständigen Übersicht wurden die racemischen 2,3-Dihydrofurane, welche in den Bachelorarbeiten von *J. P. Strache*^[334] und *T. Friedrichs*^[35] dargestellt worden waren, mit aufgeführt, da sie in dem Kapitel 7.1.4 aufgegriffen werden. Die verschiedenen *Michael*-Akzeptoren **MA** wurden mit α -Bromacetophenon (**B1**), Pyridin und einer Carbonatbase zu den Dihydrofuranen umgesetzt. Zunächst wurden arylierte *Michael*-Systeme verwendet, die unter anderen Reaktionsbedingungen 2,3-Dihydrofurane bildeten.^[153] Dabei wurden mit den Arylsubstituenten moderate bis sehr gute Ausbeuten der Produkte **D1** – **D5** erzielt. Um die Methode auf ihr Substratspektrum zu überprüfen, wurden heteroaromatische *Michael*-Akzeptoren eingesetzt. Ein Wechsel zu dem elektronreicheren Furylsubstituenten **MA7** ergab eine Ausbeute von 51 %. Es wurde vermutet, dass der Furylsubstituent für die Addition des Ylids zu elektronreich

war und somit diese Addition nur sehr langsam verlief. Dies erlaubte eine Nebenreaktion des Donors mit sich selbst, sodass nach vollständigem Verbrauch des Donors der Akzeptor in dem Reaktionsgemisch übrig blieb. Höhere Äquivalente des Donors bewirkten keinen weiteren Anstieg der Ausbeute. Um die Addition des Ylids an einen Furylakzeptor zu erleichtern, wurde ein nitrosubstituiertes Furyl-*Michael*-System **MA8** verwendet. Dadurch konnte die Ausbeute auf 67 % gesteigert werden. Thiophene sind von ihrer Aromatizität mit den Arylsystemen vergleichbar. Daher wurde mit ihnen weitergearbeitet. Mit den Thiophen-2-ylsubstituenten konnten sehr gute bis exzellente Ausbeuten erreicht werden. Die Dihydrofurane **D7** und **D9/D10** wurden mit 90 % bzw. mit 88 % und **D8** mit 99 % isoliert. Bei dem Styryl- **D11** sowie dem Estersubstituenten **D12** konnte keine Produktbildung nach fünf Tagen beobachtet werden. Der Ester wurde unter den basischen Bedingungen der Reaktion verseift und es entstanden sehr viele Nebenprodukte. Das *Michael*-System **MA15** konnte zu 56 % in das Produkt **D13** umgesetzt werden. Diese moderate Ausbeute lässt sich dadurch erklären, dass ein Proton des Alkylrestes abstrahiert werden kann, wodurch der Akzeptor der Reaktion nicht mehr zur Verfügung steht (Schema 90).



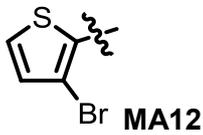
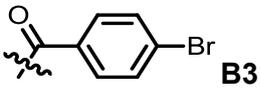
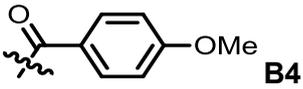
Schema 90: Mögliche Nebenreaktion des Akzeptors MA15.

Nachdem die Synthesen mit verschiedenen Akzeptoren erfolgreich verlaufen waren, wurde die Donorkomponente variiert. Zunächst wurden Derivate von Bromacetophenon **B1** eingesetzt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit verschiedenen Donorkomponenten.

Eintrag	R ¹	R ²	Zeit, Ausbeute
1			D14 5 d, 31 %
2			D15 3 d, 47 %
3			D16 3 d, 61 %
4			D17 5 d, 31 % ^a
5			D18 5 d, 96 %
6			D19 3 d, 16 %
7			D20 3 d, 59 %
8			D21 3 d, 99 %
9			D22 22 h, 52 %
10			D23 44 h, 61 %
11			D24 44 h, 77 %
12			D25 3 d, 47 %
13			D26 8 d, 94 % ^b

Tabelle 1 Fortsetzung: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit verschiedenen Donorkomponenten.

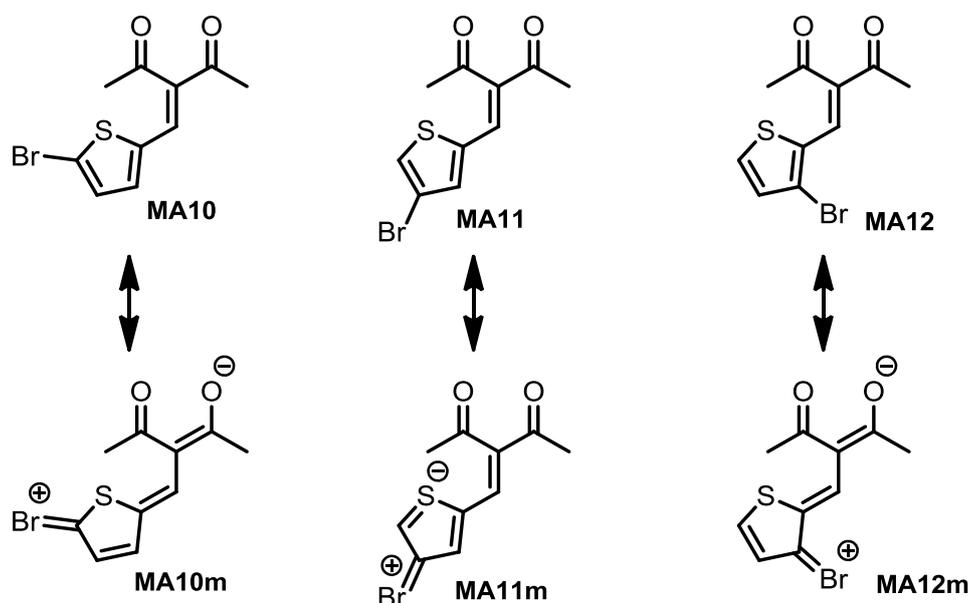
Eintrag	R ¹	R ²	Zeit, Ausbeute
14	 MA12	 B3	D27 5 d, 94 %
15		 B4	D28 24 h, 99 %

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. Es wurde die isolierte Ausbeute angegeben. ^a Die Reaktion wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/*t*BuOH (1:3) durchgeführt.

^b Die Reaktion wurde in einem 0.5 mmol Ansatz durchgeführt.

Ausgewählte *Michael*-Systeme wurden mit verschiedenen Bromacetophenonen umgesetzt, die entweder elektronenziehende oder elektronenschiebende Substituenten in *para*-Position tragen (Tabelle 1). Als Erstes wurde der Akzeptor **MA1** mit 4-(2-Bromacetyl)-benzonnitril (**B2**) umgesetzt. Das Produkt **D14** wurde nach 5 Tagen in 31 % Ausbeute isoliert. Demnach hat ein (–)-I- und ein (–)-M-Effekt am Aromaten des Donors keinen guten Einfluss auf die Bildung des 2,3-Dihydrofurans. Bei den Reaktionen mit 2,4'-Dibromacetophenon (**B3**) und 2-Brom-4'-methoxyacetophenon (**B4**) konnten nach 3 Tagen Ausbeuten von 47 % und 61 % erzielt werden. Ein Bromsubstituent am Aromaten hat ebenfalls einen (–)-I- aber einen (+)-M-Effekt. Durch diesen positiven mesomeren Effekt konnte die Ausbeute im Vergleich zum Nitrilrest erhöht werden. Ein positiver induktiver sowie ein positiver mesomerer Effekt bewirkt sich günstig auf die Produktbildung aus. Dies wurde in Kapitel 5.2 diskutiert. Somit steigt die Ausbeute mit zunehmendem positiven, induktivem und mesomerem Charakter der Donorkomponente. Diese Tendenz wurde auch bei den Reaktionen der anderen Akzeptoren beobachtet. Ein Wechsel der Donorkomponente auf das elektronenarme 4-Nitrobenzylbromid (**B5**) bestätigt diese Beobachtung. Die Idee bei der Verwendung dieses Donors war, dass durch die Nitrogruppe die benzylicischen Protonen ebenfalls leicht abstrahiert werden können. Die Nitrogruppe übt ebenfalls sowohl einen negativen induktiven sowie mesomeren Effekt aus. Bei der Reaktion des Akzeptors **MA1** mit **B5** wäre also eine ähnliche Reaktionszeit und Ausbeute wie mit dem Donor **B2** zu erwarten. Dies konnte bestätigt werden, da nach 5 Tagen eine Ausbeute von 31 % erzielt wurde, welche der Ausbeute der Reaktion mit **B2** entspricht (vgl. Eintrag 1 und 4). Aufgrund der geringen Ausbeute und Reaktionszeit wurde mit diesem Donor keine weiteren Reaktionen durchgeführt, zudem die Substratbreite eingeschränkt wäre. Bei dem Thiophen-*Michael*-System **MA9** wird die beschriebene

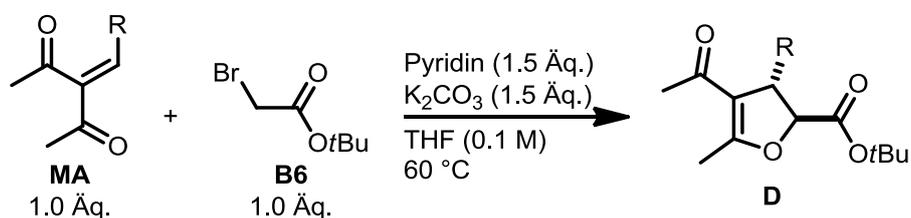
Tendenz noch deutlicher. Während mit dem elektronenarmen **B2** eine Ausbeute von 16 % erreicht werden konnte, konnte mit dem elektronenneutralen **B3** 59 % und mit dem elektronenreichen **B4** 99 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6 – 8). Mit den bromsubstituierten Thiophen-Akzeptor **MA11** kristallisierte sich der Trend nicht so deutlich heraus (Eintrag 9 – 11), wohingegen **MA10** ähnlich große Sprünge in den Ausbeuten aufweist wie **MA9** (vgl. Eintrag 7 und 8 mit Eintrag 12 und 13). Mit dem Akzeptor **MA12** konnten mit beiden Donoren **B3** und **B4** sehr gute bis exzellente Ausbeuten von 94 % und 99 % erreicht werden (Eintrag 14 und 15). Die Position des Broms am Thiophen beeinflusst die Ausbeute der Dihydrofurane. Dabei begünstigen die Positionen fünf und drei die Ausbeute, was sich durch die günstigeren mesomeren Grenzstrukturen erklären lässt (Schema 91). Die beiden Strukturen **MA10m** und **MA12m** begünstigen zusätzlich einen nukleophilen Angriff, wohingegen **MA11m** keinen Einfluss auf den nukleophilen Angriff bewirken kann.



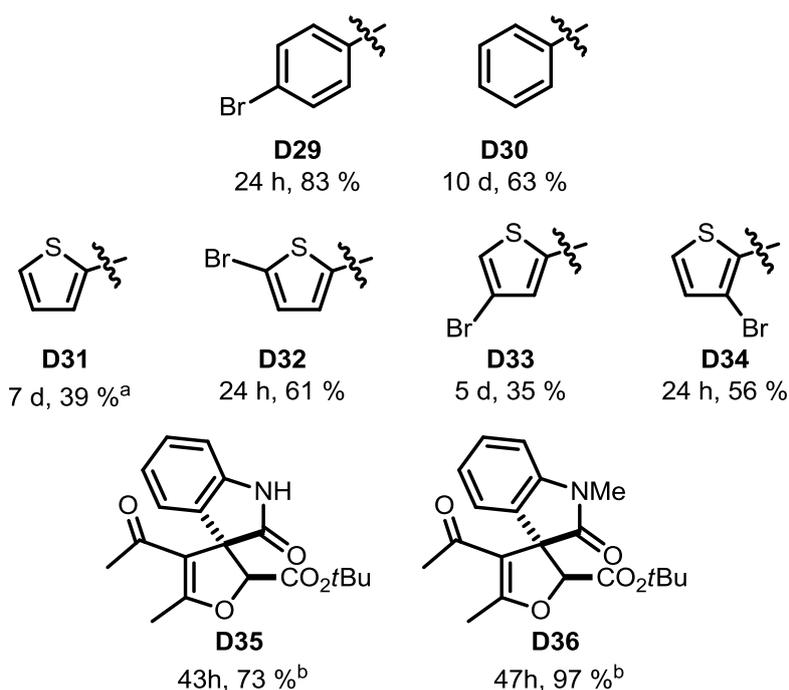
Schema 91: Mesomere Grenzstrukturen in Bezug auf den Thiophenring.

Als weitere Donorkomponente wurde Bromessigsäure-*tert*-butylester (**B6**) verwendet und mit einigen *Michael*-Akzeptoren umgesetzt. Der Einsatz von Estern als Donorkomponente ermöglicht eine größere Substratbreite aufgrund von höheren Flexibilität für nachfolgende Transformationen. Es wurde ein *tert*-Butylester gewählt, da er in basischen Bedingungen eine hohe Stabilität aufweist. Bei der Synthese zu Dihydrofuranen ergab sich eine Verlagerung hinsichtlich der Produktbildung. Während zuvor die aromatischen *Michael*-Systeme tendenziell niedrigere Ausbeuten als die schwefelhaltigen, heteroaromatischen Akzeptoren erzielten, konnten mit der Umsetzung des Esters höhere Ausbeuten erreicht werden (Schema 92). Die

α -Protonen des Esters sind weniger acide, als die der Ketone, wodurch die Reaktion zum Dihydrofuran zum Teil langsamer verläuft als die Reaktion mit den Ketonen als Donorkomponente. Durch die geringere Reaktivität verläuft die Reaktion selektiver, da weniger Nebenprodukte gebildet werden. Die Produkte **D29** und **D30** wurden mit 83 % und 63 % Ausbeute isoliert, wohingegen die thiophenhaltigen Produkte **D31** – **D34** in einem Bereich von 35 – 61 % erhalten wurden. Die Reaktion der thiophenhaltigen *Michael*-Akzeptoren stellt eine Erweiterung des Substratspektrums dar. Mit den indolin-2-on- und *N*-methylindolin-2-onsubstituierten *Michael*-Systemen **MA16** bzw. **MA17** konnten die Produkte **D35** und **D36** als Spirocyclen in guten bis hervorragenden Ausbeuten von 73 % und 97 % isoliert werden.



R =



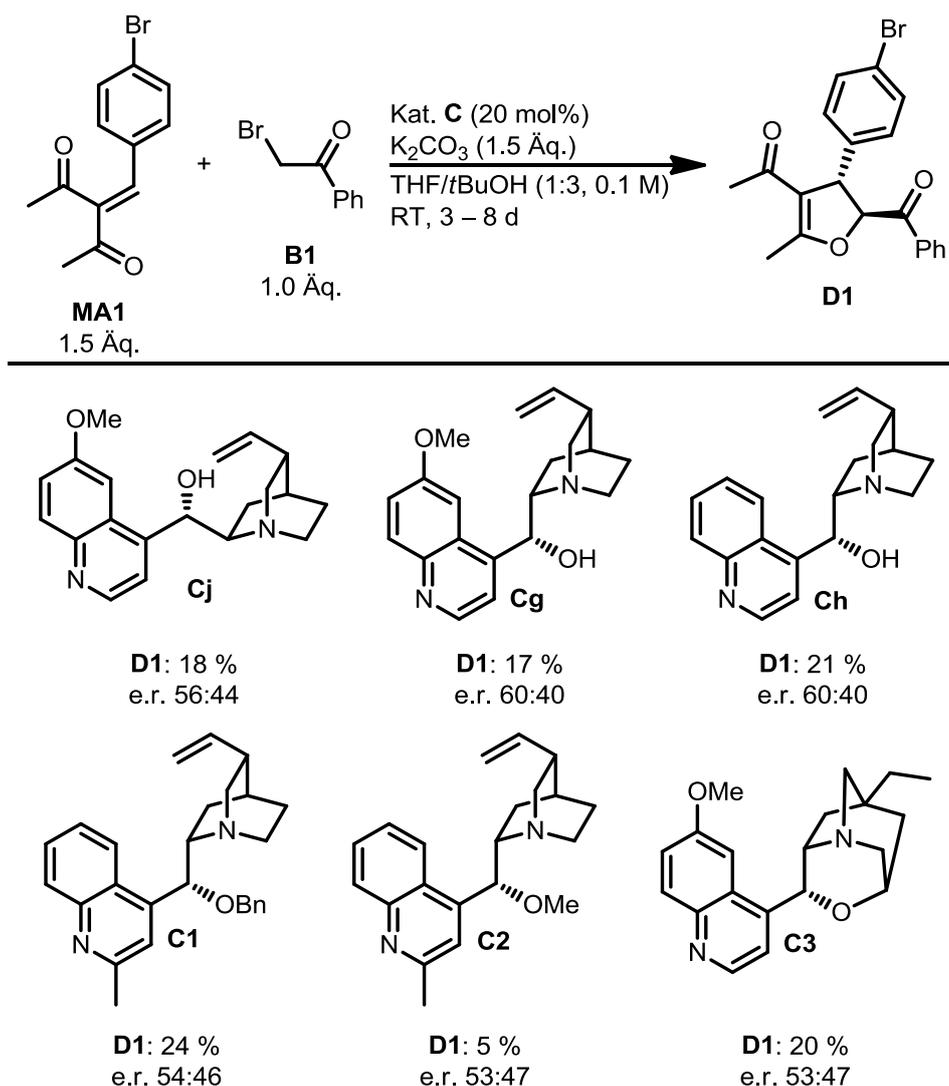
Schema 92: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit Bromessigsäure-*tert*-butylester. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Die Reaktion wurde mit DABCO durchgeführt, es wurde das *cis*-Produkt erhalten. ^b Die Reaktion wurde in einem Lösungsmittelgemisch aus THF/*t*BuOH (1:3) durchgeführt.

7.1.4 Enantioselektive Darstellung der 2,3-Dihydrofurane (D)

7.1.4.1 Enantioselektive Synthese der 2,3-Dihydrofurane mit Bromacetophenon als Donorkomponente und dessen Derivate

Ausgehend von den Screeningergebnissen aus der Bachelorarbeit von *J. P. Strache*^[334] wurde zunächst auf seinen Ergebnissen aufgebaut. In seiner Arbeit wurden 2,3-Dihydrofurane unter Verwendung von stöchiometrischen Mengen an Cinchona-Alkaloid synthetisiert. Dabei wurden die Einflüsse von unterschiedlichen Äquivalenten der Edukte, Einsatz von verschiedenen Lösungsmitteln und Basen, die Temperaturabhängigkeit sowie die Konzentrationsabhängigkeit ausgiebig untersucht und diskutiert.

Aufgrund des angenommenen Katalysekreislaufes, welcher in Kapitel 7.1.1 beschrieben wurde, erfolgte die Überlegung, dass die Reaktion zum 2,3-Dihydrofuran auch katalytisch möglich ist. Nachdem die *Michael*-Addition des Ylids an den Akzeptor und die 5-exo-tet-Cyclisierung zum Dihydrofuran erfolgt, wird das *tertiäre* Amin wieder freigesetzt. Dadurch sollte das Amin grundsätzlich wieder in der Lage sein, mit dem Donor in einer S_N2 -Reaktion zu reagieren und den Katalysekreislauf erneut durchführen zu können. Voraussetzung dafür ist, dass die Reaktion nicht auch ohne Katalysator verlaufen kann. Ansonsten würde das Enantiomerenverhältnis negativ beeinflusst. Dabei wurden die Reaktionsbedingungen der oben beschriebenen Bachelorarbeit übernommen, in der als Standardreaktion der Akzeptor **MA1**, Bromacetophenon **B1**, K_2CO_3 , das Lösungsmittelgemisch THF/*t*BuOH (1:3) verwendet und die Reaktionen bei Raumtemperatur durchgeführt wurden (Schema 93). Die Reaktionen mit den Naturstoffen Chinidin (**Cj**), Chinin (**Cg**) und Cinchonidin (**Ch**) ergaben eine Ausbeute von 20 % und ein Enantiomerenverhältnis um e.r. 60:40. Eine Modifikation von Alkaloid **Ch** durch eine Methylierung in 2'-Position und einer Benzylierung der Hydroxygruppe ergab eine leicht verbesserte Ausbeute über 20 %, jedoch sank das Enantiomerenverhältnis auf e.r. 54:46.



Schema 93: Erste Versuche zur enantioselektiven Darstellung von D1 mit Cinchona-Alkaloiden.

Anhand dieser Ergebnisse kann festgehalten werden, dass der Katalysator nur einen Katalysekreislauf durchführt, wobei die Donorkomponente vollständig verbraucht war. Der Akzeptor wurde nicht vollständig umgesetzt und konnte im $^1\text{H-NMR}$ nachgewiesen werden. In der Abbildung 12 sind $^1\text{H-NMR}$ -Spektren gezeigt, in denen typische Signale der eingesetzten Verbindungen markiert sind. Zunächst wurde eine Kontrollreaktion a) durchgeführt, bei der die Reaktion wie in Schema 93 angesetzt wurde jedoch ohne den Einsatz von **MA1**. Dabei wurde als Katalysator Cinchonidin (**Ch**) verwendet. Die beiden Signale C und A werden durch Bromacetophenon **B1** und das Signal B von Cinchonidin erzeugt. Die Signale im Spektrum b) sind vom isolierten **MA1**. Das Spektrum c) stellt einen Reaktionsansatz mit allen Reaktanden nach einem Tag dar, wobei das Signal bei 4.46 ppm, von **B1** herrührt und das Signal bei 7.40 ppm das Vorhandensein des Akzeptors **MA1** zeigt. Nach einem Tag Reaktionszeit ist kein Produkt zu erkennen. Nach fünf Tagen Reaktionszeit können die typischen Signale der

Methinprotonen des Dihydrofurans bei 5.59 ppm und bei 4.52 ppm identifiziert werden. Das typische Donorsignal bei 4.46 ppm ist vollständig verschwunden, wohingegen das Akzeptorsignal bei 7.40 ppm vorhanden ist (Spektrum d).

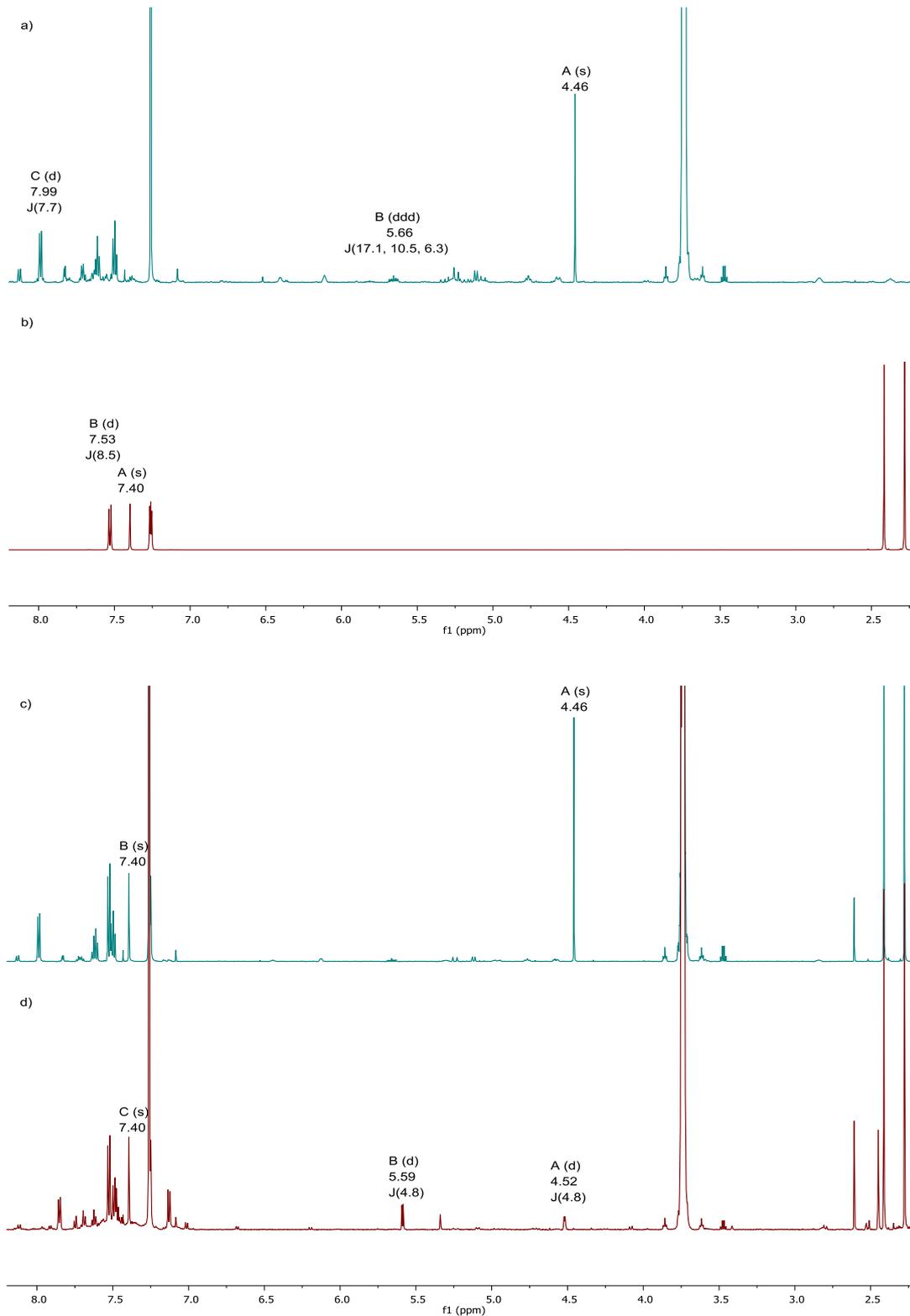
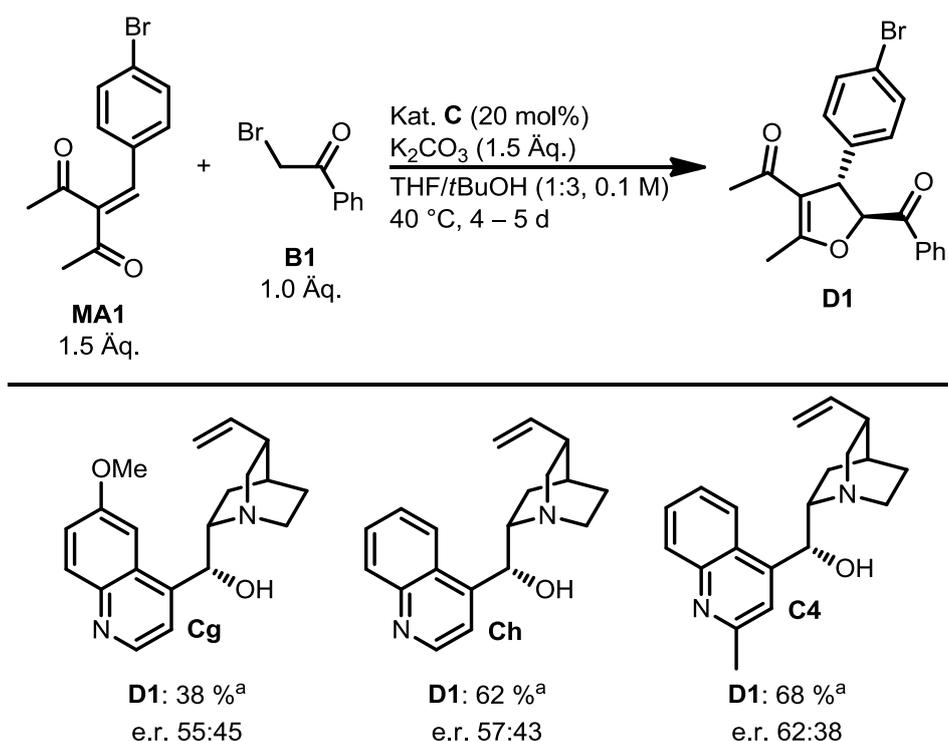


Abbildung 12: ¹H-NMR-Spektren: a) Reaktionsansatz ohne *Michael*-System. b) MA1. c) Vollständiger Reaktionsansatz nach einem Tag. d) Reaktionsansatz nach fünf Tagen.

Es wurden weitere Experimente mit dem Alkaloid **Ch** durchgeführt, in denen die Äquivalente der Edukte sowie der Base variiert wurden. Ebenso wurde die Temperatur auf 40 °C erhöht. Es konnten weder höhere Ausbeuten noch bessere Enantiomerenverhältnisse erhalten werden, sodass diese Ergebnisse hier nicht weiter diskutiert werden.

Da die Reaktionszeiten zwischen drei bis acht Tagen betragen, wurde die Reaktionstemperatur auf 40 °C erhöht. Um Vergleichswerte zu erhalten, wurden zunächst die Naturstoffe **Cg** und **Ch** sowie Alkaloid **C4** eingesetzt (Schema 94). Die Reaktionszeiten lagen hierbei bei vier bis fünf Tagen. Es konnten höhere Produktbildungen, quantifiziert durch ¹H-NMR-Analyse, von **D1** bestimmt werden, wobei mit Cinchonidin (**Ch**) das Produkt zu 62 % gebildet wurde. Die Erhöhung der Temperatur bewirkte einen geringfügigen Verlust bezüglich des Enantiomerenüberschusses.



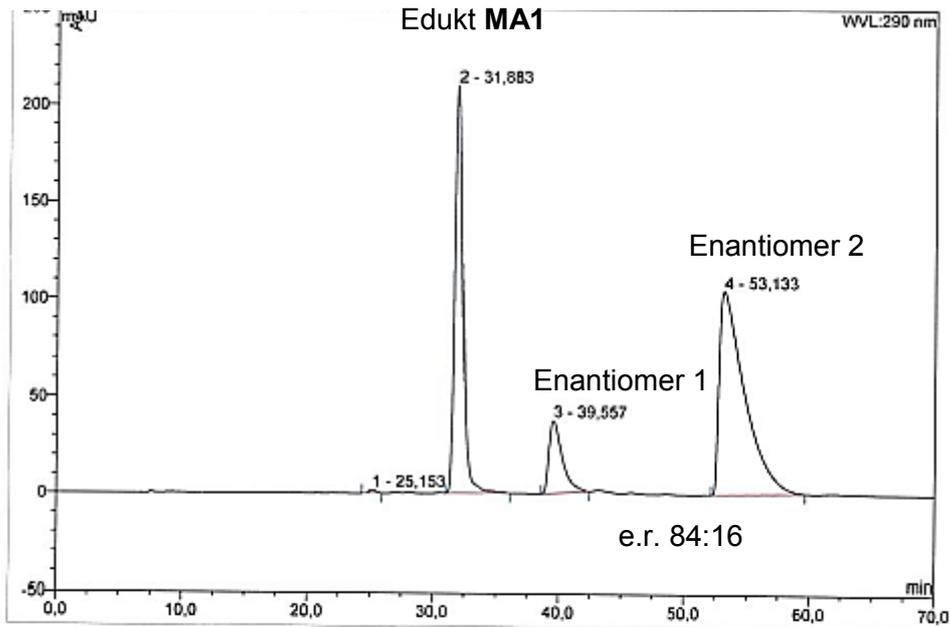
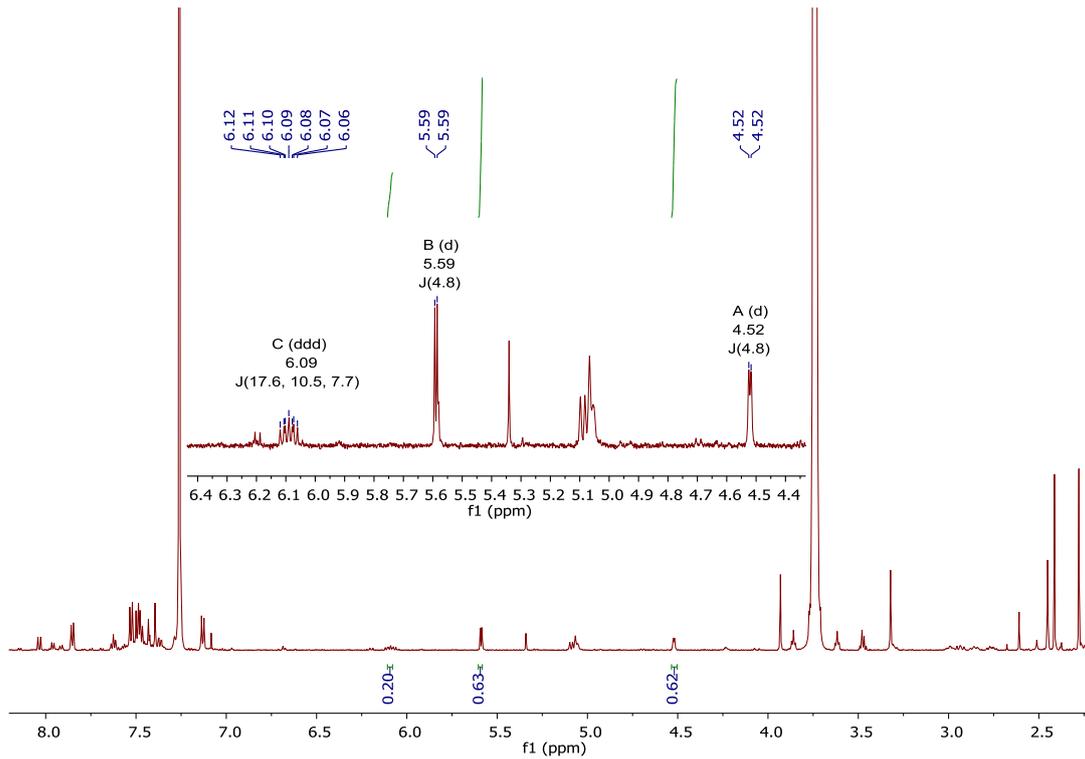
Schema 94: Enantioselective Synthese von D1 mit Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C.
^a Quantifizierung der Produktbildung durch ¹H-NMR-Analyse.

Aus den Arbeiten zur enantioselectiven Cyclopropanierung von *Gaunt et al.*^[6, 326] war bekannt, dass unerwünschte Alkylierungen am chinolinen Stickstoff auftreten, wodurch weniger Katalysator für die gewünschte Reaktion zur Verfügung stand und folglich die Ausbeute sank. Durch eine Methylierung in 2'-Position am Chinolinring konnten sie ihre Ausbeuten steigern. Die Methylierung von Cinchonidin bewirkte auch in der hier

betrachteten Reaktion einen geringfügigen Anstieg der Produktbildung und des Enantiomerenverhältnisses auf e.r. 62:38.

Parallel dazu wurden Versuche mit Alkaloid **C5** durchgeführt, da die Vermutung bestand, dass die freie Hydroxygruppe der Alkaloide einen Einfluss auf die Reaktion nimmt. Diese Versuche konzentrierten sich auf eine sukzessive Zugabe der Edukte bzw. eines der beiden Edukte (Tabelle 2). Da die Reaktionen über mehrere Tage liefen, konnten Nebenreaktionen entstehen. Um diese Nebenreaktionen zu unterdrücken, erfolgte eine sukzessive Zugabe. Zur besseren Einschätzung der folgenden Ergebnisse wurde die Reaktion mit dem Naturstoff Chinidin (**Cj**) auch aufgeführt. Dabei wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und es wurde eine isolierte Ausbeute von 18 % und ein Enantiomerenverhältnis von e.r. 56:44 erhalten (Eintrag 1). In den folgenden Reaktionen wurde eine quantitative Ausbeuteermittlung mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analyse durch Vergleich der Integrale von typischen Signalen des Alkaloids und des 2,3-Dihydrofurans durchgeführt (Abbildung 13). Das Integral des Alkaloids **C5** bei einer Verschiebung von 6.09 ppm wurde auf 0.2 gesetzt, da das Alkaloid in der Reaktion mit 20 mol% verwendet wurde. Demnach ergeben die Integrale des Dihydrofurans bei einer Verschiebung von 5.59 ppm und 4.52 ppm den prozentualen Anteil des Produktes in dem Reaktionsgemisch an. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie das HPLC-Chromatogramm zeigen beispielhaft die in Tabelle 2, Eintrag 8 aufgeführte Reaktion. Das HPLC-Chromatogramm wurde bei einer Wellenlänge von 290 nm aufgenommen. Im Chromatogramm ist bei einer Retentionszeit von 31.9 min noch nicht umgesetztes *Michael*-System **MA1** zu erkennen. Die beiden Enantiomere haben eine Retentionszeit von 39.6 min und 53.1 min.

7 Eigene Ergebnisse und Diskussion



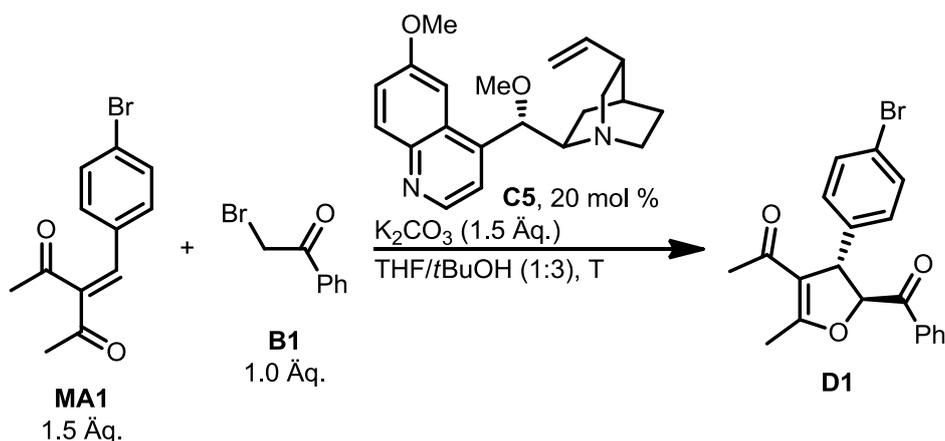
No.	Ret.Time min	Peak Name	Height mAU	Area mAU*min	Rel.Area %	Amount	Type
1	25,15	n.a.	1,877	1,216	0,27	n.a.	BMB*
2	31,88	n.a.	209,489	152,623	34,27	n.a.	BMB*
3	39,56	n.a.	37,793	46,844	10,52	n.a.	BMB
4	53,13	n.a.	103,976	244,653	54,94	n.a.	BMB
Total:			353,135	445,337	100,00	0,000	

Abbildung 13: Beispiel einer Quantifizierung der Ausbeute mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der in Tabelle 2, Eintrag 8 aufgeführten Reaktion und zugehöriges HPLC-Chromatogramm.

Das methylierte Chinindin **C5** ergab bei 40 °C eine Ausbeute von 22 %. Das zugehörige Enantiomerenverhältnis wurde nicht bestimmt. Im Eintrag 3 wurde Bromacetophenon **B1** in vier äquivalente Portionen aufgeteilt, wobei die erste Portion direkt vorgelegt wurde. Die weiteren Portionen wurden jeweils nach 24 Stunden zugegeben. Durch die sukzessive Zugabe blieb die Ausbeute im selben Bereich wie bei direkter, vollständiger Zugabe des Bromacetophenons. Im Vergleich zum Naturstoff erhöhte sich das Enantiomerenverhältnis auf e.r. 81:19. Es wurde vermutet, dass die Löslichkeit der Intermediate gering war und somit die Reaktion langsam und unvollständig verlief. Um diesem Problem entgegenzuwirken, wurde in einer weiteren Reaktion DMSO als Additiv zugegeben, um eine bessere Löslichkeit der Intermediate zu gewährleisten. Dadurch konnte die Ausbeute um 4 % erhöht werden, wobei die Selektivität abnahm und ein Enantiomerenverhältnis von e.r. 76:24 erhalten wurde (Eintrag 4). Somit wurde in den folgenden Reaktionen auf die Zugabe von DMSO verzichtet, da es nicht den gewünschten Effekt erzielen konnte. In vorherigen Versuchen (Schema 94) konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Temperatur in einer gesteigerten Produktbildung resultierte. Aus diesem Grund wurde überprüft, ob eine Temperaturerhöhung auf 60 °C zu einem weiteren Anstieg der Produktbildung führte. Zunächst wurde die Reaktion mit gleichzeitiger Zugabe aller Edukte durchgeführt (Eintrag 5). Dabei konnte eine Ausbeuteerhöhung auf 51 % festgestellt werden, wohingegen das Enantiomerenverhältnis erwartungsgemäß geringer wurde und auf einen Wert von e.r. 70:30 fiel. Die Reaktion erfolgte also katalytisch. Eine sukzessive Zugabe von Bromacetophenon in vier Portionen bewirkte einen Anstieg der Ausbeute auf 78 % sowie einen Anstieg des Enantiomerenverhältnisses auf e.r. 81:19 (Eintrag 6). Damit wurde das gleiche Enantiomerenverhältnis erreicht, wie unter denselben Reaktionsbedingungen bei 40 °C, jedoch mit einer höheren Produktbildung (vgl. Eintrag 3 mit Eintrag 6). Die enantioselektive Katalyse zum Dihydrofuran **D1** konnte erfolgreich verbessert werden. Im nächsten Versuch wurde überprüft, ob die Ausbeute noch gesteigert werden kann. Somit wurden das Acetophenon und die Base jeweils in vier äquivalente Portionen aufgeteilt und sukzessiv ins Reaktionsgemisch dazugegeben, wodurch sich die Ausbeute auf 39 % verringerte und das Enantiomerenverhältnis gleich blieb (Eintrag 7). Im letzten Versuch (Eintrag 8) wurde der Katalysator **C5** im Lösungsmittel vorgelegt. Anschließend wurde die erste Portion Bromacetophenon zugegeben und für 5 Minuten bei 60 °C gerührt. Danach erfolgte die erste Zugabe der Base und des *Michael*-Systems. Nach 24 Stunden wurden jeweils die weiteren Zugaben unter Berücksichtigung der oben genannten Reihenfolge in das Gemisch getätigt. Durch diese Vorgehensweise sollte eine quasi-stöchiometrische Reaktion der Edukte im Verhältnis des Katalysators erzeugt werden, wodurch das

Verhältnis Edukte zu Katalysator 1.25:1 betrug. Die Ausbeute konnte durch diese Vorgehensweise nicht erhöht werden und lag bei 62 %. Das Enantiomerenverhältnis steigerte sich auf e.r. 84:16 (siehe Abbildung 13). Schlussendlich konnte die Ausbeute und das Enantiomerenverhältnis durch eine sukzessive Zugabe der Donorkomponente gesteigert werden.

Tabelle 2: Sukzessive Zugabe der Edukte und ihr Einfluss auf die Produktbildung.



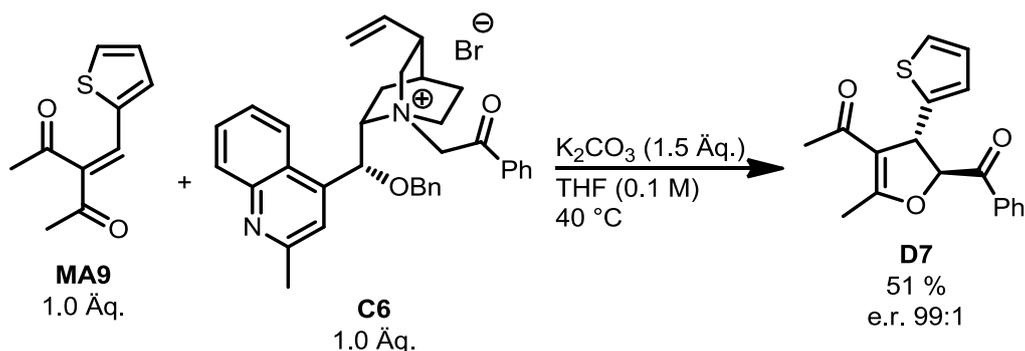
Eintrag	MA1-Zugabe (Portionen)	B1-Zugabe (Portionen)	K_2CO_3 -Zugabe (Portionen)	T (°C)	Ausbeute ^a (e.r.)
1 ^b	1 x	1 x	1 x	RT	18 % ^c (56:44)
2	1 x	1 x	1 x	40	22 % (n.b.) ^d
3	1 x	4 x	1 x	40	24 % (81:19)
4 ^e	1 x	4 x	1 x	40	28 % (76:24)
5	1 x	1 x	1 x	60	51 % (70:30)
6	1 x	4 x	1 x	60	78 % (81:19)
7	1 x	4 x	4 x	60	39 % (81:19)
8	4 x	4 x	4 x	60	62 % (84:16)

Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Quantifizierung des Produktes durch ¹H-NMR-Analyse. ^b Reaktion wurde mit Chinidin durchgeführt. ^c Ausbeute des isolierten Produktes. ^d n.b.: e.r. wurde nicht bestimmt. ^e THF/*t*BuOH/DMSO (1:3:0.2)

Die Reaktionsbedingungen konnten nicht auf andere Substrate übertragen werden, sodass die enantioselektive Synthese auf stöchiometrischen Bedingungen zurückgeführt wurde. Dies erfolgte vor dem Hintergrund, dass mit einer

stöchiometrischen Menge an Cinchona-Alkaloid kürzere Reaktionszeiten sowie höhere Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse angenommen wurden.

Im vorangegangenen Kapitel 7.1.3 wurde festgestellt, dass die thiophenhaltigen *Michael*-Akzeptoren mit Bromacetophenon und dessen Derivate höhere Ausbeuten lieferten als die aromatischen *Michael*-Systeme. Aus diesem Grund wurden für weitere Reaktionsoptimierungen auf die thiophenhaltigen Akzeptoren zurückgegriffen. In der Bachelorarbeit von *T. Friedrichs*^[35] wurde das thiophenhaltige Dihydrofuran **D7** unter Verwendung verschiedener Cinchona-Alkaloide synthetisiert und die Ergebnisse ausgiebig diskutiert. Dabei konnte das Produkt **D7** durch ein zuvor gebildetes Salz **C6** in einem stöchiometrischen Ansatz mit sehr hoher Enantioselektivität, e.r. 98:2, dargestellt werden. Eine Wiederholung dieser Reaktion konnte das oben genannte Ergebnis reproduzieren und wurde in Schema 95 dargestellt. Basierend auf diesem Ergebnis wurde das Cinchona-Salz **C6** bzw. das davon ausgehende Alkaloid **C1** für weitere Synthesen im Speziellen betrachtet.

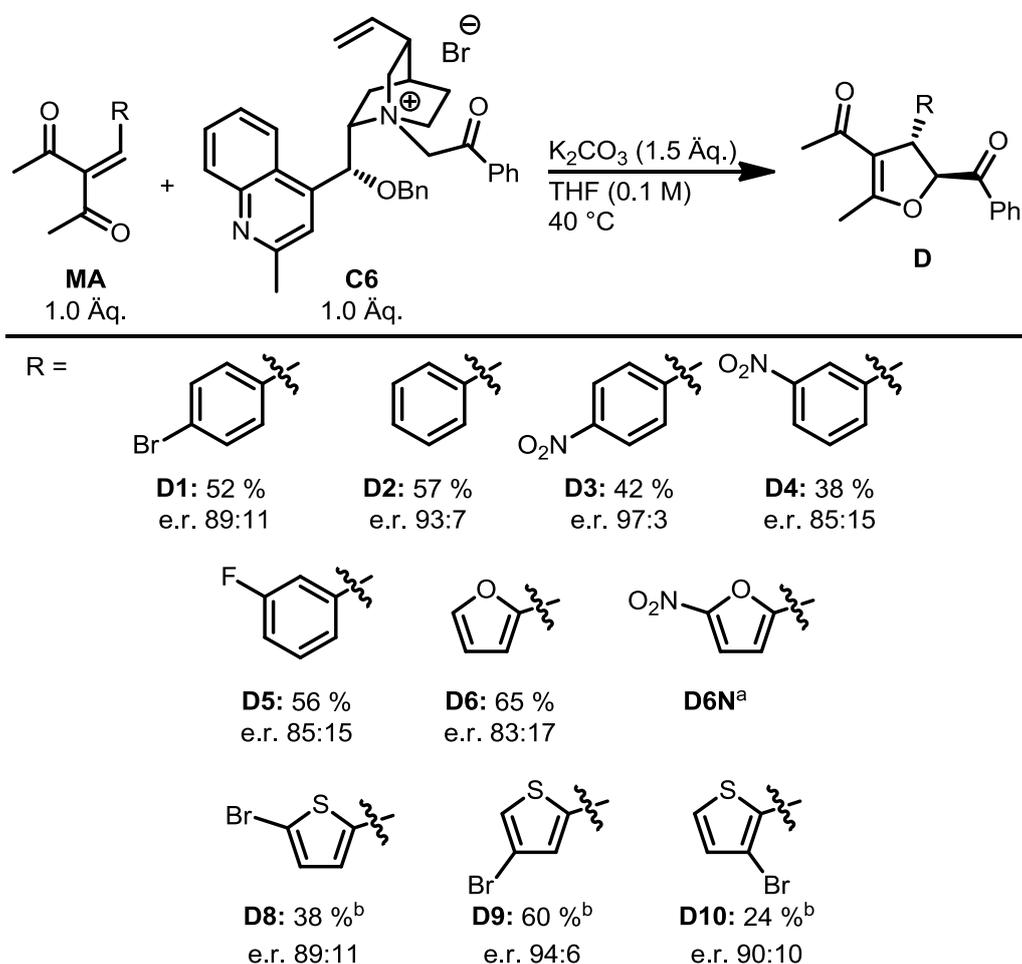


Schema 95: Reproduktion des Ergebnisses der Bachelorarbeit von *T. Friedrichs*.

Aufgrund der sehr hohen Enantioselektivität der in Schema 95 beschriebenen Reaktion wurde der Anwendungsbereich bezüglich unterschiedlicher *Michael*-Systeme überprüft. Die Ergebnisse sind in Schema 96 gezeigt. Sowohl aromatische als auch weitere heteroaromatische Akzeptoren konnten in der Reaktion mit dem Salz **C6** als einziges Diastereoisomer zu *trans*-konfigurierten 2,3-Dihydrofuranen umgesetzt werden. Die absolute Stereokonfiguration wurde anhand von verwandten, literaturbekannten Verbindungen^[130] vorläufig zugeordnet. Mit dem Akzeptor **MA1** konnte das Produkt **D1** in einer Ausbeute von 52 % und einem Enantiomerenverhältnis von e.r. 89:11 isoliert werden. Mit dem elektronenneutralen Akzeptor **MA6** wurde eine ähnliche Ausbeute von 57 % erhalten, die Enantioselektivität steigerte sich auf e.r. 93:7. Durch einen stark elektronegativen Substituenten in *para*-Position im *Michael*-System verringerte sich die Ausbeute, aber die Enantioselektivität nahm zu. Das Produkt **D3** wurde in 42 % und mit einem e.r. von 97:3 erhalten. Eine Verschiebung in die *meta*-Position der Nitrogruppe

bewirkte eine weitere Abnahme der Ausbeute auf 38 % und ergab einen e.r. von 85:15. Eine ähnliche Selektivität wurde mit einem Fluorsubstituenten in *meta*-Position erhalten. Die Ausbeute betrug 56 % und der e.r. 85:15. Das Produkt **D6** mit dem Furylsubstituenten wurde mit der höchsten Ausbeute von 65 % und einem e.r. von 83:17 isoliert. Der nitrosubstituierte Furyl-Akzeptor **MA8** wurde in dieser Reaktion nicht umgesetzt. Die thiophenhaltigen Produkte **D8-10** konnten in guten bis sehr guten Enantioselektivitäten, von e.r. 89:11 bis e.r. 94:6, und in moderaten Ausbeuten von 24 % – 60 % erhalten werden.

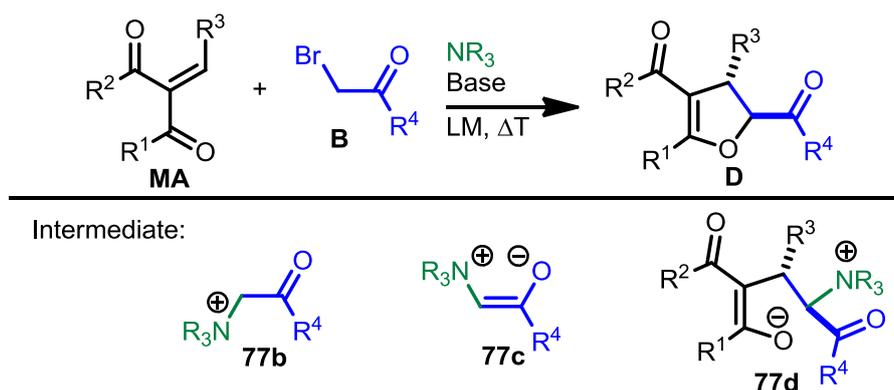
Diese Ergebnisse wurden vom Arbeitskreis *Worgull* publiziert.^[36]



Schema 96: Enantioselektive Darstellung der Dihydrofurane mit Salz C6. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Keine Produktbildung. ^b Die Reaktionen wurden bei 60 °C durchgeführt.

Um das freie Amin in der Reaktion einzusetzen, wurden sowohl die Temperaturabhängigkeit als auch der Einfluss der Basenäquivalente genauer betrachtet. Als Grundlage diente die Reaktion zwischen dem Akzeptor **MA9** und Bromacetophenon **B1**. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde das Amin in

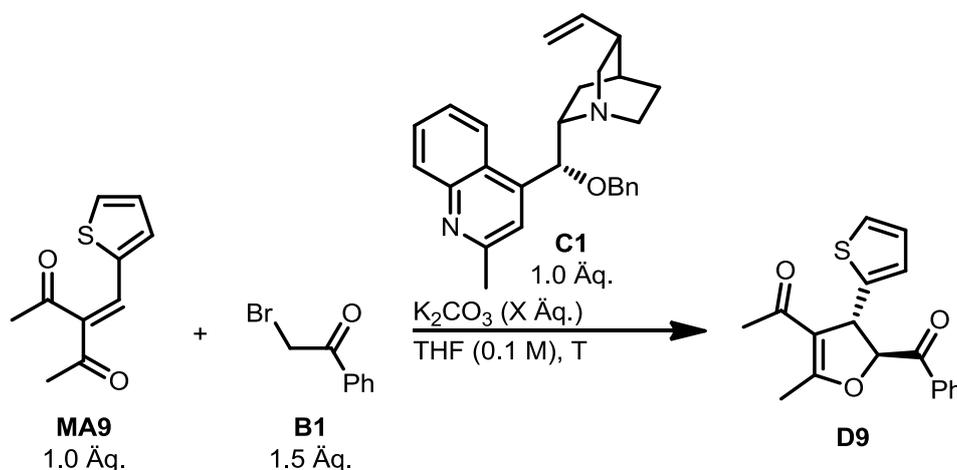
stöchiometrischen Mengen eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Stöchiometrie der Basenmenge zeigte einen kleineren Einfluss auf die Enantioselektivität als die Temperatur. Es ist ungewöhnlich, dass mit zunehmender Temperatur die Enantioselektivität gestiegen ist. Dies könnte darauf hinweisen, dass der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei höherer Temperatur begünstigt wird. Gleichzeitig wird die Löslichkeit der polaren Intermediate **77b-c** erhöht (Schema 97).



Schema 97: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Synthese von Dihydrofuranen und vorkommende Intermediate.

Aufgrund des Lösungsmittels THF wurde auf eine weitere Temperaturerhöhung verzichtet, da gezeigt werden konnte, dass in THF die Selektivität am höchsten war. Wird nur die Ausbeute betrachtet, wurde bei 40 °C die höchste Ausbeute erzielt, wobei bei 3.0 Basenäquivalenten die Ausbeute um 16 % höher lag als bei 1.5 Basenäquivalenten.

Tabelle 3: Temperaturabhängigkeit und Einfluss der Basenmenge auf die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss unter Verwendung des freienamins in stöchiometrischen Mengen.



Eintrag	K_2CO_3 (Äq.)	T (°C)	Ausbeute ^a (e.r.)
1	1.5	RT	17 % (82:18)
2	1.5	40	48 % (87:13)
3	1.5	60	37 % (98:2)
4	3.0	RT	43 % (72:28)
5	3.0	40	64 % (83:17)
6	3.0	60	34 % (98:2)

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.

Die Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit dem freien Amin **C1** wurde aufgrund der in der Tabelle 3 erreichten Erkenntnisse bei 60 °C und weiterhin mit 1.5 Basenäquivalenten durchgeführt. Wie in Kapitel 7.1.3 Tabelle 1 beschrieben worden ist, wurden die Dihydrofurane in Abhängigkeit der Donorkomponente in einer Tendenz erhalten. Dabei war zu beobachten, dass die Ausbeute mit zunehmenden, elektronenschiebenden Charakter der Substituenten in *para*-Position der Bromacetophenonderivate stieg. Diese Tendenz zeigte sich auch bei der enantioselektiven Synthese der Dihydrofurane (Tabelle 4). Während der Akzeptor **MA9** mit Donor **B3** zu 31 % Produkt **D20** führte, konnte mit Donor **B4** das Produkt **D21** mit 60 % isoliert werden. Die Enantioselektivität war bei beiden Produkten vergleichbar und ausgesprochen hoch (vgl. Eintrag 1 mit 2). Bezüglich des *Michael*-Systems **MA11** konnte zusätzlich eine weitere Tendenz beobachtet werden. Mit dem Anstieg der Ausbeute stieg auch gleichzeitig die Enantioselektivität von **D22** mit e.r. 88:12 zu **D24** auf e.r. 98:2 (vgl. Einträge 3 – 6). Diese Tendenz wurde unter Berücksichtigung von Ausnahmen in sich anschließenden Synthesen bestätigt. Der Akzeptor **MA10** ergab mit dem Donor **B3** eine Ausbeute von 25 % mit einem Enantiomerenüberschuss von e.r. 80:20. Mit dem Donor **B1** konnten 52 % Ausbeute mit einem e.r. von 90:10 und mit dem Donor **B4** eine Ausbeute von 49 % mit einem e.r. von 84:16 erhalten werden.

Während die Ausbeuten der Produkte **D8** und **D26** vergleichbar sind, passt die Tendenz der steigenden Enantioselektivität hier nicht, da die Enantioselektivität demnach bei **D26** höher liegen müsste als bei **D8** (vgl. Einträge 7 – 9). Ebenfalls fällt die Enantioselektivität von Produkt **D10** im Vergleich zu den Produkten **D27** und **D28** aus der Reihe, da **D10** mit einer Ausbeute von 31 % und einem e.r. von 74:26, die Produkte **D27** und **D28** jeweils mit 31 % und einem e.r. von 90:10 sowie mit 49 % und einem e.r. von 95:5 erhalten wurden (Einträge 10 – 12). Um der Tendenz der Enantioselektivität zu folgen, müsste das Enantiomerenverhältnis von **D10** zwischen den anderen beiden Werten liegen. Die beiden Trends konnten mit dem Akzeptor **MA1** beobachtet werden, wobei die Produkte **D14** mit 6 % Ausbeute und einem e.r. von 79:21, **D15** mit 22 % und einem e.r. von 87:13 und **D16** mit 82 % und einem e.r. von 87:13 isoliert wurden (Einträge 13 – 15). Unter Veränderungen der Reaktionsbedingungen konnte das aliphatische *Michael*-System **MA15** in der enantioselektiven Synthese des Dihydrofurans **D13** eingesetzt werden und wurde in einer Ausbeute von 18 % mit einem geringen Enantiomerenüberschuss erhalten (Eintrag 16).

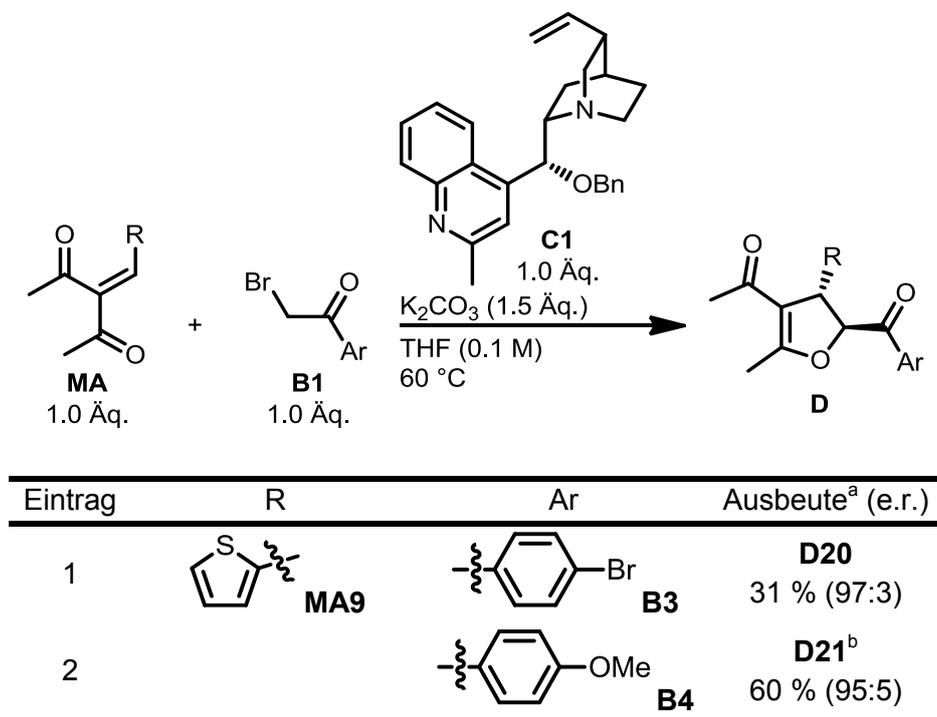
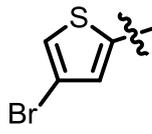
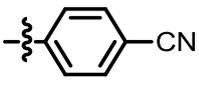
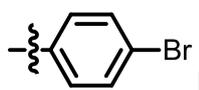
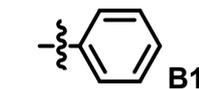
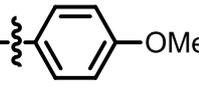
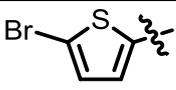
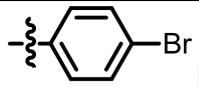
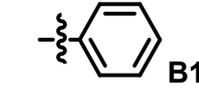
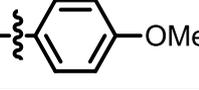
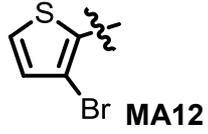
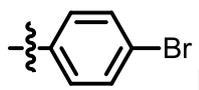
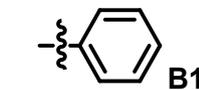
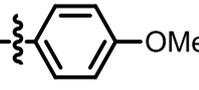
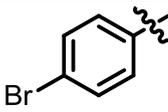
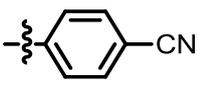
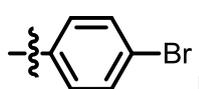
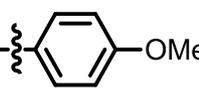
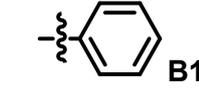
Tabelle 4: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit dem freien Amin **C1**.

Tabelle 4 Fortsetzung: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit dem freien Amin C1.

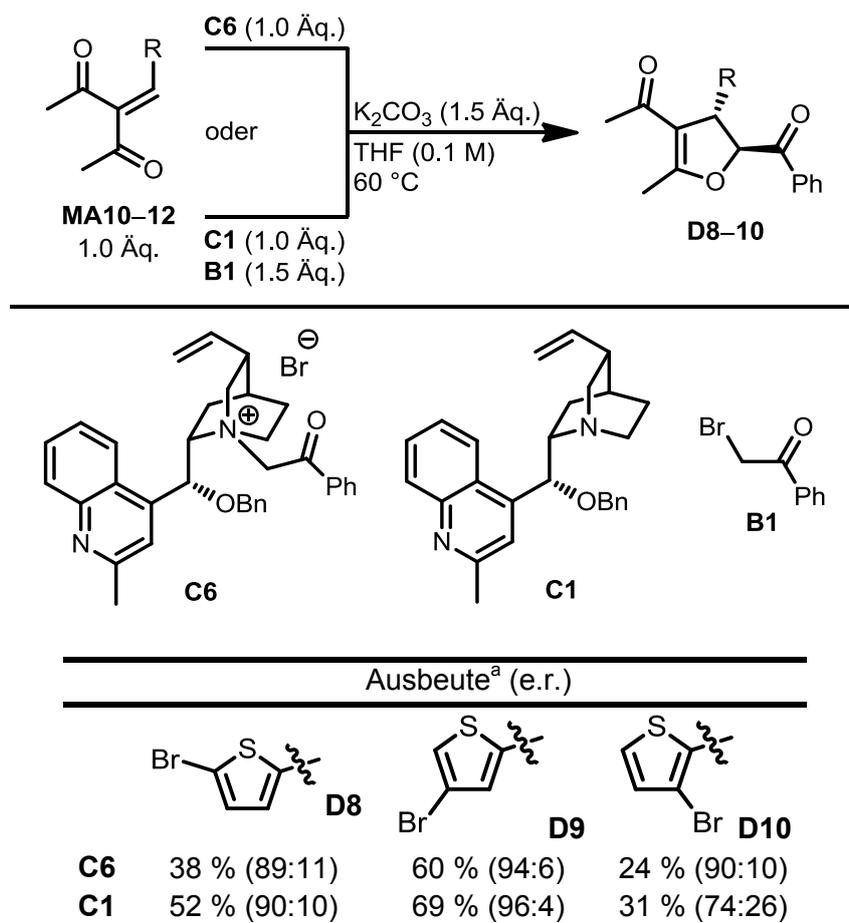
Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
3	 MA11	 B2	D22 14 % (88:12)
4		 B3	D23 49 % (90:10)
5		 B1	D9 69 % (96:4)
6		 B4	D24 69 % (98:2)
7	 MA10	 B3	D25 25 % (80:20)
8		 B1	D8 52 % (90:10)
9		 B4	D26 49 % (84:16)
10	 MA12	 B3	D27 31 % (90:10)
11		 B1	D10 31 % (74:26)
12		 B4	D28 49 % (95:5)
13	 MA1	 B2	D14 6 % (79:21)
14		 B3	D15 22 % (87:13)
15		 B4	D16 82 % (87:13)
16	 MA15	 B1	D13^c 18 % (54:46)

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute der isolierten Produkte. ^b Das Amin wurde mit 94 % reisoliert. ^c Die Reaktion wurde in DMSO mit 2.0 Äq. B1, 3.0 Äq. Base und bei RT durchgeführt.

Um einen direkten Vergleich der Ausbeuten und Enantioselektivitäten zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen unter Verwendung des Salzes **C6** und des freienamins **C1** übersichtlich darzustellen, wurden die Ergebnisse mit ausgewählten Akzeptoren in

Tabelle 5 untereinander verglichen. Dabei konnten die Produkte mit dem freien Amin in höheren Ausbeuten als mit dem Salz erhalten werden. Die Enantioselektivitäten der Produkte **D10** und **D11** konnten mit vergleichbaren Werten isoliert werden. Bei der Synthese von **D12** fiel die Enantioselektivität mit dem freien Amin im Vergleich zum Salz stark ab.

Tabelle 5: Vergleich der Ausbeute und Enantioselektivität zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen unter Verwendung des Salzes **C6 und des freienamins **C1** mit ausgewählten Akzeptoren.**



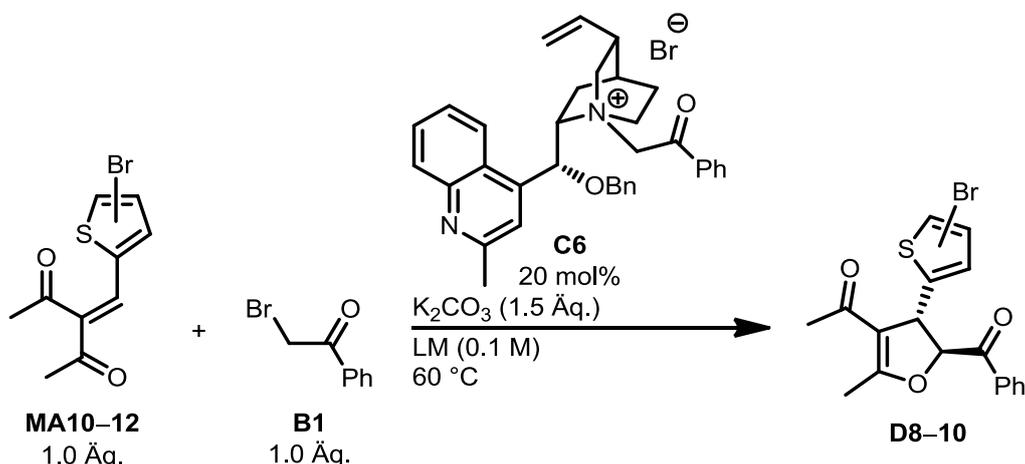
Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Isolierte Ausbeute.

Nachdem die stöchiometrische Synthese der Dihydrofurane mit dem Cinchona-Alkaloid **C1** erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurden basierend auf **C1** im Folgenden Bedingungen für die katalytische Synthese gesucht. Als Erstes wurden Versuche mit dem Salz **C6** in katalytischen Mengen durchgeführt, um einen Schritt im katalytischen Kreis zu sparen. Anschließend wurden weitere Versuche unter katalytischem Einsatz von Amin **C1** entworfen. Da in vorherigen Versuchen (Tabelle 2) festgestellt wurde, dass sich eine portionsweise Zugabe der Edukte begünstigend auf die Ausbeute und vor allem auf das Enantiomerenverhältnis auswirkt, wurde darauf aufgebaut.

Mit dem Salz **C6** in katalytischen Mengen wurden die in Tabelle 6 aufgelisteten Ergebnisse erzielt. Die ersten Versuche wurden so durchgeführt, dass das *Michael*-System, die erste äquivalente Portion Base und das Salz im Lösungsmittel vorgelegt wurden. Nach 24 Stunden wurde die erste äquivalente Portion an Bromacetophenon zugegeben. Nach weiteren 18 Stunden Reaktionszeit wurde die zweite Portion Base und nach weiteren 7 Stunden Reaktionszeit die zweite Portion Bromacetophenon addiert. Diese Vorgehensweise wurde bis zur letzten Zugabe in obiger Reihenfolge durchgeführt. Die Reaktion wurde einmal in THF/*t*BuOH 1:3 und ein weiteres Mal in THF angesetzt, woraus das Produkt **D8** mit 13 % Ausbeute und einem e.r. von 74:26 und mit 49 % und einem e.r. von 68:32 isoliert werden konnte. Die Ausbeute im reinen THF war um 36 % höher als im Lösungsmittelgemisch, wobei die Enantioselektivität etwas geringer war (Eintrag 1 und 2). Die Produkte **D9** und **D10** konnte mit derselben Methode in 26 % Ausbeute und einem e.r. von 73:27 bzw. in 20 % Ausbeute und einem e.r. von 62:38 erhalten werden (Eintrag 3 und 4). Der präparative Aufwand der portionsweisen Zugabe erwies sich als hinderlich für eine effiziente Versuchsdurchführung, sodass die weiteren Optimierungen mit einer Spritzenpumpe durchgeführt wurden und die Zugabe der Edukte kontinuierlich erfolgten. In Eintrag 5 und Eintrag 6 wurden 0.2 Äquivalente des Akzeptors, das Salz und die Base in 0.4 mL Lösungsmittel vorgelegt. Die weiteren Äquivalente des Akzeptors wurden zusammen mit dem Bromacetophenon in 1.0 mL Lösungsmittel gelöst und mit einer Zugabegeschwindigkeit von 0.05 mL/h zugetropft. Nach Beendigung der kontinuierlichen Zugabe wurde kein vollständiger Umsatz des Akzeptors festgestellt, sodass weitere 0.3 Äquivalente des Bromacetophenons in 0.9 mL Lösungsmittel gelöst und mit der Spritzenpumpe zugegeben wurden. Aus diesem Grund wurden die folgenden Reaktionen mit 1.5 Äquivalenten Bromacetophenon **B1** durchgeführt. Durch diese Vorgehensweise konnte die Ausbeute im Lösungsmittelgemisch auf 66 % und im reinen THF auf 70 % gesteigert werden. Im Vergleich zu den portionsweisen Zugaben wurde ein geringer Verlust der Enantioselektivität festgestellt. Es wurde vermutet, dass die Zutropfgeschwindigkeit zu schnell eingestellt war, sodass ein weiterer Versuch mit geringerer Zugabegeschwindigkeit durchgeführt wurde. Um eventuelle Nebenreaktionen sowohl zwischen dem *Michael*-Akzeptor und Bromacetophenon in der Spritze auszuschließen als auch die Reaktionsgeschwindigkeit mangels Akzeptors in dem Reaktionsgemisch zu beeinträchtigen, wurde im folgenden Versuch (Eintrag 7) der Akzeptor vollständig im Reaktionsgemisch vorgelegt und nur Bromacetophenon mit einer langsameren Zugabegeschwindigkeit von 0.04 mL/h zugetropft. Durch diese Überlegung konnte das Produkt **D10** in 65 % und mit einem e.r. von 76:24 isoliert werden. Damit lag die Ausbeute im oberen Bereich der durchgeführten Synthesen

dieser Versuchsreihe. Die Enantioselektivität erreichte dadurch den höchsten Wert. Mit dem Akzeptor **MA11** konnte bestätigt werden, dass durch diese Methode die Ausbeute und die Enantioselektivität gesteigert werden. Das Produkt **D9** konnte dadurch in 69 % Ausbeute und einem e.r. von 82:18 erhalten werden (Eintrag 8).

Tabelle 6: Optimierungsversuche zur katalytischen Darstellung von Dihydrofuranen.



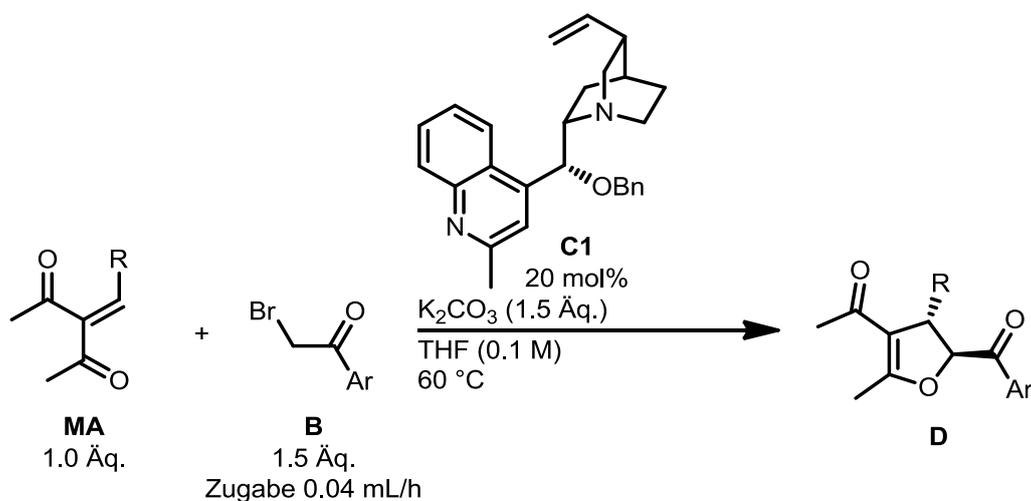
Eintrag	MA Portionen	B1 Portionen	K_2CO_3 Portionen	LM (mL) ^a	Ausbeute ^b (e.r.)
1	MA10 1 x	4 x	5 x	THF/tBuOH 1:3 (0.6)	D8 , 13 % (74:26)
2	MA10 1 x	4 x	5 x	THF (0.6)	D8 , 49 % (68:32)
3	MA11 1 x	4 x	5 x	THF (0.6)	D9 , 26 % (73:27)
4	MA12 1 x	4 x	5 x	THF (0.6)	D10 , 20 % (62:38)
5	MA10 0.2 Äq. ^c 0.8 Äq. ^d	1 x 0.05 mL/h ^e	1 x	THF/tBuOH 1:3 (1.9)	D8 , 66 % (68:32)
6	MA10 0.2 Äq. ^c 0.8 Äq. ^d	1 x 0.05 mL/h ^{d,e}	1 x	THF (2.3)	D8 , 70 % (59:41)
7	MA10 1 x	1 x 0.04 mL/h ^{d,e}	1 x	THF (1.4)	D8 , 65 % (76:24)
8	MA11 1 x	1 x 0.04 mL/h ^{d,e}	1 x	THF (1.4)	D9 , 69 % (82:18)

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Gesamtvolumen der Reaktion nach vollständiger Zugabe. ^b Ausbeute der isolierten Produkte. ^c Äquivalente des Akzeptors wurden im Reaktionsgefäß vorgelegt. ^d Äquivalente des Akzeptors wurden zusammen mit dem Bromacetophenon im LM gelöst und mit der Spritzenpumpe zugegeben. ^e Zugabegeschwindigkeit der Spritzenpumpe. ^d 1.5 Äquivalente von Bromacetophenon.

Anhand der in Tabelle 6 aufgeführten Ergebnisse erfolgten Reaktionen, in denen das freie Amin **C1** in katalytischen Mengen eingesetzt wurde. Hierbei wurde die Methode

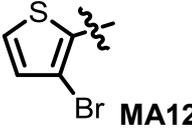
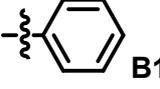
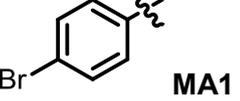
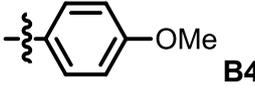
der zuletzt aufgeführten Bedingungen aus vorheriger Tabelle (Tabelle 6, Eintrag 7) unter Einsatz der Spritzenpumpe angewendet und verschiedene *Michael*-Systeme mit unterschiedlichen Donoren umgesetzt. Auch bei der katalytischen Synthese der Dihydrofurane wurde die Tendenz der erhöhten Enantioselektivität mit zunehmendem, elektronenschiebendem Charakter deutlich. Die Ausbeuten und die Enantioselektivitäten der stöchiometrischen Synthese konnten bei der katalytischen Führung der Reaktion nicht erreicht werden. Mit dem *Michael*-System **MA9** wurden Ausbeuten im Bereich von 23 – 31 % erhalten. Die Enantiomerenverhältnisse der Produkte **D20** und **D7** lagen bei einem e.r. von 57:43, das des Produktes **D21** bei einem e.r. von 84:16 (Einträge 1 – 3). Die Ausbeuten und Enantioselektivitäten mit dem bromsubstituierten Akzeptor **MA10** lagen etwas höher im Bereich von 32 – 51 % Ausbeute und Enantiomerenverhältnissen von e.r. 61:39 bis e.r. 85:15 (Einträge 4 – 6). Mit dem Akzeptor **MA11** konnte eine Steigerung der Ausbeuten sowie der Enantiomerenverhältnisse beobachtet werden. Die Ausbeuten betragen zwischen 38 – 52 % und die Enantioselektivitäten lagen in einem Bereich von e.r. 59:41 – 89:11 (Einträge 7 – 9). Das Produkt **D10** konnte mit 39 % Ausbeute isoliert werden, wobei hier das Enantiomerenverhältnis einem racemischen Gemisch näherkommt (Eintrag 10). Die Reaktion des Akzeptors **MA1** mit dem Donor **B4** ergab das Produkt **D16** in 24 % Ausbeute und mit einem e.r. von 72:28 (Eintrag 11). Weitere Optimierungsversuche zur Erhöhung der Ausbeute und des Enantiomerenverhältnisses schlugen fehl. Dennoch konnten die Dihydrofurane katalytisch, enantioselektiv synthetisiert werden.

Tabelle 7: Katalytische Darstellung von Dihydrofuranen unter Verwendung katalytischer Mengen des Cinchona-Alkaloids C1.



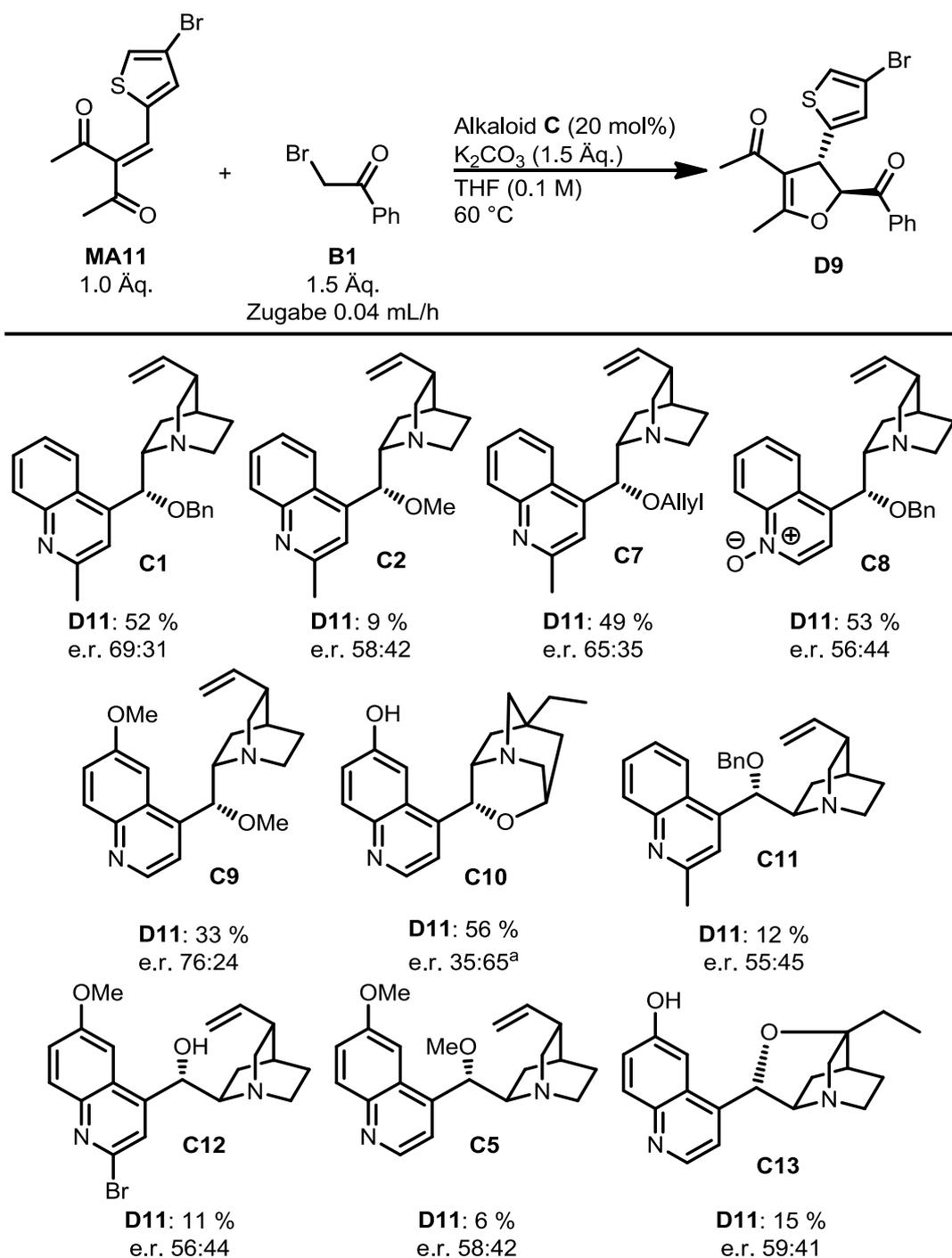
Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
1	MA9	B3	D20 28 % (57:43)
2		B1	D7 31 % (57:43)
3		B4	D21 23 % (84:16)
4	MA10	B3	D25 32 % (61:39)
5		B1	D8 51 % (63:37)
6		B4	D26 39 % (85:15)
7	MA11	B3	D23 42 % (59:41)
8		B1	D9 52 % (69:31)
9		B4	D24 38 % (89:11)

Tabelle 7 Fortsetzung: Katalytische Darstellung von Dihydrofuranen unter Verwendung katalytischer Mengen des Cinchona-Alkaloids **C1**.

Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
10	 MA12	 B1	D10 39 % (51:49)
11	 MA1	 B4	D16 24 % (72:28)

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.

Um weitere Substituenteneinflüsse von verschiedenen modifizierten Cinchona-Alkaloiden in der enantioselektiven, katalytische Synthese von 2,3-Dihydrofuranen zu untersuchen, wurde eine Reihe von modifizierten Alkaloiden getestet. Dafür wurden das *Michael*-System **MA11** und der Donor **B1** mit verschiedenen Alkaloiden eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Schema 98 dargestellt. Zur besseren Übersicht wurde der zuvor verwendete Katalysator **C1** mitaufgelistet und vergleichend betrachtet. Zunächst wurde der Einfluss von verschiedenen großen Schutzgruppen der Hydroxygruppe betrachtet. Mit dem methylierten Alkaloid **C2** konnte das Produkt mit einer sehr geringen Ausbeute und einem kleineren Enantiomerenverhältnis isoliert werden. Mit der Allylschutzgruppe **C7** konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Es wurde 49 % Ausbeute und ein Enantiomerenverhältnis von e.r. 65:35 erhalten, womit nur geringfügige Verluste in Ausbeute und Enantioselektivität zu verzeichnen waren. Eine gleich hohe Ausbeute wurde mit dem benzylierten Cinchonidin-*N'*-oxid **C8** erreicht, wobei keine Selektivität vorhanden war. Eine höhere Enantioselektivität von e.r. 76:24 konnte durch das methylierte Chinin **C9** erhalten werden, jedoch war die Ausbeute wesentlich geringer als mit dem Katalysator **C1**. Mit dem α -Isocuprein (**C10**) wurde die beste Ausbeute von 56 % und das Produkt in ähnlicher Enantioselektivität mit einem e.r. von 35:65 erhalten. Der Wechsel der Enantioselektivität in diesem Fall ist auf die freie Hydroxygruppe des Chinolinringes zurückzuführen.



Schema 98: Katalytische, enantioselektive Synthese von Dihydrofuran D9 mit verschiedenen Cinchona-Alkaloiden. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Es wurde das andere Enantiomer erhalten.

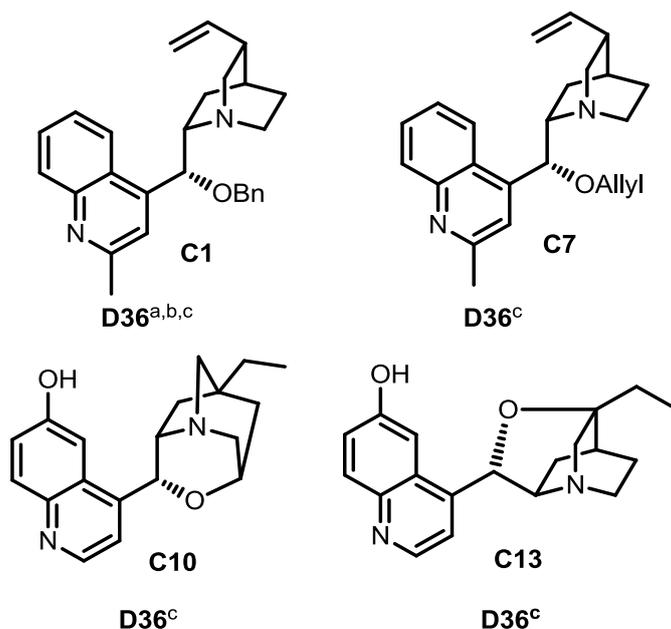
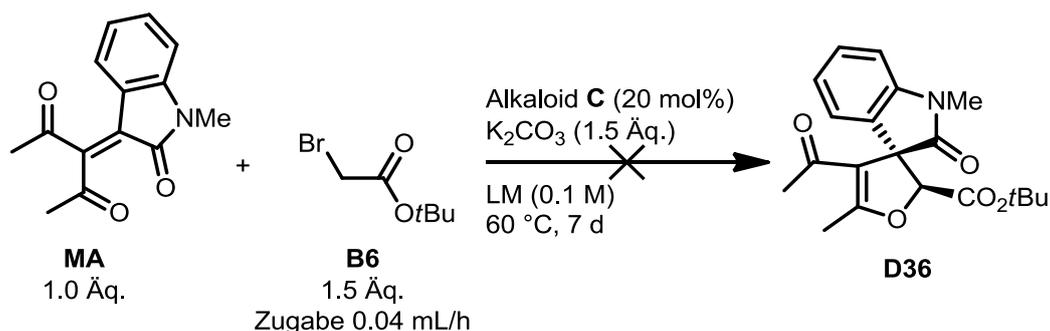
Unter Verwendung des Katalysators **C11** konnte das Produkt mit geringer Ausbeute und einer Selektivität von e.r. 55:45 isoliert werden. Es waren also Verluste sowohl in der Ausbeute als auch in der Enantioselektivität zu beobachten. Das in 2'-Position bromierte Chinidin **C12** ergab eine Ausbeute von 11 % und eine geringe Enantioselektivität. Die Methylierung der Hydroxygruppe des Chinidins resultierte in keinen positiven Effekten bezüglich Ausbeute oder Selektivität. Mit dem Alkaloid **C13**

konnten keine vergleichbaren Ergebnisse erzielt werden. Die Ausbeute betrug 15 % und das Enantiomerenverhältnis e.r. 59:41. Durch diese Resultate wurden die Arbeiten mit dem Katalysator **C1** bestätigt, der sich in der enantioselektiven Synthese von **D9** in Ausbeute und Selektivität durchgesetzt hatte.

7.1.4.2 Enantioselektive Synthese der 2,3-Dihydrofurane mit Bromessigsäure-*tert*-butylester als Donorkomponente

Mit diesem Wissen wurden die enantioselektiven, katalytischen Synthesen der 2,3-Dihydrofurane basierend auf dem Donor **B6** aufgebaut. Die Reaktionen wurden unter kontinuierlicher Zugabe des Donors mittels Spritzenpumpe durchgeführt. Da das *N*-Methylisatin-*Michael*-System **MA16** in der racemischen Synthese mit dem Donor **B6** eine nahezu quantitative Ausbeute ergeben hatte, wurde zunächst mit diesem System gearbeitet (Schema 99).

Mit dem Katalysator **C1** konnte weder in dem Lösungsmittelgemisch THF/*t*BuOH noch in den Lösungsmitteln THF und MeCN Umsätze zum Produkt beobachtet werden. Auch ein Wechsel zum Alkaloid **C7**, welches im vorherigen Screening zu hoher Ausbeute und guten Enantioselektivitäten führte, resultierte in keiner Produktbildung. Mit dem α -Isocuprein (**C10**), welches durch die Hydroxygruppe in der vorherigen Reaktion eine andere Selektivität erzielte (Schema 98), konnte keine Produktbildung festgestellt werden. Das Produkt **D36** konnte auch nicht mit dem β -Isocupreidin (**C13**) gebildet werden. Es wurden weitere Versuche durchgeführt, bei denen die Stöchiometrie des Donors, die Basen sowie das Lösungsmittel variiert wurden. Keiner der genannten Ansätze führte zum Erfolg.



Schema 99: Versuche zur enantioselektiven Darstellung von D36. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Reaktion erfolgte in THF/*t*BuOH 1:3. ^b Reaktion erfolgte in THF. ^c Reaktion erfolgte in MeCN.

Aus diesem Grund wurde mit anderen Akzeptoren weitergearbeitet. Unter der Annahme, dass der pK_s -Wert des Bromessigsäure-*tert*-butylester (**B6**) und somit auch der pK_s -Wert des entsprechenden Ammoniumsalzes höher liegen als die pK_s -Werte der Acetophenonkomponenten und der damit angenommenen langsameren Reaktionsgeschwindigkeit, wurde die Zugabegeschwindigkeit der Spritzenpumpe auf 0.02 mL/h halbiert. Es wurde mit verschiedenen Alkaloiden gearbeitet, um auch hierbei einen Eindruck von der jeweiligen Stereoinduktion zu erhalten. Zunächst wurden mehrere *Michael*-Systeme mit dem Donor **B6** und dem Katalysator 2'-Methyl- α -isocinchonidin (**C14**) umgesetzt (Tabelle 8). Mit dem Akzeptor **MA11** wurden zwei Reaktionen mit verschiedenen Zutropfgeschwindigkeiten des Donors durchgeführt. Bei einer Zugabegeschwindigkeit von 0.04 mL/h konnte eine Ausbeute von 4 % mit einer Selektivität auf Seiten des *cis*-Produktes von e.r. 85:15 erhalten. Eine langsamere Zutropfgeschwindigkeit von 0.02 mL/h bewirkte eine Ausbeuteerhöhung auf 54 %. Dabei wurden das *trans*-Produkt **D33** mit 30 % Ausbeute und einem e.r. von 63:37

sowie das *cis*-Produkt **D33** mit 24 % Ausbeute und einem e.r. von 89:11 isoliert (Einträge 1 und 2). Die beiden Diastereoisomere ließen sich via Säulenchromatographie voneinander trennen. Dabei erfolgte die Zuordnung der *trans*- bzw. *cis*-Produkte **D33** mittels $^1\text{H-NMR}$ -Analysen anhand der Methinprotonen C-4 und C-5 nach Yang *et al.*^[153] Sie ordneten die Kopplungskonstante von $J = 4.8$ Hz dem *trans*- und die Kopplungskonstante $J = 9.9$ Hz dem *cis*-Produkt zu (Abbildung 14).

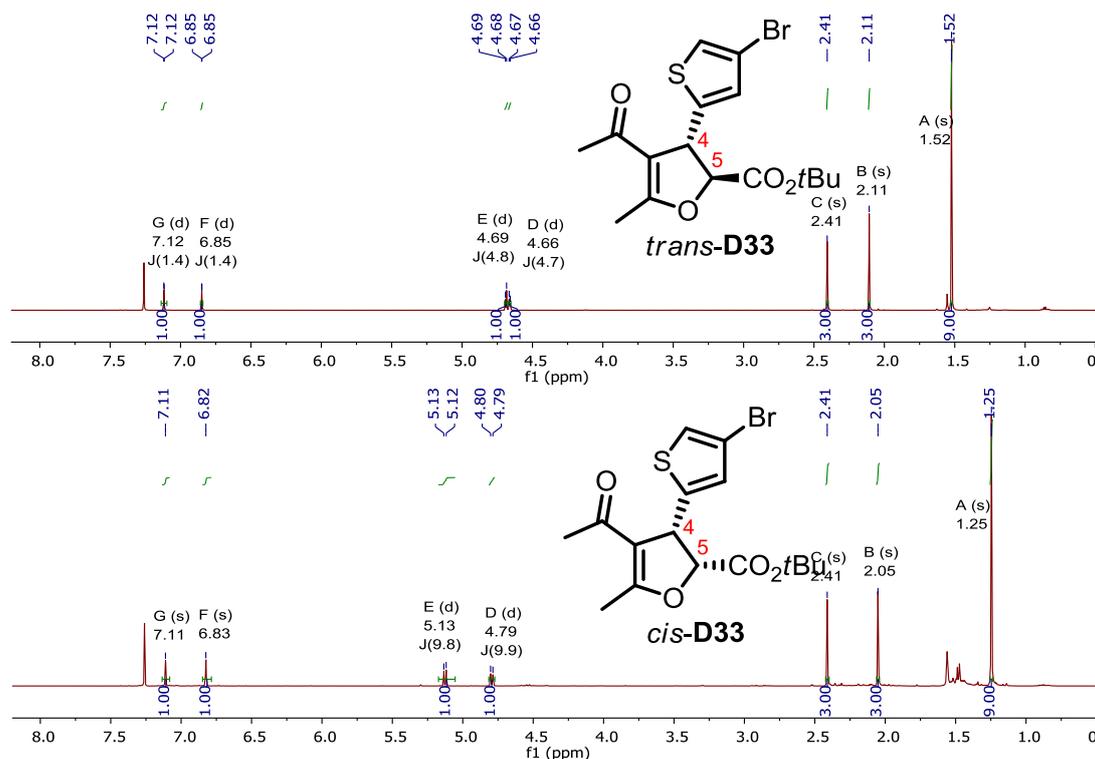
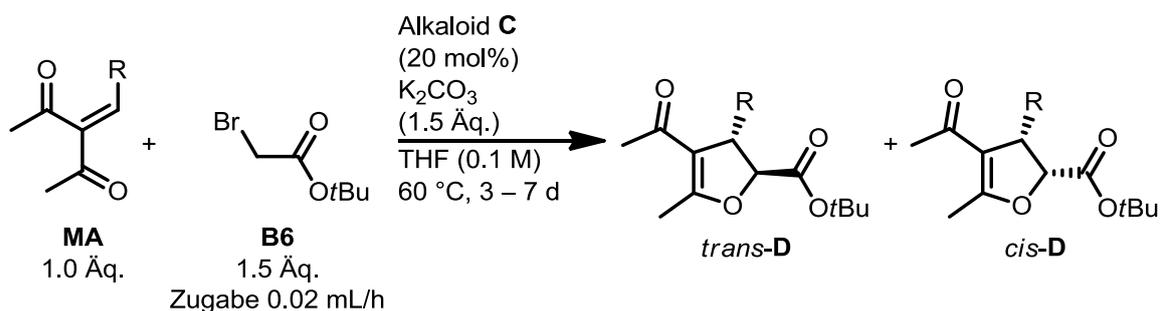


Abbildung 14: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Produkte **D33**.

Das *Michael*-System **MA9** konnte als *cis*-Produkt mit einer Ausbeute von 20 % und einem e.r. von 76:24 erhalten werden. Mit dem Akzeptor **MA10** konnten ähnliche Selektivitäten wie mit **MA11** erzielt werden. Das Produkt **D32** konnte in einer Gesamtausbeute von 40 % erhalten werden, wobei das *trans*-Produkt in 28 % und einem e.r. von 69:31 sowie das *cis*-Produkt in 12 % und einem e.r. von 87:13 gewonnen werden konnten (Eintrag 4). Mit dem Akzeptor **MA12** wurde das *cis*-Produkt **D34** in 16 % Ausbeute in einem Enantiomerenverhältnis von e.r. 72:28 erhalten (Eintrag 5). Ein Wechsel auf aromatische *Michael*-Systeme bewirkte bei den einzelnen Produkten im Vergleich zu den thiophenhaltigen Akzeptoren eine Verringerung der Enantiomerenverhältnisse. Somit konnte das Produkt **D29** in 50 % Gesamtausbeute mit einem e.r. von 52:48 beim *trans*-Produkt und einem e.r. von 69:31 beim *cis*-Produkt isoliert werden (Eintrag 6). Mit dem Akzeptor **MA6** konnte im Vergleich zum Akzeptor **MA1** eine höhere Ausbeute von 58 % und etwas höhere Enantioselektivitäten erzielt werden (Eintrag 7).

Tabelle 8: Enantioselektive, katalytische Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit verschiedenen Akzeptoren und Donor B6.



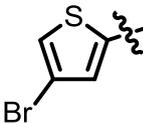
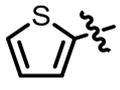
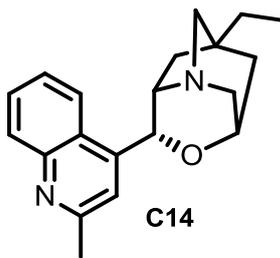
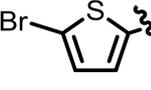
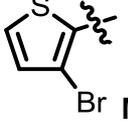
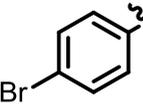
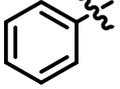
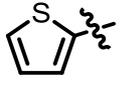
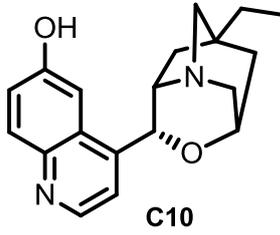
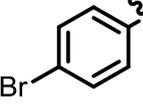
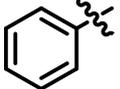
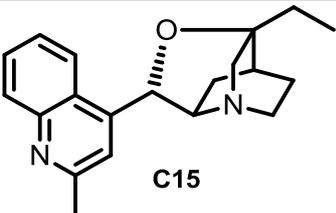
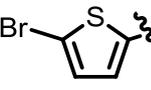
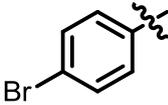
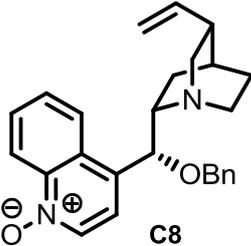
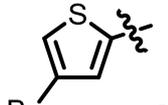
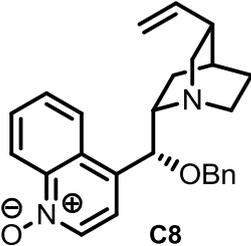
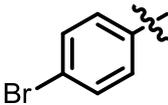
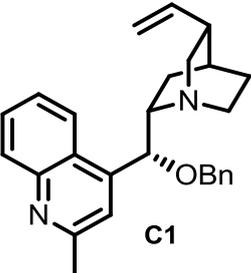
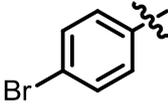
Eintrag	Alkaloid	R	Ausbeute ^a (e.r.)
1			D33 , 4 % ^b <i>cis</i> 4 % (85:15)
2		 MA11	D33 , 54 % ^c <i>trans</i> 30 % (63:37) <i>cis</i> 24 % (89:11)
3		 MA9	D31 , 20 % <i>cis</i> 20 % (76:24)
4	 C14	 MA10	D32 , 40 % <i>trans</i> 28 % (69:31) <i>cis</i> 12 % (87:13)
5		 MA12	D34 , 16 % <i>cis</i> 16 % (72:28)
6		 MA1	D29 , 50 % <i>trans</i> 21 % (52:48) <i>cis</i> 29 % (69:31)
7		 MA6	D30 , 58 % ^d <i>trans</i> 32 % (57:43) <i>cis</i> 29 % (78:22)
8		 MA9	D31 , 24 % <i>cis</i> 24 % (81:19)
9	 C10	 MA1	D29 , 44 % <i>trans</i> 15 % (68:32) <i>cis</i> 29 % (82:18)
10		 MA6	D30 , 38 % <i>trans</i> 21 % (72:28) <i>cis</i> 17 % (81:19)
11	 C15	 MA10	D32 , 83 % <i>trans</i> 48 % (82:18) ^e <i>cis</i> 35 % (87:13) ^e

Tabelle 8 Fortsetzung: Enantioselektive, katalytische Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit verschiedenen Akzeptoren und Donor B6.

Eintrag	Alkaloid	R	Ausbeute ^a (e.r.)
12		 MA1	D29 , 68 % <i>trans</i> 30 % (78:22) ^e <i>cis</i> 38 % (84:16) ^e
13	 C8	 MA11	D33 , 34 % <i>trans</i> 16 % (99:1) <i>cis</i> 24 % (99:1)
14	 C8	 MA1	D29 , 42 % ^f <i>trans</i> 13 % (99:1) <i>cis</i> 29 % (98:2)
15	 C1	 MA1	D29 , 73 % <i>trans</i> 45 % (97:3) <i>cis</i> 28 % (98:2)

Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Gesamtausbeute der isolierten Produkte. ^b Donor B6 wurde mit 0.04 mL/h zugegeben. ^c Reaktion wurde bei 40 °C durchgeführt. ^d Reaktion wurde mit Cs₂CO₃ durchgeführt. ^e Es wurde das andere Enantiomer erhalten. ^f Reaktion wurde mit 2.0 Äq. Bromacetophenon durchgeführt.

Das Alkaloid α -Isocuprein (**C10**) konnte bei den Reaktionen der *Michael*-Systeme **MA9**, **MA1** und **MA6** vergleichbare Ausbeuten wie der vorherige Katalysator erzielen, bewirkte jedoch eine Steigerung der Selektivität aller erhaltenen Produkte (Einträge 8 – 10). Mit dem Alkaloid 2'-Methyl- β -isocinchonin (**C13**) konnten die enantiomeren Produkte erhalten werden. Dabei wurden im Vergleich deutlich höhere Ausbeuten und Enantioselektivitäten erzielt. So wurde das Produkt **D32** in einer Gesamtausbeute von 83 % isoliert, wobei das *trans*-Produkt mit 48 % und einem e.r. von 82:18 sowie das *cis*-Produkt mit 35 % und einem e.r. von 87:13 erhalten wurden. Das Produkt **D29** konnte in einer Gesamtausbeute von 68 % gewonnen werden. Dabei wurden das *trans*-Produkt in 30 % Ausbeute und einem e.r. von 78:22 sowie das *cis*-Produkt in 38 % Ausbeute und einem e.r. von 84:16 isoliert (Einträge 11 und 12). Während der Katalysator O-Benzylcinchonidin-*N'*-oxid (**C8**) in der Reaktion von Akzeptor **MA11** mit Bromacetophenon **B1** kaum selektiv war, konnte er mit dem Umsatz von Bromessigsäure-*tert*-butylester **B6** hervorragende Selektivitäten erzielen. Das Produkt **D33** wurde mit einer Gesamtausbeute von 34 % isoliert, wobei das *trans*-Produkt in 16 % mit einem e.r. von 99:1 sowie das *cis*-Produkt in 24 % und einem e.r. von 99:1 erhalten wurden. Mit dem aromatischen Akzeptor **MA1** konnte das

Produkt **D29** in einer Gesamtausbeute von 42 % erfasst werden, das *trans*-Produkt wurde in 13 % Ausbeute mit einem e.r. von 99:1 und das *cis*-Produkt mit einem e.r. von 98:2 isoliert (Einträge 13 und 14). Unter Verwendung des Katalysators **C1** konnte die Ausbeute des Produktes **D29** auf 73 % gesteigert werden, wobei die gleichen Enantioselektivitäten erzielt werden konnten. Das *trans*-Produkt wurde mit 45 % Ausbeute und einem e.r. von 97:3 (Abbildung 15) und das *cis*-Produkt mit 28 % Ausbeute und einem e.r. von 98:2 isoliert (Eintrag 15).

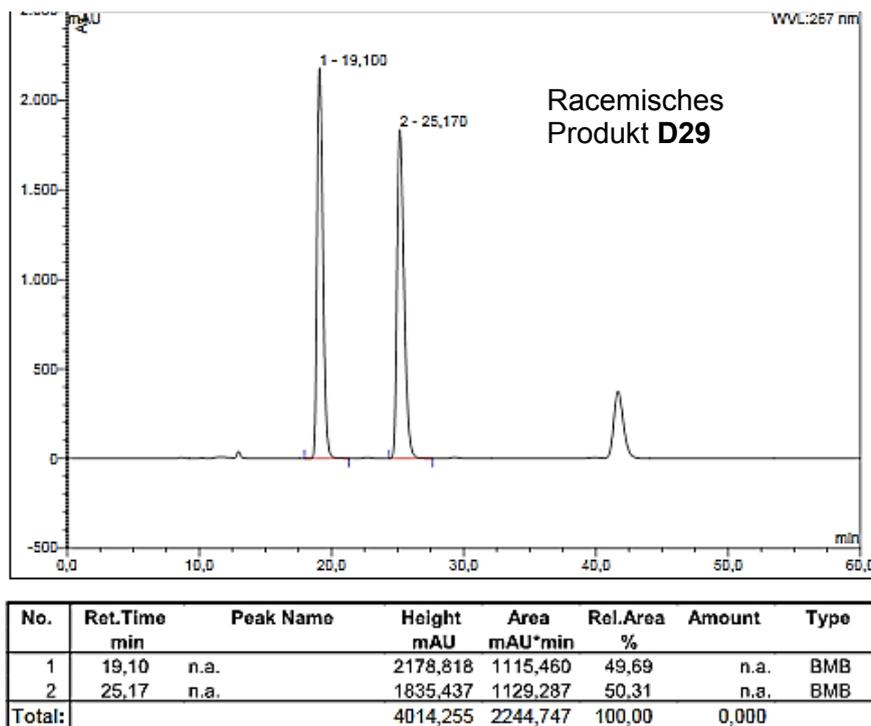


Abbildung 15: HPLC-Chromatogramme des racemischen und enantioselektiven D29. Im unteren Bild ist beispielhaft das Chromatogramm des *trans*-Produktes gezeigt (Tabelle 8, Eintrag 15).

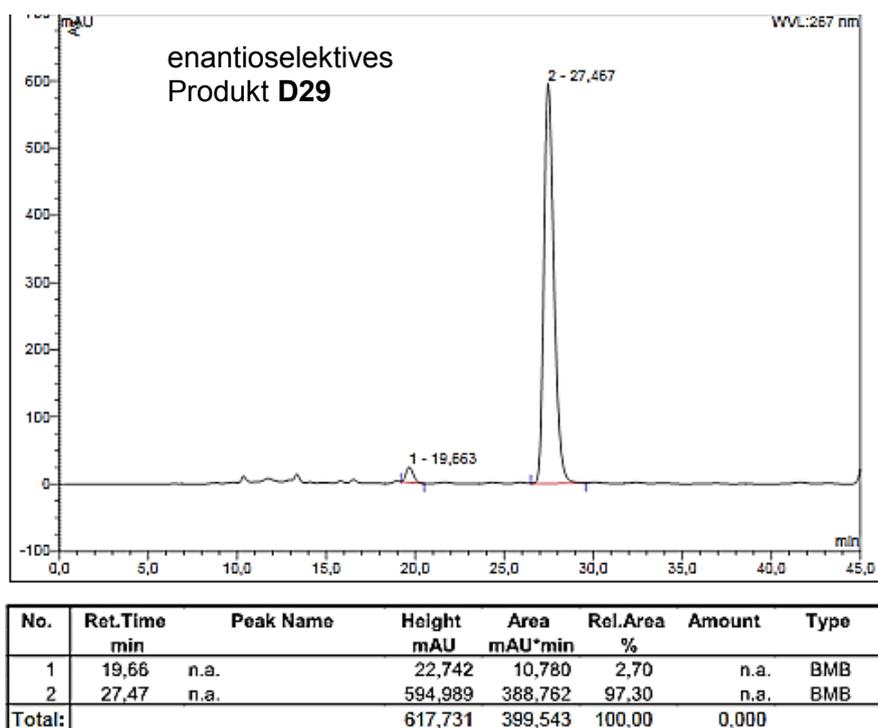
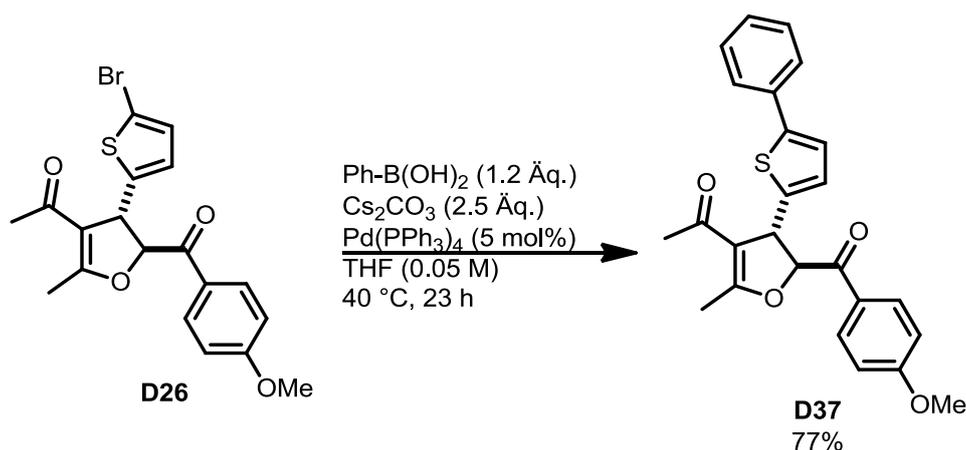


Abbildung 15 Fortsetzung: HPLC-Chromatogramme des racemischen und enantioselectiven D29.
Im unteren Bild ist beispielhaft das Chromatogramm des *trans*-Produktes gezeigt (Tabelle 8, Eintrag 15).

Schlussendlich konnte gezeigt werden, dass eine katalytische, enantioselective Synthese der 2,3-Dihydrofurane basierend auf dem Donor **B6** mittels Cinchona-Alkaloide zugänglich gemacht werden konnte. Mit dem Katalysator **C1** konnten hervorragende Selektivitäten und eine hohe Ausbeute erzielt werden. Es wurden keine hohen Diastereoselektivitäten erreicht, wobei in den meisten Reaktionen die Enantioselectivität der *cis*-Produkte höher lag als die der *trans*-Produkte.

7.1.5 Transformation eines 2,3-Dihydrofurans mittels Suzuki-Kupplung

Dihydrofurane dienen nicht nur als Zielmolekül einer Synthese, sondern können auch als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen verwendet werden, wie in Kapitel 5.2 eingängig beschrieben wurde. Als Beispiel wurde die Suzuki-Kupplung durchgeführt.^[36] Dabei wurde das Dihydrofuran **D26** mit Phenylboronsäure umgesetzt. Die Reaktion verlief ohne Epimerisierung mit einer Ausbeute von 77 %.



Schema 100: Suzuki-Kupplung des Dihydrofurans D26 mit Phenylboronsäure.

Weitere Transformationen, wie die Reduktion der Dihydrofurandoppelbindung mit Palladium auf Kohle auf klassischem Weg, sowie die Verwendung eines H-Cubes als auch Oxidationsversuche mit *m*-CPBA schlugen fehl und werden hier nicht weiter diskutiert.

7.1.6 Ergebnisse ausgewählter 2,3-Dihydrofurane auf biologische Aktivität

Wie im Kapitel 5.2 beschrieben wurde, können 2,3-Dihydrofurane biologische Aktivitäten aufweisen. Hierzu wurden racemische Dihydrofurane (Tabelle 9) an das Max-Planck-Institut der Molekularen Physiologie, Compound Management and Screening Center, in Dortmund geschickt und unter Aufsicht von Frau S. Sievers getestet. Dabei wurden zwei Assays hinsichtlich Autophagie und Hedgehog-Signalweg untersucht.

Mit dem Hedgehog-Signalweg können Zellen über einen Signaltransduktionsweg auf äußere Signale reagieren. Der Signalweg trat in der Evolutionsgeschichte sehr früh auf und beeinflusst die Embryonalentwicklung, in der das Signalprotein Hedgehog als Ligand eine wichtige Funktion beiträgt.^[335] Durch eine Fehlfunktion des Signalweges treten Fehlbildungen in der Embryonalentwicklung auf. Bei Erwachsenen kann dies Krebs verursachen.^[336] Dabei basiert der Hedgehog-Signalweg auf Proteolyse und wird dadurch aktiviert, dass das Hedgehog-Protein an den Membranrezeptor Patched bindet. Durch den geglätteten Signalwandler, ein membranständiges Protein, wird ein Signal ins Zellinnere geleitet, wodurch der Abbau des regulatorischen Proteins Ci verhindert wird. Dadurch kann das Protein Ci in den Zellkern diffundieren und die Genexpression regulieren.^[337]

Für das Assay des Hedgehog-Signalweges wurden embryonale Mesodermfibroblasten C3H10T1/2 der Zellen einer Maus verwendet. Diese multipotenten mesenchymalen

Vorläuferzellen differenzieren sich bei der Behandlung mit dem geglätteten Signalwandler (SMO)-Agonisten Purmorphamin in Osteoblasten.^[338] Bei der Differenzierung werden osteoblastenspezifische Gene, wie die alkalische Phosphatase (ALK), die eine wesentliche Rolle bei der Knochenbildung spielt, stark exprimiert.^[339] Die Aktivität von ALK kann direkt überwacht werden, indem der Substrathydrolyse gefolgt wird, wodurch ein stark lumineszierendes Produkt erhalten wird. Die Inhibierung des Signalweges führt zu einer Verringerung der Lumineszenz.

Das Screening auf niedermolekulare Inhibitoren des Hedgehog Signalweges wurde in einem 384-Well-Format durchgeführt. In kurzer Zeit wurden 800 Zellen pro Vertiefung ausgesät und über Nacht wachsen gelassen. Am nächsten Tag wurden Verbindungen mit einer Endkonzentration von 10 μM unter Verwendung des akustischen Nanoliter-Spenders ECHO 520 zugegeben. Nach einer Stunde wurde Purmorphamin von 1.5 μM zugegeben. Kontrollzellen erhielten kein Purmorphamin. Nach vier Tagen wurde das Zellkulturmedium abgesaugt und ein kommerzielles luminogenes ALK-Substrat (CDP-Star, Roche) zugegeben. Nach einer Stunde wurde die Lumineszenz abgelesen. Um toxische Verbindungen zu identifizieren und auszuschließen, die ebenfalls zu einer Verringerung des Lumineszenzsignals führten, wurden parallel Messungen der Lebensfähigkeit der Zellen durchgeführt. Der Zelllebensfähigkeitstest folgte dem gleichen Arbeitsablauf wie der Hedgehog-Test, mit der Ausnahme, dass nur 200 Zellen pro Vertiefung ausgesät wurden. Zellkulturmedium alleine diente als Kontrolle für den Zelllebensfähigkeitstest. Zur Messung der Zellebigkeit wurde das Zell-Titer-Glo-Reagens (Promega) verwendet, das den zellulären ATP-Gehalt bestimmt. Die Treffer wurden mit einer mindestens 50 %igen Reduktion des Lumineszenzsignales im Hedgehog-Assay und einem Minimum von 80 % der Zelllebensfähigkeit bewertet. Die Dosis-Antwort-Analyse für Hit-Verbindungen wurde unter Verwendung einer dreifachen Verdünnungskurve ausgehend von 10 μM durchgeführt. Die IC_{50} -Werte wurden mit der Quattro-Software-Suite (Quattro Research GmbH) berechnet.

Autophagie ist ein essentieller, lysosomaler Abbauweg, der die Qualität des Cytoplasmas durch Eliminierung von Proteinaggregaten und kaputten Organellen kontrolliert. Dabei umfließen doppeImembranige Autophagosomen Teile des Cytoplasmas. Danach erfolgen die Verschmelzung dieser Vesikel mit Lysosomen und die Zersetzung des autophagischen Inhalts in seine Bestandteile, die Aminosäuren. Diese Bestandteile können zum Aufbau neuer Proteine verwertet werden. Neben seiner lebenswichtigen Rolle als Homöostase ist diese Degradation an verschiedenen

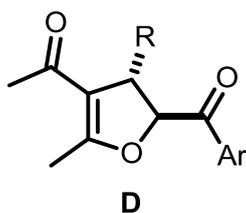
Erkrankungen des Menschen beteiligt, einschließlich Stoffwechselerkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen, Krebs und Infektionskrankheiten.^[340]

Der Autophagietest wurde unter Verwendung einer MCF7-Zelllinie durchgeführt, die gentechnisch so modifiziert war, dass ein Bestandteil der Autophagosomen durch ein GFP-markiertes LC3-Protein grün leuchtet, das dadurch nach Induktion der Autophagie in den Autophagosomen lokalisiert wird. Die Autophagie wurde entweder durch Entzug von Aminosäuren in einen Hungerzustand versetzt oder durch Behandlung mit Rapamycin induziert. Die Zellen wurden drei Stunden lang mit den Verbindungen behandelt, fixiert und mit dem ImageXpress Micro XL-Imaging-System 20 Mal abgebildet. Die Bildanalyse wurde mit der MetaXpress-Software durchgeführt, wobei der gesamte Autophagosom-Bereich pro Zelle als Analyseparameter verwendet wurde.

Das primäre Screening wurde bei 10 μM durchgeführt. Alle Verbindungen mit einer Autophagie-Aktivität von <40 % wurden einer Dosisreaktionsanalyse unterzogen. Die Dosisreaktion wurde über acht Verdünnungsschritte gemessen. Die höchste Assaykonzentration betrug 10 μM . Die Reihenverdünnungen waren dreifach. Die Verbindungen wurden als inaktiv bewertet, wenn die Restaktivität bei der höchsten Assaykonzentration >70 % war.

Die Aktivitäten des Hedgehog-Signalweges und der Autophagie wurden durch die Verwendung der Dihydrofurane kaum eingeschränkt (Tabelle 9), abgesehen von **D15**. Durch den Test der Lebensfähigkeit konnte gezeigt werden, dass die Verbindungen für die Zellen nicht toxisch waren. Das Dihydrofuran **D15** wurde für beide Targets als Hit identifiziert. Der IC_{50} -Wert lag im niedrigen bis mittleren mikromolaren Bereich.

Tabelle 9: Assayergebnisse der Dihydrofurane des Max-Planck-Institut der Molekularen Physiologie, Compound Management and Screening Center, in Dortmund.



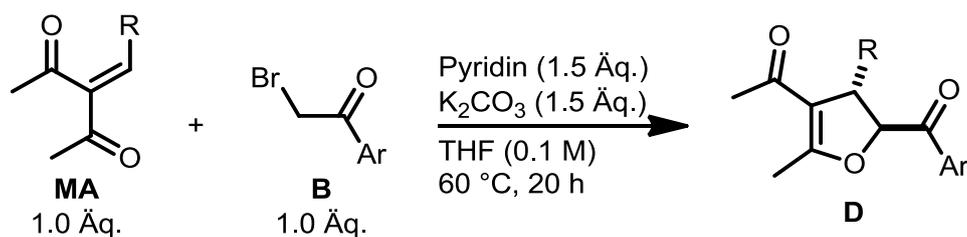
	R	Ar	Aktivität Hedgehog (%)	IC ₅₀ Hedgehog (μ M)	Aktivität Autophagie (%)	IC ₅₀ Autophagie (μ M)
D4			92 ^a 99 ^b	n.b.	96 ^c 93 ^d	n.b.
D3			97 ^a 96 ^b	n.b.	110 ^c 91 ^d	n.b.
D5			93 ^a 101 ^b	n.b.	99 ^c 98 ^d	n.b.
D15			35 ^a 98 ^b	2.0 ^a inaktiv ^b	10 ^c 69 ^d	5.0 ^c inaktiv ^d
D10			79 ^a 91 ^b	n.b.	109 ^c 90 ^d	n.b.
D20			68 ^a 106 ^b	n.b.	44 ^c 80 ^d	n.b.
D21			79 ^a 101 ^b	n.b.	126 ^c 100 ^d	n.b.
D30			83 ^a 105 ^b	n.b.	111 ^c 82 ^d	n.b.
D36			88 ^a 91 ^b	n.b.	104 ^c 75 ^d	n.b.

^a Aktivität des Hedgehog-Signalweges osteogenesis. ^b Aktivität des Hedgehog-Signalweges und die Lebensfähigkeit der Zellen. ^c Autophagie durch Hunger ausgelöst. ^d Autophagie durch Rapamycin ausgelöst. n.b. nicht bestimmbar.

Es ist bekannt, dass Halogene in der Bindung von kleinen Molekülen an Proteine eine wichtige Rolle spielen können.^[341-343] Hieran anschließend wurden weitere Synthesen von 2,3-Dihydrofuranen durchgeführt, welche an beiden Phenylringen mit Halogenen substituiert waren. Dabei wurde zunächst die Stellung eines Halogensubstituenten konstant gehalten, während der andere Halogensubstituent in seiner Position variiert wurde (Tabelle 10). Die Produkte konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden. Das *Michael*-System **MA1** wurde mit den Donoren **B7**, **B8** und **B9** umgesetzt und erzielte Ausbeuten von 78 %, 59 % und 92 % (Einträge 1 – 3). Mit dem Akzeptor **MA2** konnten die Produkte **D41** in 82 %, **D42** in 90 %, **D43** in 58 % und **D44** in 91 % Ausbeute erhalten werden (Einträge 4 – 7). Der Akzeptor **MA3** wurde mit den Donoren **B3** und **B9** zur Reaktion gebracht und die Produkte konnten in 82 % und 87 % isoliert werden (Einträge 8 und 9). Die Produkte **D47** und **D48** basierend auf **MA4** konnten mit 80 % und 82 % erhalten werden (Einträge 10 und 11). Die Reaktion von **MA5** mit **B9** ergab eine Ausbeute von 70 %. Somit konnte festgehalten werden, dass die *ortho*-Halogenphenylkomponenten generell niedrigere Ausbeuten <70 % erreichten als die *meta*- und *para*-substituierten Phenylringe, unabhängig davon, ob der Akzeptor oder der Donor in *ortho*-Position substituiert war (Einträge 2, 6 und 12).

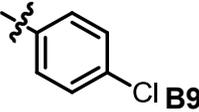
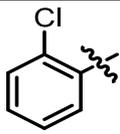
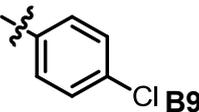
Die in Tabelle 10 aufgeführten Dihydrofurane waren im Assay des Hedgehog-Signalweges inaktiv, weswegen die Ergebnisse des Testes nicht aufgeführt wurden. In dem Assay der Autophagie führten micromolare Konzentrationen der Dihydrofurane zu einer Inhibierung der Autophagie. Dabei wurden die IC₅₀-Werte übermittlelt. Es kann eine leichte Tendenz erkannt werden, in denen die Positionen der Halogene am *Michael*-System einen stärkeren Einfluss auf die IC₅₀-Werte hatten, als die Positionen der Halogene der Donoren. Der Akzeptor **MA1** führte zu den kleinsten IC₅₀-Werten, gefolgt von **MA3**. Beide Akzeptoren hatten die *para*-Position mit Brom bzw. Chlor substituiert. **MA2** enthielt ein Brom in *meta*-Position. Die Substitution in *ortho*-Position war für die Inhibierung der Autophagie nicht geeignet.

Tabelle 10: Synthesen dihalogensubstituierter 2,3-Dihydrofurane für das Screening auf biologische Aktivität.



Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a	IC ₅₀ Autophagie (µM)
1			D38 , 78 %	4.1 ^b inaktiv ^c
2			D39 , 59 %	n.b.
3			D40 , 92 %	4.3 ^b >10 ^c
4			D41 , 82 %	5.5 ^b inaktiv ^c
5			D42 , 90 %	5.4 ^b inaktiv ^c
6			D43 , 58 %	n.b.
7			D44 , 91 %	5.9 ^b inaktiv ^c
8			D45 , 82 %	5.0 ^b >10 ^c
9			D46 , 87 %	4.8 ^b >10 ^c
10			D47 , 80 %	n.b.

Tabelle 10 Fortsetzung: Synthesen dihalogensubstituierter 2,3-Dihydrofurane für das Screening auf biologische Aktivität.

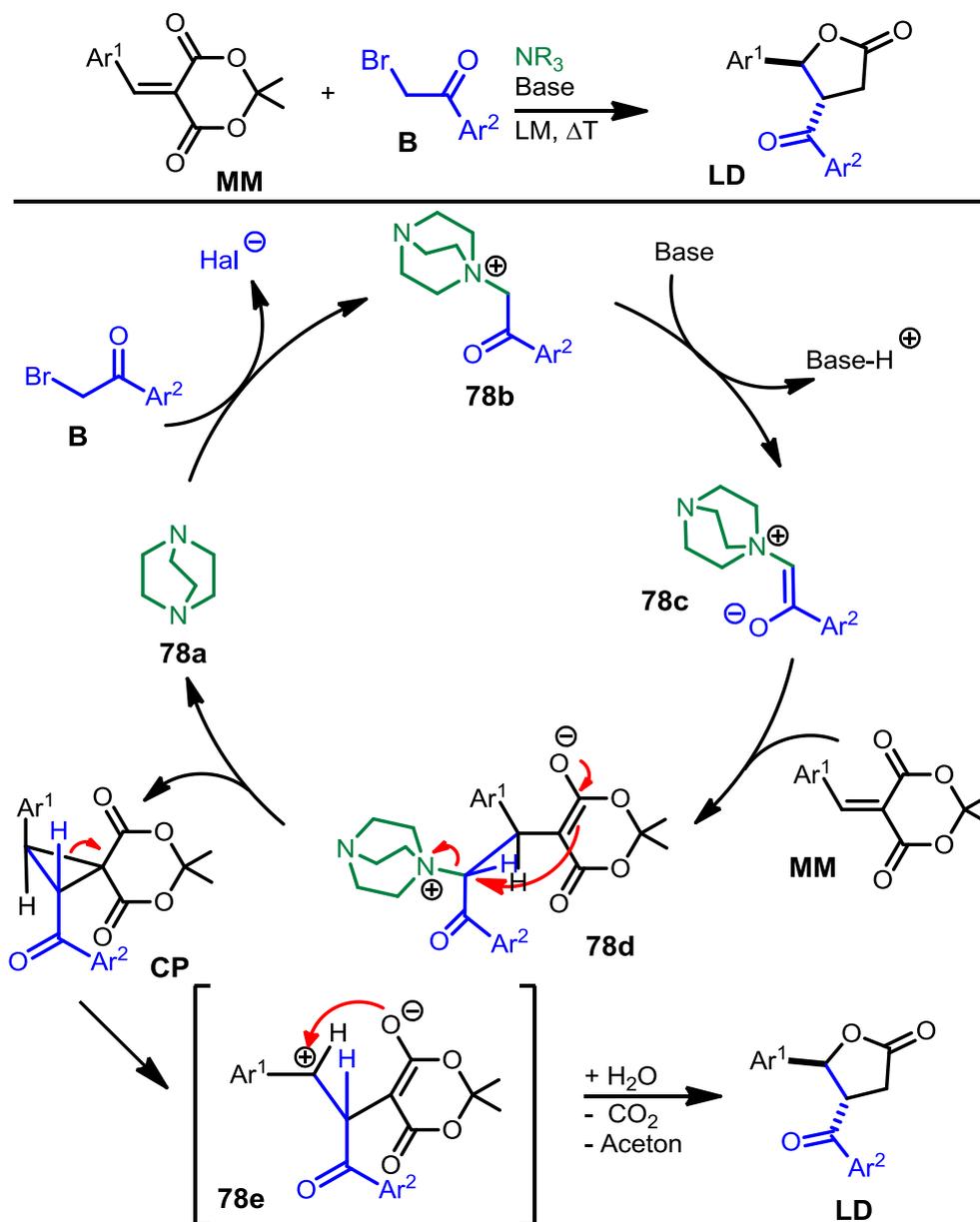
Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a	IC ₅₀ Autophagie (μM)
11		 B9	D48, 82 %	7.7 ^b >10 ^c
12	 MA5	 B9	D49, 70 %	>10 ^b inaktiv ^c

^a Ausbeute des isolierten Produktes. ^b Autophagie durch Hunger ausgelöst. ^c Autophagie durch Rapamycin ausgelöst. n.b. nicht bestimmt.

7.2 Ammoniumylid basierte Synthese von *trans*- β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen

7.2.1 Überblick

γ -Butyrolactone **LD** können auf den unterschiedlichsten Wegen synthetisiert werden, wie in Kapitel 5.2 beschrieben wurde. In der folgenden Synthese wird zunächst ein Cyclopropan **CP** mittels Ammoniumylid **78c** aufgebaut, welches anschließend zum γ -Butyrolacton **LD** umlagert. Der Katalysezyklus ähnelt dem der Dihydrofurane, bei dem das Halogenid durch das Amin **78a** substituiert wird und ein Salz **78b** bildet.



Schema 101: Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von γ -Lactonen abgewandelt nach Wu *et al.*^[192]

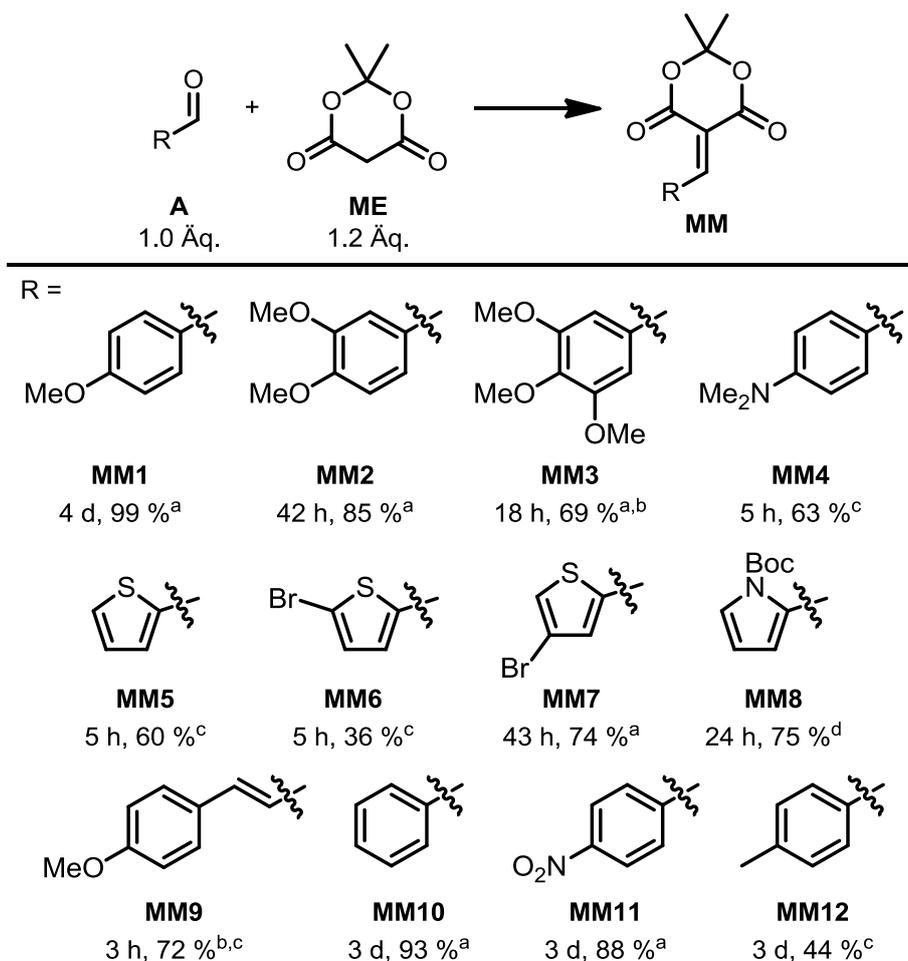
Durch Deprotonierung entsteht ein Enolat **78c**, welches an das *Michael*-System **MM** addiert. Es bildet sich ein *trans*-substituiertes Cyclopropan **CP**, wodurch die Freisetzung des *tertiären* Amins **78a** erfolgt. Das Cyclopropan ist mit elektronenarmen, elektronenziehenden Substituenten am Ar¹ stabil, wohingegen es mit elektronenreichen Aromaten Ar¹ einen Donor-Akzeptor-Charakter besitzt und zum Butyrolacton umlagern kann.^[192] Das durch die Umlagerung entstehende Benzylkation **78e** wird durch elektronenschiebende Substituenten am Aromaten Ar¹ stabilisiert. Unter Freisetzung von Aceton und Decarboxylierung entsteht das β,γ -disubstituierte γ -Butyrolacton **LD**.

In den folgenden Kapiteln 7.2.3, 7.2.4 werden die Optimierung der Reaktionsbedingungen für eine racemische sowie eine enantioselektive Synthese zu den β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen behandelt.

7.2.2 Synthese der *Michael*-Systeme (MM)

Wie im vorherigen Kapitel wurden zunächst die vinylogenen Akzeptoren dargestellt. Die Synthesen der *Michael*-Systeme **MM** erfolgten mit verschiedenen Vorschriften. Je nach Aldehyd **A** wurde die *Knoevenagel*-Kondensation in Wasser^[344] bei 75 °C oder in Acetonitril^[345] bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Ergebnisse der Kondensationsreaktionen sind in Schema 102 dargestellt.

Während der Akzeptor **MM1** in hervorragender Ausbeute von 99 % isoliert werden konnte, wurde mit einer Zunahme an elektronenschiebenden Substituenten eine Abnahme der Produktbildung beobachtet. Die Akzeptoren **MM2** und **MM3** wurden mit 85 % und 69 % Ausbeute erhalten. Mit ähnlichen Ergebnissen konnten die Akzeptoren **MM4** und **MM5** mit 63 % und 60 % isoliert werden. Das *Michael*-System **MM6** wurde mit einem Resultat von 36 % erhalten, wobei der Akzeptor **MM7** mit 74 % Ausbeute isoliert werden konnte. Der *N*-Boc-geschützte Akzeptor **MM8** wurde mit einem Gesamtertrag von 75 % erhalten, wobei im ersten Schritt der Pyrrol-2-carbaldehyd mit Meldrumsäure kondensiert und anschließend die Boc-Schützung durchgeführt wurde. Die Akzeptoren **MM9**, **MM10** und **MM11** konnten in 72 %, 93 % und 88 % erhalten werden und der Akzeptor **MM12** wurde mit 44 % Ausbeute isoliert.



Schema 102: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Darstellung der *Michael*-Akzeptoren MM. Die Reaktionen wurden in einem 10 mmol Ansatz durchgeführt. Angegeben sind die Ausbeuten der isolierten Produkte. ^a Die Reaktionen wurden in Acetonitril (1.0 M) mit 5 mol% Piperidin bei Raumtemperatur durchgeführt. ^b Synthese erfolgte durch *D. Worgull*. ^c Die Synthesen wurden in Wasser bei 75 °C durchgeführt. ^d Gesamtausbeute über 2 Schritte.

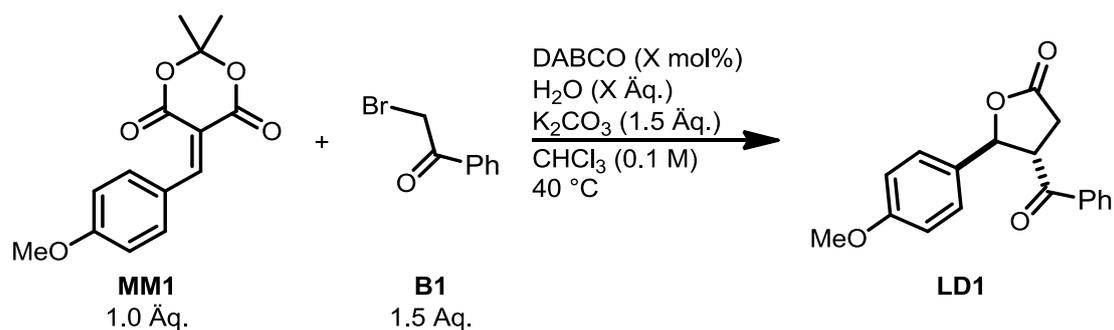
Die Reaktionen in Acetonitril ergaben im Allgemeinen weit höhere Ausbeuten als die Reaktionen in Wasser, wobei die Kondensationen in Wasser wesentlich kürzere Reaktionszeiten aufwiesen. Bei den Synthesen wurde die Ausbeute und der zugehörige Zeitaufwand gegeneinander abgewogen, um eine möglichst gute Arbeitseffizienz bewahren zu können. Diese *Michael*-Akzeptoren wurden zur Synthese von γ -Butyrolactonen benötigt, welche im folgenden Kapitel dargestellt wurden.

7.2.3 Racemische Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD)

Aufbauend auf den Ergebnissen der in der Literatur^[192, 346] beschriebenen Arsoniumylid-basierter Cyclopropanierung wurden die Synthesen der Lactone in Chloroform durchgeführt und Reaktionsoptimierungen vorgenommen. Dabei diente die Reaktion zwischen dem Akzeptor **MM1** und Bromacetophenon **B1** mit DABCO als Screeningreaktion. Die eingesetzten Äquivalente der Edukte wurden von den Dihydrofuransynthesen adaptiert.

Da zur Lactonbildung Wasser benötigt wird, wurde als Erstes der Einfluss der Wassermenge auf die Reaktion untersucht. Dabei wurden 0 – 50 Äquivalente Wasser verwendet (Tabelle 11). Die Produktbildung wird in den folgenden Versuchen durch DMF als interner Standard mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Bei Abwesenheit von Wasser war nach 24 Stunden nur das Cyclopropan zu erkennen und kein Lacton (Eintrag 1). Dies bestätigt, dass Wasser für die Reaktion von γ -Butyrolactonen auf diesem Syntheseweg nötig ist. Mit 2.5 Äquivalenten Wasser konnte eine Produktbildung von 47 % als *trans*-Diastereoisomer festgestellt werden (Eintrag 2). Eine Erhöhung auf 5.0 Äquivalenten des Wassers bewirkte einen Produktanstieg auf 56 % (Eintrag 3), womit auch der höchste Umsatz zu verzeichnen war. Bei weiterer Erhöhung des Wassergehaltes sank die Produktbildung auf 42 % (Einträge 4 und 5). Die weiteren Versuche wurden mit 5.0 Äquivalenten Wasser durchgeführt. Als Nächstes wurde die Katalysatorbeladung variiert (Einträge 6 – 9). Der Umsatz stieg mit zunehmender Menge des Katalysators DABCO. Eine Steigerung der Katalysatorbeladung über 20 mol% wurde nicht angestrebt, da es zur Bildung von stabilen Intermediaten mit DABCO kommen kann, wie es in der Bachelorarbeit von S. *Djalali*^[345] beschrieben wurde. Aus diesem Grund wurden die nächsten Versuche weiterhin mit einer Katalysatorbeladung von 20 mol% durchgeführt. Mit einer Temperaturerhöhung auf 60 °C konnte die Reaktionsdauer von 21 auf zwei Stunden verkürzt werden (vgl. Eintrag 10 mit 11). Bei der Verwendung von 3.0 Äquivalenten an Base konnte ein Anstieg in der Produktbildung beobachtet werden (Einträge 11, 12). Eine weitere Erhöhung der Base bewirkte einen Verlust in der Bildung des Lactons. Um die Bildung von Nebenprodukten zu unterdrücken, wurde die Menge an Bromacetophenon **B1** von 1.5 Äq. auf 1.1 Äq. reduziert. Dadurch konnte das Lacton mit 66 % gebildet werden (Eintrag 13). Die höchste Produktbildung von 89 % wurde erzielt, indem die Edukte **MM1** und **B1** portionsweise zur Reaktion gegeben wurden (Eintrag 14). Dabei wurden die Edukte in vier äquivalente Portionen aufgeteilt und jeweils nach 15 Minuten zugegeben.

Tabelle 11: Screening der Reaktionsbedingungen.



Eintrag	H ₂ O (Äq.)	DABCO (mol%)	Zeit (h)	LD1 ^a (%)
1	--	20	24	--
2	2.5	20	24	47
3	5.0	20	24	56
4	10	20	24	42
5	50	20	24	42
6	5.0	2.5	23	11
7	5.0	5.0	23	17
8	5.0	10	23	26
9	5.0	15	23	37
10 ^b	5.0	20	21	52
11 ^c	5.0	20	2	42
12 ^{b,c}	5.0	20	2	50
13 ^{b,c,d}	5.0	20	2	66
14 ^{b,c,d,e}	5.0	20	2	89

^a Quantifizierung des Produktes mit DMF als internen Standard durch ¹H-NMR-Analyse. ^b Reaktion wurde mit 3.0 Äq. Base durchgeführt. ^c Reaktion wurde bei 60 °C durchgeführt. ^d Reaktion wurde mit 1.1 Äq. **B1** durchgeführt. ^e **MM1** und **B1** wurden portionsweise zugegeben.

Mit diesen optimierten Bedingungen konnte die Eduktvielfalt der Reaktion getestet werden. Zunächst wurden verschiedene *Michael*-Akzeptoren **MM** mit dem Donor **B1** umgesetzt. Die Reaktionen verliefen diastereoselektiv, sodass nur ein Diastereoisomer erhalten wurde. Dies wird beispielhaft anhand der ¹H-NMR-Spektren der Verbindung **LD5** in Abbildung 16 gezeigt. Im oberen ¹H-NMR-Spektrum ist der Reaktionsansatz nach zwei Stunden aufgenommen worden und im unteren Spektrum ist das isolierte Lacton **LD5** dargestellt. Im Reaktionsansatz konnten keine Signale eines Diastereoisomers identifiziert werden.

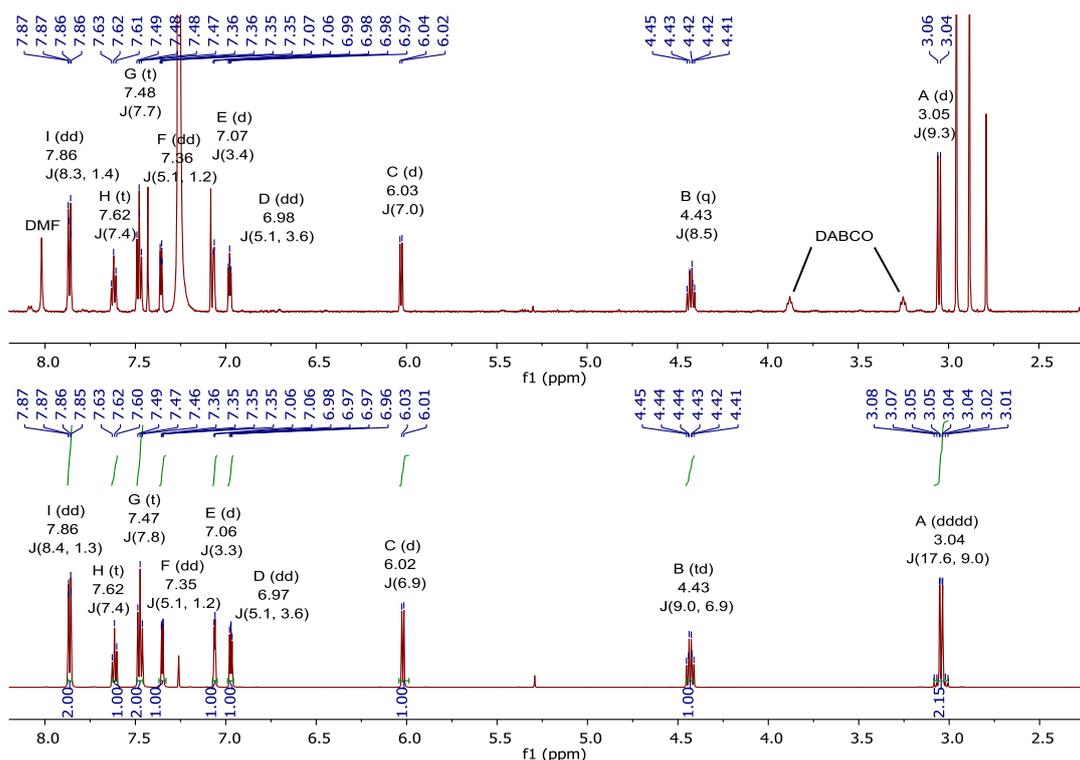
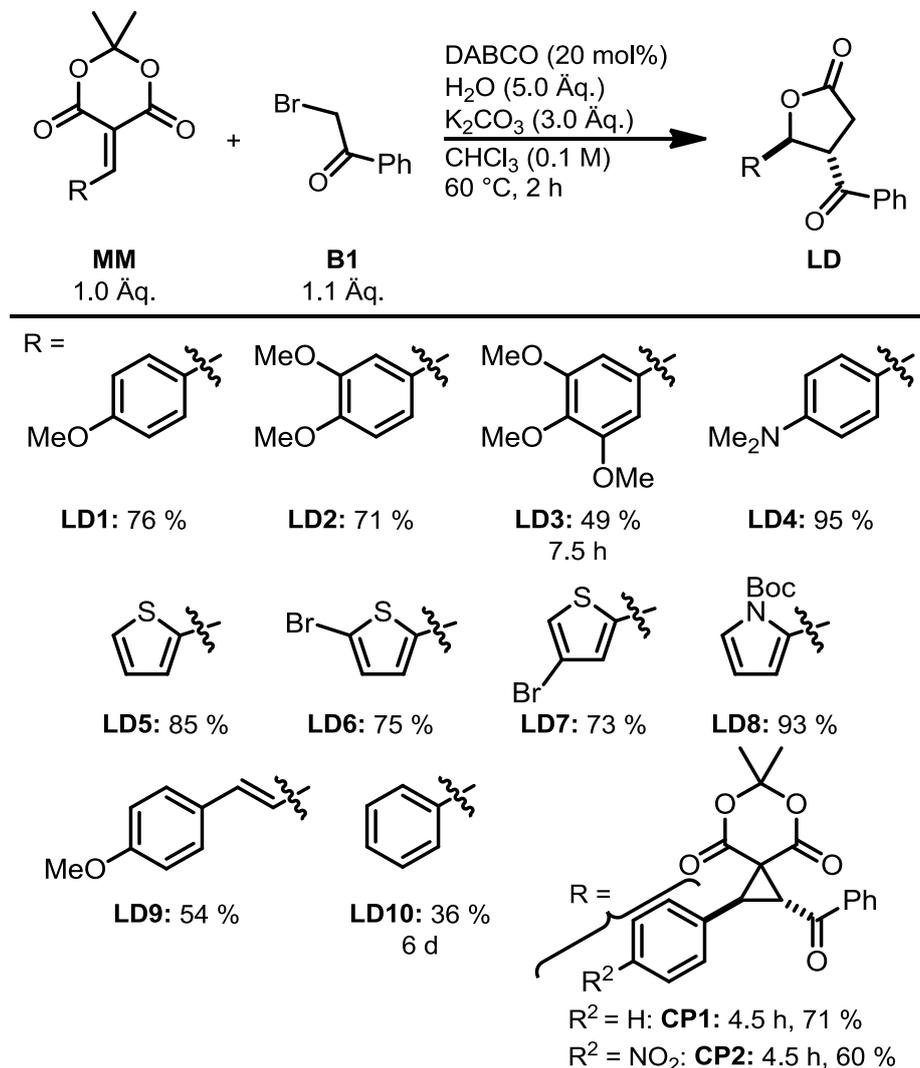


Abbildung 16: Vergleich von ^1H -NMR-Spektren der Verbindung LD5. Im oberen Spektrum ist der Reaktionsansatz nach 2 h gezeigt und im unteren Spektrum ist das isolierte LD5 dargestellt.

Das Lacton **LD1** konnte in 76 % Ausbeute isoliert werden (Schema 103). Auch die elektronenreicheren *Michael*-Systeme **MM2** und **MM3** konnten zu den Produkten umgesetzt werden, wobei mit steigendem, elektronenschiebendem Charakter der substituierten Phenylringe die Ausbeuten niedriger wurden. Mit dem Akzeptor **MM3** wurde auch eine längere Reaktionszeit benötigt. Die *Michael*-Addition wird durch sehr elektronenreiche Systeme benachteiligt, wodurch es hierbei zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Reaktion wird. Im Gegensatz dazu konnte mit dem *para*-*N,N*-Dimethylaminophenyl-Akzeptor **MM4** das Produkt **LD4** in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden. Heteroaromatische Akzeptoren konnten in dieser Synthese ebenfalls umgesetzt werden und es wurden gute bis sehr gute Ausbeuten (**LD5 – LD8**: 73 – 93 %) erhalten. Diese Akzeptoren waren somit sowohl für die *Michael*-Addition als auch für die Öffnung des Cyclopropan günstig. Der Akzeptor **MM9** ergab das Produkt **LD9** in 54 % Ausbeute. Das unsubstituierte Phenyl-*Michael*-System **MM10** konnte nach 4.5 Stunden mit 71 % Ausbeute zum Cyclopropan **CP1** umgesetzt werden. Nach 6 Tagen Reaktionszeit konnte das Cyclopropan **CP1** in das Lacton **LD10** mit 36 % Ausbeute überführt werden. Mit dem nitrosubstituierten Akzeptor **MM11** konnte gezeigt werden, dass eine Stabilisierung des Carbanions während der Umlagerung vom Cyclopropan zum Lacton benötigt wird. Es

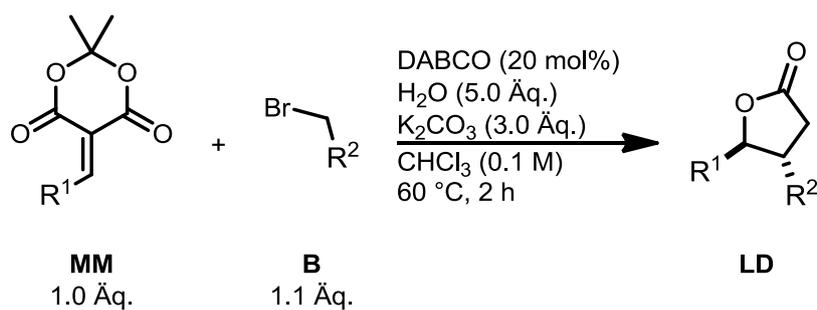
wurde das Cyclopropan **CP2** gebildet und konnte unter den angegebenen Reaktionsbedingungen nicht zum γ -Butyrolacton umgesetzt werden.



Schema 103: Racemische Darstellung von *trans*- β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen LD. Die Reaktionen wurden in einem 0.25 mmol Ansatz durchgeführt.

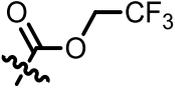
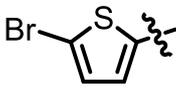
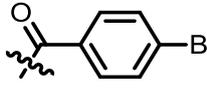
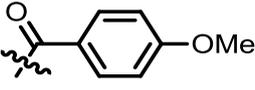
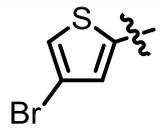
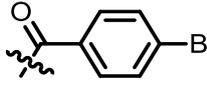
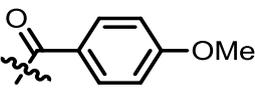
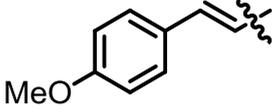
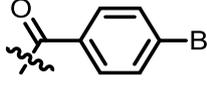
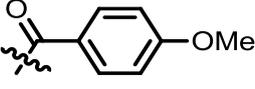
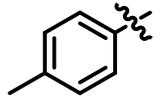
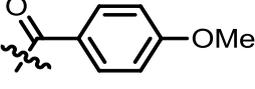
Nachdem die Synthesen von γ -Butyrolactonen **LD** mit verschiedenen *Michael*-Systemen durchgeführt werden konnten, wurde die Donorkomponente **B** variiert (Tabelle 12). Das methoxysubstituierte *Michael*-System **MM1** wurde sowohl mit den Derivaten des Bromacetophenons **B3** und **B4** als auch mit dem heteroaromatischen Donor 2-(2-Bromacetyl)-thiophen (**B10**) in moderaten Ausbeuten erhalten (Einträge 1 – 3). Mit dem elektronenreicheren Akzeptor **MM2** und dem Donor **B3** wurde das Produkt **LD14** in vergleichbarer Ausbeute erhalten, mit dem Donor **B4** konnte die Verbindung **LD15** in etwas höherer Ausbeute von 72 % isoliert werden (Einträge 4, 5). Ein Wechsel auf das noch elektronenreichere *Michael*-System **MM3** ergab selbst bei verlängerter Reaktionszeit eine Erniedrigung der Ausbeute auf 53 % (Eintrag 6). Der

N,N-Dimethylaminophenyl-Akzeptor **MM4** führte mit dem Umsatz der Donoren **B3** und **B4** zu Ausbeuten von bis zu 86 %. Mit Bromacetonitril (**B11**) konnte das Produkt **LD19** mit 83 % Ausbeute isoliert werden, wobei das Produkt als Diastereomerenverhältnis von d.r. 83:17 erhalten wurde (Einträge 7 – 9). In diesem Fall war die Synthese abweichend von der Stereoselektivität der vorherigen Reaktionen, da der sterische Anspruch des Nitrilrestes zu klein zu sein scheint. Zusätzlich haben Nitrile im Vergleich zu Ketonen einen niedrigeren pK_s -Wert und können somit leichter deprotoniert werden. Nach der Deprotonierung des Ammoniumsalzes liegt im Falle des Nitrils keine *E/Z*-Isomerie vor, da das entstehende Cyanid linear aufgebaut ist. Dies erklärt also die Erniedrigung der Stereoselektivität. Die Reaktionen des Akzeptors **MM5** mit den Donoren **B3** und **B4** ergaben hohe Ausbeuten bis zu 87 % und mit Bromessigsäure-2,2,2-trifluorethylester (**B12**) konnte das Produkt **LD22** in 98 % Ausbeute erhalten werden (Einträge 10 – 12), wobei hier die Reaktionszeit verlängert wurde. Durch die Verwendung eines Esters als Donorkomponente konnte die Anwendungsbreite des Syntheseweges erhöht werden. Es wurde speziell der trifluorierte Ester verwendet, da die unfluorierten Ester aufgrund der höheren pK_s -Werte für diese Syntheseroute zu unreaktiv waren. Durch die Fluorsubstituenten konnte der pK_s -Wert herabgesetzt und der Ester in der Reaktion eingesetzt werden. Der Wechsel zum bromsubstituierten Akzeptor **MM6** ergab insgesamt niedrigere Ausbeuten im Vergleich zu **MM5**. Das Produkt **LD23** konnte mit 22 % Ausbeute isoliert werden, sodass der Katalysator nur einen Zyklus des Katalysekreislaufes (Schema 101) durchführen konnte. Auch eine Wiederholung des Versuches ergab keine höhere Ausbeute. Das Produkt **LD24** konnte mit 70 % Ausbeute erhalten werden (Einträge 13, 14). Die Verbindungen **LD25** und **LD26** mit dem 4-Bromthiophen-2-yl-substituenten wurden nach verlängerter Reaktionszeit mit 58 % und 88 % Ausbeute isoliert (Einträge 15, 16). Bei diesen Reaktionen war mutmaßlich die Bildung des Cyclopropans zu erkennen, da im ^1H -NMR-Spektrum dieselben Signale und Kopplungskonstanten zu erkennen waren, wie bei den isolierten Cyclopropanen. Mit zunehmender Reaktionszeit konnte die Abnahme des Cyclopropans und die Zunahme des γ -Butyrolactons aufgezeigt werden. Dabei waren die Cyclopropane anteilig zu beobachten. Das styrylsubstituierte *Michael*-System **MM9** wurde mit den Donoren **B3** und **B4** zu den Produkten **LD27** und **LD28** in 34 % und 70 % Ausbeute umgesetzt (Einträge 17, 18). Mit einer verlängerten Reaktionszeit von 45 Stunden konnte das Produkt **LD29** des tolylsubstituierten Akzeptors **MM12** mit dem Donor **B4** in 72 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 19).

Tabelle 12: Synthese von γ -Butyrolactonen LD mit verschiedenen Donorkomponenten.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute ^a (%)
1		B3	LD11 67 %
2		B4	LD12 57 %
3		B10	LD13 60 %
4		B3	LD14 7 h, 63 %
5		B4	LD15 72 %
6		B4	LD16 7.5 h, 53 %
7		B3	LD17 75 %
8		B4	LD18 86 %
9		B11	LD19 83 % ^b
10		B3	LD20 87 %
11		B4	LD21 82 %

Tabelle 12 Fortsetzung: Synthese von γ -Butyrolactonen LD mit verschiedenen Donorkomponenten.

Eintrag	R ¹	R ²	Ausbeute ^a (%)
12		 B12	LD22 6 h, 98 %
13		 B3	LD23 22 %
14		 B4	LD24 70 %
15		 B3	LD25 6 h, 58 %
16		 B4	LD26 6 h, 88 %
17		 B3	LD27 34 %
18		 B4	LD28 70 %
19		 B4	LD29 45 h, 72 %

Die Reaktionen wurden in einem 0.25 mmol Ansatz durchgeführt. Wenn nicht anders angegeben, wurden Diastereomerenverhältnisse >95:5 erhalten. ^a Ausbeute des isolierten Produktes. ^b d.r. 83:17.

Anhand dieser Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass nicht nur Bromacetophenon und dessen Derivate erfolgreich zu γ -Butyrolactonen umgesetzt werden können, sondern auch heteroaromatische Donoren, Bromacetoneitril und Bromessigsäure-2,2,2-trifluorethylester. Im Allgemeinen führte der elektronenreichere Donor **B4** im Vergleich zum Donor **B3** zu höheren Ausbeuten. 4-Nitro- und 4-cyan-substituierte Bromacetophenone wurden ebenfalls untersucht, lieferten jedoch nur geringe Umsätze zum Produkt und wurden daher nicht aufgelistet.

Zur Strukturaufklärung wurden von der Verbindung **LD24** 2D-NMR-Spektren aufgenommen. Anhand des COSY-Spektrums konnte die Kopplung der Protonen zugeordnet und bestätigt werden (Abbildung 17). Es wird deutlich, dass die Signale A und C, C und D, H und G sowie E und F miteinander koppeln. Da das Signal B mit keinem weiteren Proton koppelt und das Integral 3 ist, kann festgehalten werden, dass es sich um die Methoxygruppe handelt. Die Signale A, C und D gehören zum

Lacton. Aufgrund der Integrale können die Signale E und F dem Thiophen sowie G und H dem Aromaten zugeordnet werden.

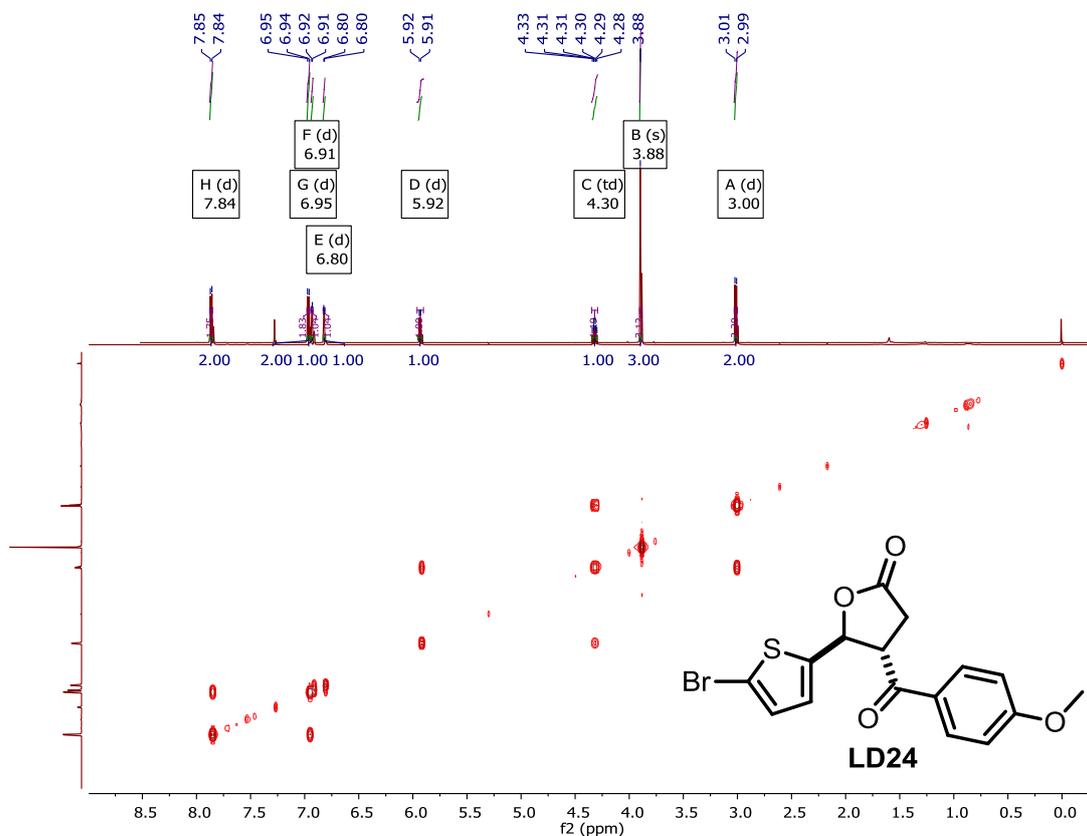


Abbildung 17: ^1H -COSY-Spektrum der Verbindung LD24.

Mit den ^{13}C -NMR- sowie den DEPT-NMR-Spektren können quartäre Kohlenstoffe, CH_2 - und CH_3 -Gruppen erkannt werden. Im protonenentkoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum werden alle Kohlenstoffe sichtbar, das 135-DEPT-Spektrum unterscheidet zwischen CH/CH_3 - und CH_2 -Gruppen, da letztere einen negativen Ausschlag geben. Das 90-DEPT-NMR-Spektrum zeigt nur CH -Gruppen an (Abbildung 18). Somit kann festgehalten werden, dass das Kohlenstoffsignal bei 33.50 ppm von einer CH_2 -Gruppe und das Signal bei 55.64 ppm von einer CH_3 -Gruppe ausgelöst wird. Die Signale, die im 135-DEPT-Spektrum nicht sichtbar sind, gehören zu quartären Kohlenstoffen.

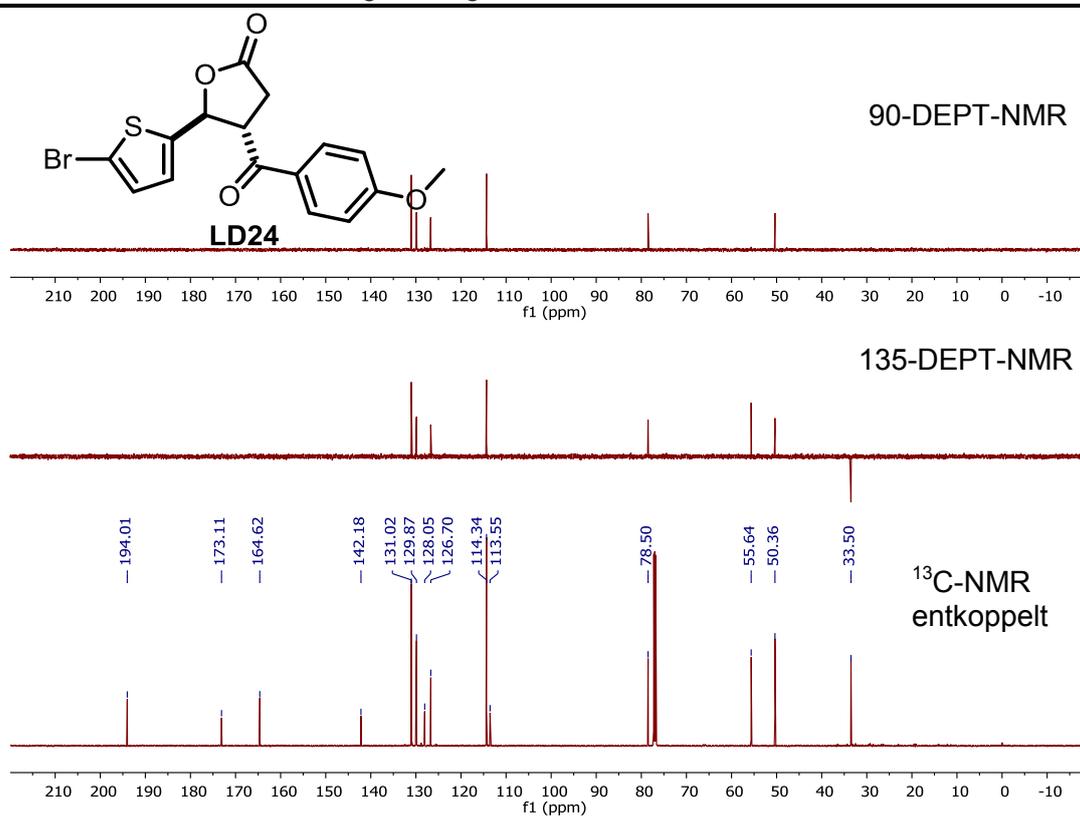


Abbildung 18: ¹³C- und DEPT-NMR-Spektren von Verbindung LD24.

Mit Hilfe des HSQC-Spektrums können die Protonen der Kohlenstoffatome zugeordnet werden. So koppelt beispielsweise das Proton bei 3.00 ppm mit dem Kohlenstoff bei 33.5 ppm, welches im 135-DEPT-Spektrum als CH₂-Gruppe ausgewiesen wurde. Die Kopplung durch den Raum erfolgt auch im HMBC-Spektrum, sodass benachbarte Kohlenstoffe der Protonen angezeigt werden (Abbildung 19). Im HMBC-Spektrum zeigt die CH₂-Gruppe des Lactons (3.0 ppm) ebenfalls Kopplungen zum Proton bei 4.30 ppm und somit auch zu dessen Kohlenstoffatom bei 78.5 ppm sowie zu dem naheliegenden Carboxyl- und Carbonylkohlenstoff. Eine Auswertung der Signale des ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrums erfolgt in Kapitel 9.4.

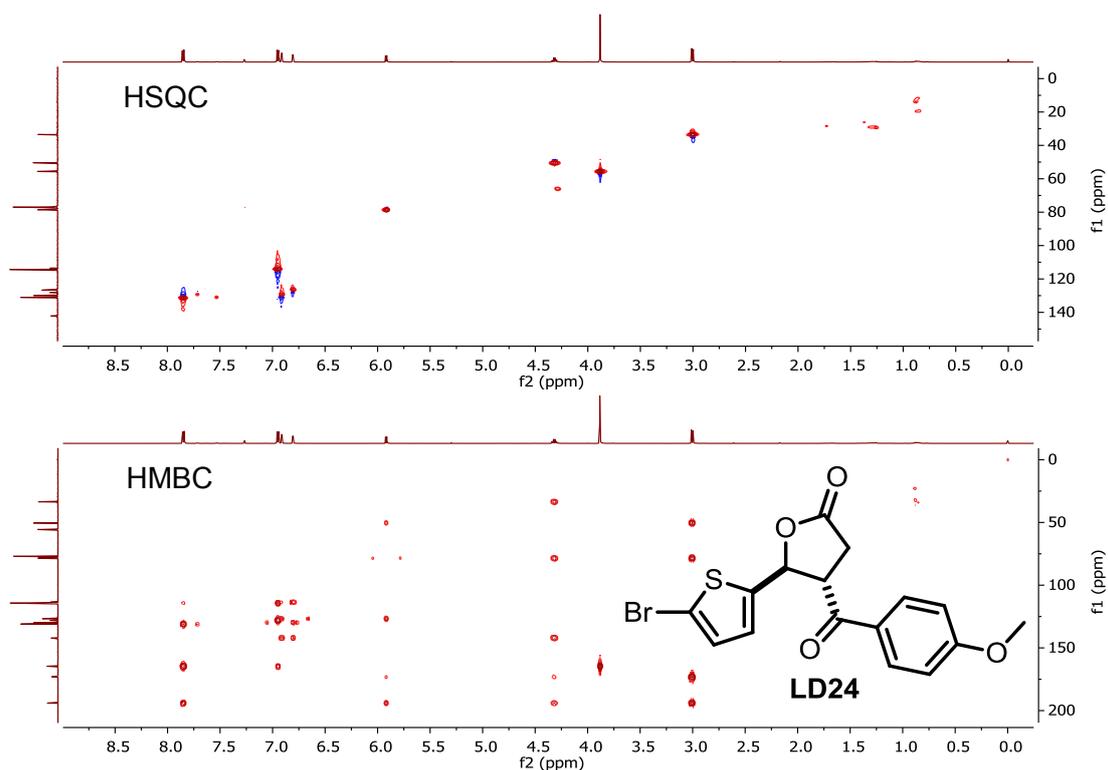
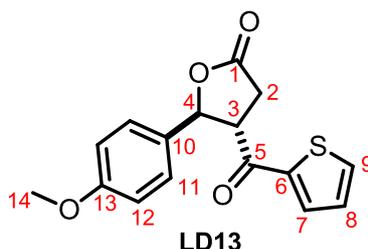


Abbildung 19: HSQC- und HMBC-Spektren der Verbindung LD24.

Zum Schluss bleibt zu klären, ob die beiden Substituenten *cis* oder *trans* zueinander stehen. Dafür wurde die literaturbekannte Substanz **LD13** synthetisiert.^[192] Die Daten stützen sich auf einer Röntgenstrukturanalyse, in der die Substituenten *trans* zueinander stehen. In Tabelle 13 ist ein Vergleich der ¹H-NMR-Verschiebungen und der Kopplungskonstanten der synthetisierten Verbindung **LD13** mit den Literaturdaten gegenübergestellt, wobei die chemischen Verschiebungen entsprechend sind. Die größte Abweichung liegt bei den Kopplungskonstanten zwischen 2-H und 3-H vor. Hierbei geben *Wu et al.* eine Kopplungskonstante von 6.7 Hz an und differenzieren nicht zwischen den Protonen 2a und 2b. Bei der Substanz **LD13** wurden Kopplungskonstanten zwischen 2-H und 3-H von 8.9 Hz und 9.9 Hz gemessen. Entscheidend für die relative Zuordnung der Substituenten zueinander sind die Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen 3-H und 4-H, welche vergleichbar sind. Aus diesem Grund wird angenommen, dass die Substituenten der β,γ -disubstituierten Lactone *trans* zueinander stehen.

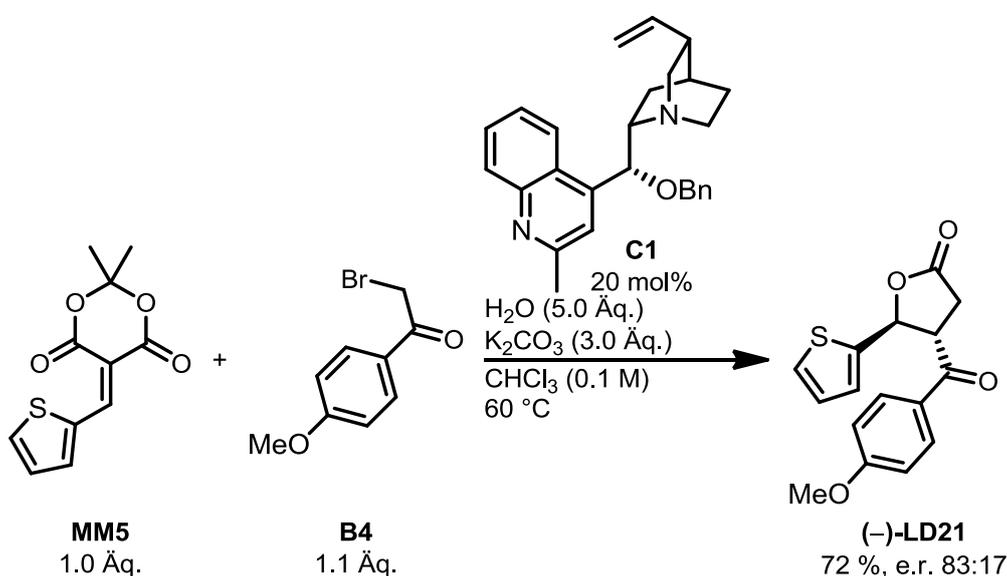
Tabelle 13: Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen und der Kopplungskonstanten der synthetisierten Verbindung LD13 mit den Literaturdaten.

$^1\text{H-NMR}$	Literatur ^[192]	LD13
		2.97
2-H (ppm)	3.05 (dt, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.5$ Hz, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 6.7$ Hz, 2 H)	(dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H) 3.16 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.9$ Hz, 1 H)
3-H (ppm)	4.17 (dt, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.0$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 6.7$ Hz, 1 H)	4.12 (ddd, $^3J_{3\text{H},2\text{Ha}} = 9.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{Hb}} = 8.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H)
4-H (ppm)	5.61 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H)	5.64 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H)
7-H (ppm)	7.42 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H)	7.39 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 3.9$ Hz, $^4J_{7\text{H},9\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H)
8-H (ppm)	7.05 (dd, $^3J_{8\text{H},9\text{H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H)	7.06 (dd, $^3J_{8\text{H},9\text{H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 3.9$ Hz, 1 H)
9-H (ppm)	7.70 (d, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 5.0$ Hz, 1 H)	7.70 (dd, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 4.9$ Hz, $^4J_{9\text{H},7\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H)
11-H (ppm)	7.24 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H)	7.24 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H)
12-H (ppm)	6.87 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H)	6.88 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H)
14-H (ppm)	3.78 (s, 3 H)	3.80 (s, 3 H)

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Literatur: Bruker AM-500, CDCl_3 als Lösungsmittel. LD13 aufgenommen mit: Bruker Advance/DRX 600, CDCl_3 als Lösungsmittel.

7.2.4 Enantioselektive Darstellung der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone (LD)

Nachdem die Substratvielfalt untersucht wurde, konnte anschließend der Fokus auf die Enantioselektivität der Reaktion verschoben werden. Dabei wurden die Ergebnisse der enantioselektiven Synthese der 2,3-Dihydrofurane als Ausgangspunkt genommen. Bei der asymmetrischen Darstellung des Produktes **D26** wurden sowohl mit stöchiometrischen als auch katalytischen Mengen an Cinchona-Alkaloid **C1** sehr gute Enantiomerenüberschüsse erhalten. Das Katalysatorscreening wurde dementsprechend mit dem thiophenhaltigen *Michael*-System **MM5**, welches dem *Michael*-System **MA9** ähnelt, und mit 2-Brom-4'-methoxyacetophenon (**B4**) durchgeführt. Als erstes wurde der Katalysator **C1** getestet, welcher das Produkt (**-**)-**LD21** in 72 % Ausbeute und einem e.r. von 83:17 lieferte (Schema 104).



Schema 104: Enantioselektive Darstellung von LD21 mit dem Katalysator **C1**. Die Reaktion wurde in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt, indem die Zugabe der beiden Edukte **MM5** und **B4** portionsweise erfolgte.

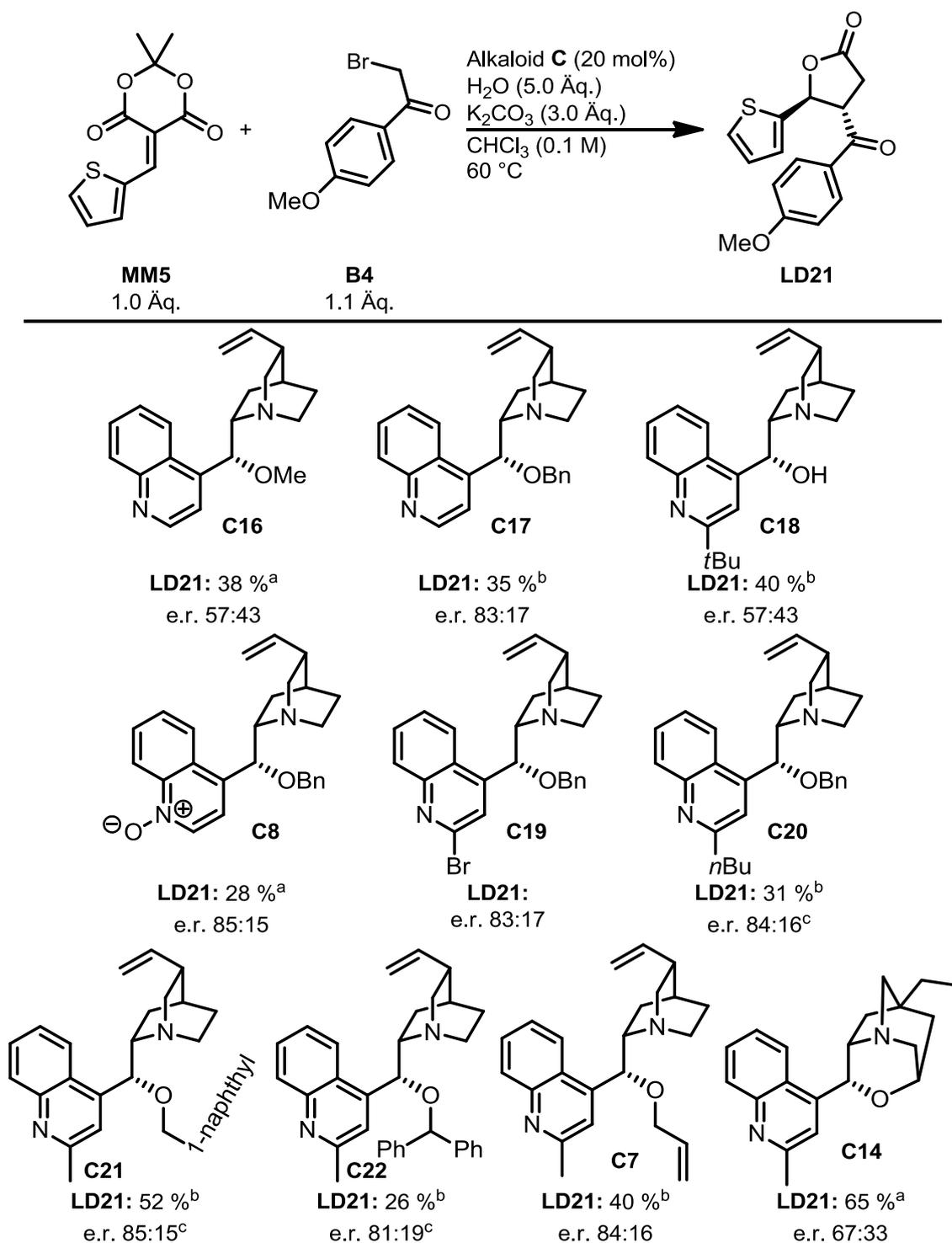
Die Enantioselektivität des Katalysators **C1** bot eine gute Ausgangslage, um die enantioselektive Synthese genauer zu untersuchen und mögliche Steigerungen in Ausbeute und Enantioselektivität zu erhalten. Als Nächstes wurden die natürlichen Alkaloide, also Cinchonidin (**Ch**), Chinin (**Cg**), Chinchonin (**Ci**) und Chinidin (**Cj**), verwendet. Keiner dieser Naturstoffe zeigte einen Umsatz der beiden Substrate zum Produkt, wodurch deutlich wurde, dass eine Modifizierung der Alkaloide nötig war.

Da das Alkaloid **C1** ein Derivat des Cinchonidins ist, wurde zunächst mit weiteren Modifikationen des Cinchonidins überprüft, welchen Einfluss einzelne Substituenten auf die Enantioselektivität haben (Schema 105). Dazu wurde die Hydroxygruppe mit unterschiedlich großen Substituenten geschützt. Die Methylschutzgruppe sowie die

Benzylschutzgruppe wurden miteinander verglichen. Dabei konnten mit beiden Alkaloiden entsprechende Umsätze zum Produkt verzeichnet werden. Das benzylgeschützte Alkaloid **C17** konnte im Vergleich zum methylgeschützten Alkaloid **C16** eine höhere Selektivität von e.r. 83:17 anstelle von e.r. 57:43 erzielen. Dementsprechend hatte die Größe der Hydroxyschutzung einen Einfluss auf die Selektivität, aber nicht auf den Umsatz. Es wurde überprüft, ob eine 2'-Substitution des Chinolinringes einen Einfluss auf die Produktbildung hatte. Deswegen wurde die 2'-Position des Chinolinringes mit einem *tert*-Butylrest (**C18**) versehen. Dadurch konnte eine Produktbildung von 40 % beobachtet werden mit einem e.r. von 57:43. Folglich ist es auch für die Synthese der Butyrolactone nötig, dass die 2'-Position einen Substituenten trägt, um eine mögliche Alkylierung des Chinolin-Stickstoffes zu verhindern. Dies wurde bereits im Kapitel 7.1.4.1 diskutiert. Um dieser Alkylierung vorzubeugen, wurden neben der Methylgruppe weitere Substituenten eingebracht. Der Vergleich der Alkaloide erfolgte mit der benzylgeschützten Hydroxygruppe. Es wurden das *N'*-Oxid des Chinolinringes, der 2'-Bromsubstituent und *n*-Butylsubstituent in 2'-Position einander gegenübergestellt. Dabei konnte das *N'*-Oxid **C8** eine Ausbeute von 28 % mit einem e.r. von 85:15 erzielen, das bromsubstituierte Alkaloid **C19** bildete das Produkt in einem e.r. von 83:17 und das butylsubstituierte Alkaloid **C20** ergab eine Produktbildung von 31 % mit einem e.r. von 84:16, wobei auch das *cis*-Diastereoisomer in einem Verhältnis von 3:1 auf der Seite des *trans*-Produktes gebildet wurde.

In Bezug auf den Katalysator **C1** konnten die Selektivitäten unabhängig vom Substituenten in der 2'-Position reproduziert werden, allerdings wurden wesentlich niedrigere Umsätze zum Produkt erzielt. Aus diesem Grund wurde bei den nächsten Versuchen die Methylgruppe in 2'-Position gleichgehalten und die Größe der Hydroxyschutzgruppe verändert. Die Idee dahinter war, dass eine sterisch anspruchsvollere Gruppe die Enantioselektivität erhöhen könnte. Dafür wurde die Hydroxygruppe der Alkaloide mit 1-Naphthylmethyl- (**C21**) oder 1,1-Diphenylmethylgruppen (**C22**) versehen. Die Enantioselektivität konnte dadurch nicht gesteigert werden. In beiden Fällen wurde auch das *cis*-Diastereoisomer in einem Verhältnis von 3:1 auf Seiten des *trans*-Produktes gebildet. Mit zunehmendem sterischem Anspruch der Gruppe sank die Produktbildung. Durch diese Erkenntnis wurde eine Verkleinerung des sterischen Anspruchs der Gruppe in Betracht gezogen. Mit Verwendung der allylgeschützten Hydroxygruppe des Alkaloids **C4** konnte weder der Umsatz noch die Enantioselektivität gesteigert werden. Eine weitere Möglichkeit die Hydroxygruppe zu schützen war eine Umlagerungsreaktion zu

α -Isocinchonidin (**C14**). Mit diesem Alkaloid konnte das Produkt **LD21** in 65 % Ausbeute und mit einem e.r. von 67:33 isoliert werden. Schlussendlich konnte durch die verschiedensten Modifikationen des Cinchonidins gezeigt werden, dass die Schützung der Hydroxygruppe sowie die Substitution in 2'-Position nötig waren, um zufriedenstellende Selektivitäten und Umsätze zu erzielen. Durch die Schützung der Hydroxygruppe mit dem Benzylrest und die Methylierung in 2'-Position des Chinolinringes konnten die besten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Selektivität erzielt werden.



Schema 105: Enantioselektive Synthese von LD21 mit Derivaten des Cinchonidins. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.

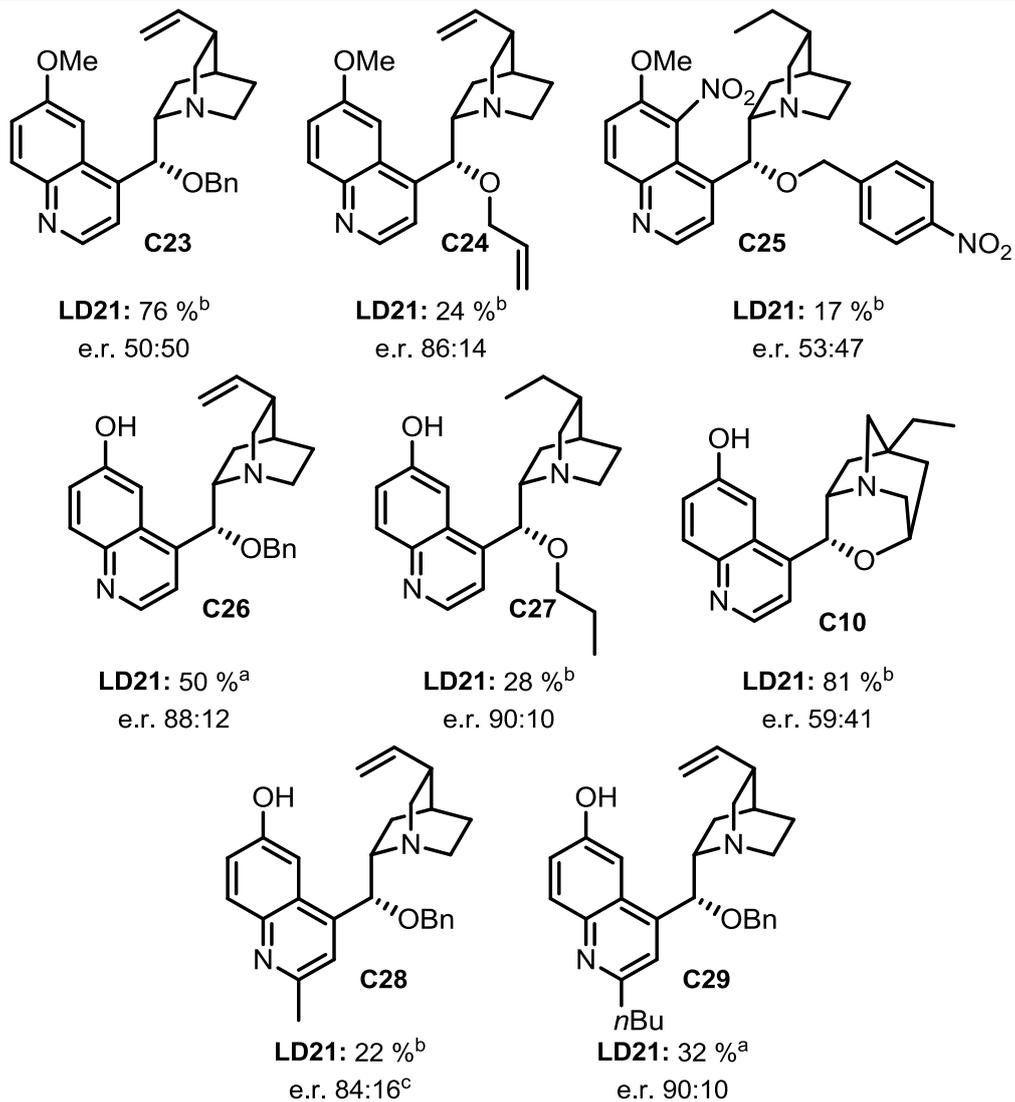
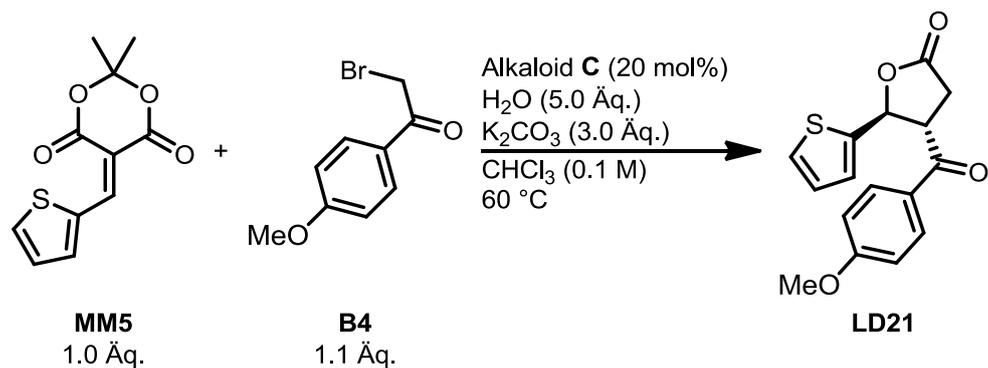
^b Quantifizierung des Produktes mit DMF als internen Standard durch ¹H-NMR-Analyse. ^c Produkt wurde in einem Diastereoisomerenverhältnis von d.r. 3:1 (trans:cis) auf der Seite des *trans*-Butyrolactons gebildet.

Nachdem ein großer Bereich von Modifikationen des Cinchonidins abgedeckt wurde, wurde das Alkaloid Chinin hinsichtlich Modifikationen untersucht (Schema 106). Zunächst wurde hierbei die Hydroxygruppe geschützt. Mit dem benzylgeschützten

Alkaloid **C23** konnte zwar ein hoher Umsatz zum Produkt erreicht werden, jedoch war dieses nicht stereoselektiv. Die Allylschutzgruppe (**C24**) bewirkte einen Anstieg der Enantioselektivität auf e.r. 86:14, konnte aber nur einen geringen Umsatz erzielen. Durch die Nitrierung des Alkaloids **C25** sollte untersucht werden, ob die 5'-Position einen Einfluss auf die Enantioselektivität besitzt. Bei der Nitrierung wurde auch der Benzylrest in *para*-Position nitriert. Es konnte eine geringe Produktbildung festgestellt werden und die Selektivität war der des benzylierten Chinins **C23** ähnlich, sodass diese Position bei diesem Alkaloid nicht weiter untersucht wurde.

Eine weitere Modifikation war die Entschützung der Methoxygruppe in der 6'-Position des Chinolins. Diese wurde unter basischen Bedingungen mit *n*-Propanthiol unter Reflux durchgeführt. Das Produkt **LD21** wurde mit diesem Katalysator **C26** in einer Ausbeute von 50 % isoliert und ergab eine hohe Selektivität von e.r. 88:12. Um auch hierbei den Einfluss der C-6'-Hydroxygruppe zu überprüfen, wurde die C-9-Hydroxygruppe mit einem *n*-Propylrest versehen. Dabei wurde das Produkt mit einer Ausbeute von 28 % erhalten und ergab einen Enantiomerenüberschuss von e.r. 90:10. Eine weitere Veränderung der Hydroxygruppe durch eine Umlagerungsreaktion zum α -Isocuprein (**C10**) erhöhte die Produktbildung auf 81 %, ergab aber einen drastischen Verlust in der Stereoselektivität, sodass dieses Alkaloid für die enantioselektive Synthese der γ -Butyrolactone nicht in Frage kommt.

Da sich bei den Modifikationen des Cinchonidins eine Kombination von Schützung der Hydroxygruppe und Einfügen eines Substituenten in 2'-Position des Chinolins als positiv erwies, wurde auch hier der Einfluss eines Substituenten in dieser Position untersucht. Es wurden eine Methylgruppe und eine *n*-Butylgruppe des methoxyentschützten, benzylierten Alkaloids **C26** eingefügt. Das Alkaloid **C28** mit der Methylgruppe erzielte einen geringen Verlust in der Selektivität auf e.r. 84:16 im Vergleich zum unsubstituierten Alkaloid **C26** (e.r. 88:12), mit dem Butylrest konnte ein e.r. von 89:11 detektiert werden, wobei der Umsatz zum Produkt geringer war als mit Alkaloid **C26**. Im Allgemeinen betrachtet, konnte mit den Derivaten des Chinins hinsichtlich der Produktbildung keine Steigerung erzielt werden. Es war jedoch durch die Entschützung der Methoxygruppe des Chinolinringes möglich, die Enantioselektivität auf e.r. 90:10 zu steigern. Unter Berücksichtigung der Ausbeute und der Enantioselektivität hat sich der Katalysator **C1** bewährt.



Schema 106: Enantioselektive Synthese von LD21 mit Derivaten des Chinins. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.

^b Quantifizierung des Produktes mit DMF als internen Standard durch ¹H-NMR-Analyse.

^c Verwendung von 8 mol% des Alkaloids.

Die Derivate des Chinidins und Cinchonins wurden ebenfalls untersucht (Schema 107). Wie das Chinidin (**Cj**) selbst, zeigte das hydroxymethylierte Chinidin **C5** keine Produktbildung. Das Produkt **LD21** konnte mit dem in 2'-Position bromsubstituierten Chinidin **C12** mit einer Ausbeute von 29 % als racemisches Gemisch isoliert werden. Das Alkaloid **C11** ergab das Produkt in einer Ausbeute von 26 % und das Enantiomer in einem geringen Überschuss von e.r. 43:57. Aufgrund der geringen Selektivität wurden keine weiteren Modifikationen des Cinchonins durchgeführt.

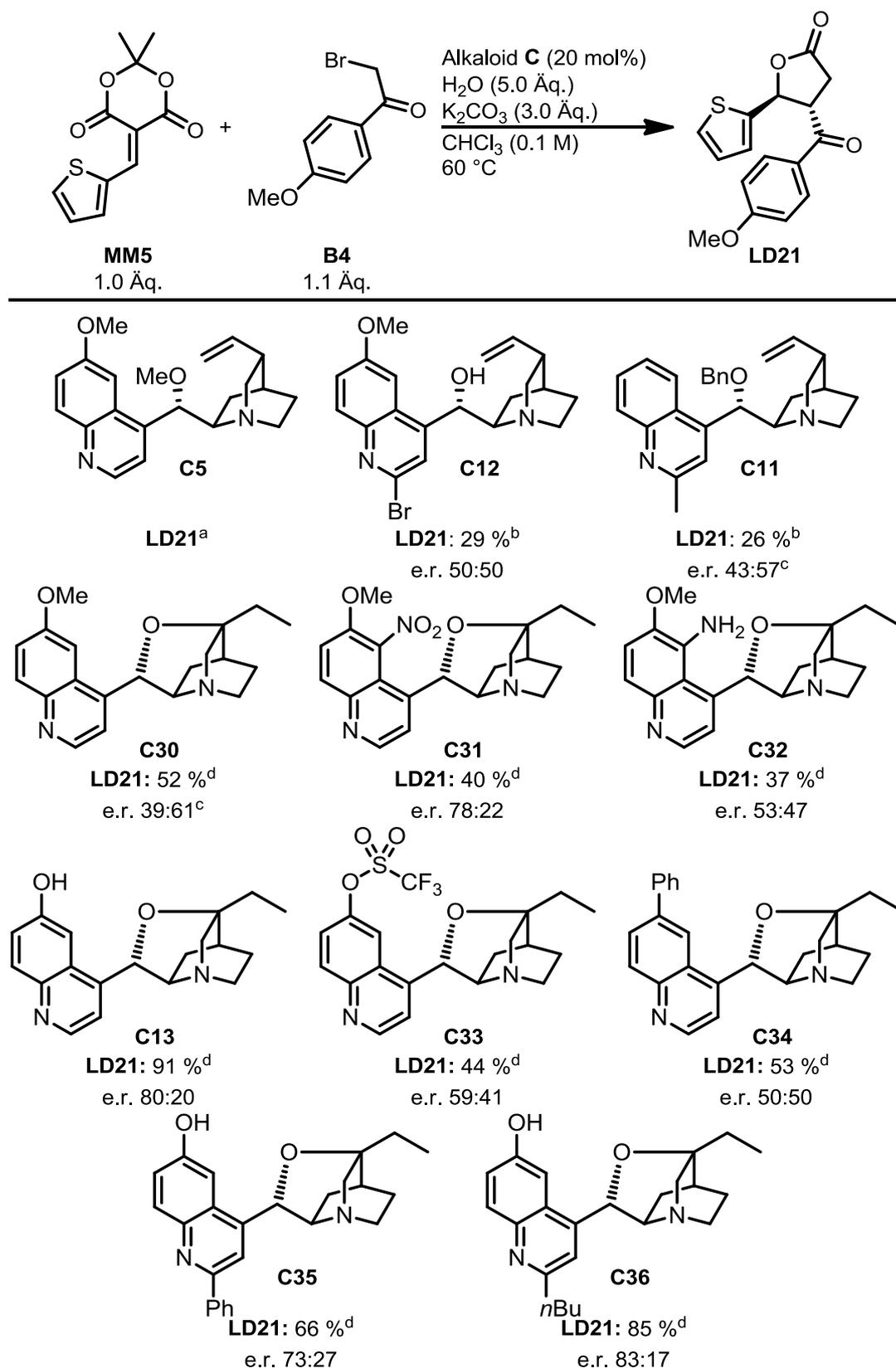
Das Chinidin konnte, ähnlich wie das Chinin, umgelagert werden.^[347] Dadurch wurden 52 % des Produktes erhalten. Das Enantiomer von **LD21** wurde in einem Verhältnis von e.r. 39:61 erhalten. Durch die Nitrierung in 5'-Position des Chinolinringes **C31** konnte die Selektivität umgedreht werden und es wurde ein Umsatz von 40 % festgestellt. Die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **C32** führte zu entsprechender Produktbildung, wobei die Selektivität abfiel.

Das β -Isocupreidin (**C13**) resultierte in einem hohen Umsatz zum Produkt von 91 %, welches ein Enantiomerenverhältnis von 80:20 aufwies. Um den Einfluss dieser Hydroxygruppe auf die Selektivität zu überprüfen, wurde die Polarität der Hydroxygruppe durch einen Trifluormethylsulfonsäureester (**C33**) und durch einen Phenylrest verändert. Mit beiden Gruppen wurde sowohl ein Verlust der Produktbildung als auch der Selektivität beobachtet. Dabei war das Produkt mit dem phenylsubstituierten Alkaloid **C34** racemisch. Die Hydroxygruppe war daher entscheidend für den hohen Umsatz und der Enantioselektivität.

Als Letztes wurde der Einfluss der Substitution in der 2'-Position untersucht. Dazu wurde die 2'-Position des Chinolinringes mit einem Phenyl- bzw. mit einem *n*-Butylrest substituiert. Das phenylierte Alkaloid **C35** bewirkte einen Verlust im Umsatz und in der Enantioselektivität. Mit dem butylsubstituierten Alkaloid **C36** wurde das Produkt zu 85 % gebildet und erreichte in dieser Versuchsreihe die höchste Selektivität mit einem e.r. von 83:17.

Demzufolge kann darauf geschlossen werden, dass sich die Hydroxygruppe in der 6'-Position des Chinolinringes, wie die Alkaloide **C13**, **C35** und **C36** zeigten, positiv auf die Selektivität auswirkt. Die Aminogruppe in der 5'-Position des Chinolinringes hatte wiederum keinen positiven Einfluss weder auf die Produktbildung noch auf die Enantioselektivität. Mit dem *n*-Butylrest in der 2'-Position des Alkaloids **C36** konnte zudem eine Steigerung der Selektivität gegenüber dem β -Isocupreidin erreicht werden.

Im Allgemeinen resultierte die Verwendung der verbrückten, tricyclischen Alkaloide in einer wesentlich kürzeren Reaktionszeit, sodass die Reaktion mit dem β -Isocupreidin (**C13**) zum Beispiel nach 2 Stunden vollendet war, wohingegen die anderen Alkaloide Reaktionszeiten bis zu 24 Stunden benötigten. Diese erhöhte Reaktivität beruht auf der erhöhten Nukleophilie des Chinuklidinstickstoffs aufgrund der reduzierten sterischen Hinderung um den nukleophilen Stickstoff und der dadurch bedingten Einschränkung der konformellen Rotation des großen Chinolinrestes.^[348] Die enantioselektive Synthese von **LD21** mit dem β -Isocupreidin wurde zusätzlich auf ihre Temperaturabhängigkeit hin untersucht. Die Reaktionen wurden bei 40 °C, 60 °C und 80 °C durchgeführt. Die Reaktionszeit änderte sich in Abhängigkeit der Temperatur, die Enantioselektivität blieb bei allen Temperaturen gleich.



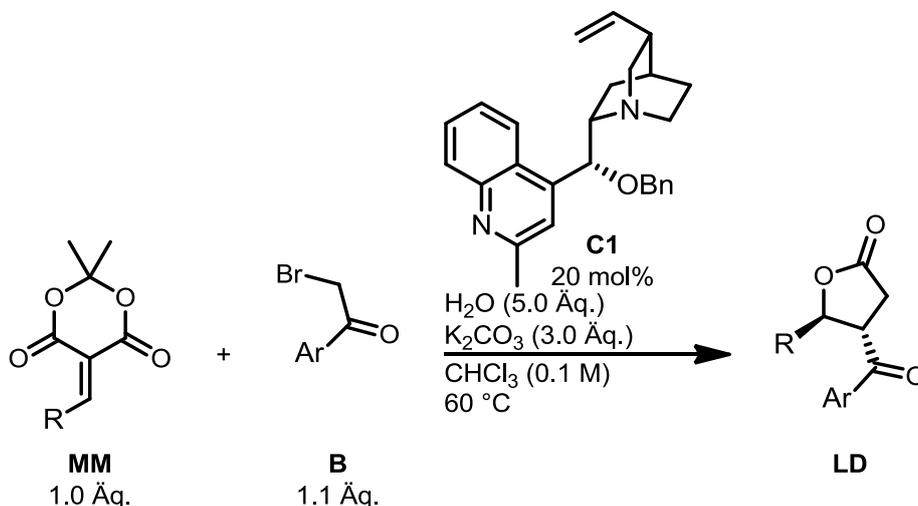
Schema 107: Enantioselektive Synthese von LD21 mit Derivaten des Cinchonins und Chinidins. Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgef\u00fchrt. ^a Keine Produktbildung. ^b Ausbeute des isolierten Produktes. ^c Anderes Enantiomer. ^d Quantifizierung des Produktes mit DMF als internen Standard durch ¹H-NMR-Analyse.

Nach dem ergebnisreichen Katalysatorscreening wurden die enantioselektiven Synthesen verschiedener γ -Butyrolactone durchgeführt. Zunächst wurde der Katalysator **C1** verwendet, da er synthetisch am effizientesten hinsichtlich der Ausbeute und des Zeitaufwandes darstellbar war. Die Resultate sind in (Tabelle 14) aufgelistet. Es konnten sehr gute Enantioselektivitäten erzielt werden, die einer Tendenz folgten. Mit zunehmendem, elektronenschiebendem Charakter des Donors wurden höhere Enantioselektivitäten erzielt. Diese Tendenz konnte auch bei der enantioselektiven Synthese der 2,3-Dihydrofurane erkannt werden. In den meisten Fällen konnte eine weitere Tendenz beobachtet werden, bei dem sich mit zunehmendem, elektronenschiebendem Charakter des Donors die Ausbeute erhöhte. Auch diese Tendenz wurde bei der enantioselektiven Synthese der 2,3-Dihydrofurane festgestellt.

Das *Michael*-System **MM1** ergab in der Synthese mit dem Donor **B1** eine Ausbeute von 57 % mit einem Enantiomerenverhältnis e.r. von 86:14. Mit dem Donor **B4** wurde eine Selektivität von e.r. 95:5 erreicht (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**Tabelle 14, Einträge 1, 2). Durch die zwei Methoxygruppen am Akzeptor **MM2** konnte mit dem Donor **B1** eine Steigerung des Enantiomerenverhältnisses auf e.r. 89:11 erzielt werden. Durch diesen Einfluss der Substituenten wird beim Öffnen des Cyclopropanes das Carbanion besser stabilisiert, sodass die Selektivität zunimmt. Mit dem Donor **B4** konnte eine Steigerung der Ausbeute auf 64 % und der Selektivität auf e.r. 96:4 bewirkt werden (Einträge 3, 4). Eine weitere Zunahme der positiven induktiven und mesomeren Effekte durch die drei Methoxygruppen am *Michael*-System **MM3** ergab eine Absenkung der Ausbeute, wobei die Enantioselektivitäten entsprechend hoch waren (Einträge 5, 6). Die Erniedrigung der Ausbeute ist auf die schlechter ablaufende *Michael*-Addition des Ylids an den Akzeptor zurückzuführen. Das Produkt **LD4** basierend auf dem dimethylaminosubstituierten Akzeptor **MM4** wurde mit einer Ausbeute von 76 % isoliert. Die Enantioselektivität sank im Vergleich zu den vorherigen Akzeptoren auf e.r. 69:31. Mit Erhöhung der positiven induktiven und mesomeren Effekte des Donors **B4** konnte die Enantioselektivität auf e.r. 86:14 gesteigert werden (Einträge 7, 8). Der Wechsel zum heteroaromatischen *Michael*-System **MM5** zeigte beide Tendenzen sehr deutlich. Hierbei wurde auch der Donor **B3** umgesetzt, welcher das Produkt in einer Ausbeute von 54 % mit einem e.r. von 62:38 ergab. Mit dem Donor **B1** konnte eine Ausbeute von 64 % mit einem e.r. von 68:32 erzielt werden. Der methoxysubstituierte Donor **B4** führte mit 72 % Ausbeute und einem e.r. von 83:17 zum Produkt (Einträge 9 – 11). Mit dem Akzeptor **MM6** konnten die Produkte **LD6** und **LD24** in geringen Ausbeuten und mäßigen Enantioselektivitäten isoliert werden. Aus diesem Grund wurde die Reaktion zum Produkt **LD24** mit dem β -

Isocupreidin (**C13**) wiederholt, da dieser Katalysator in dem Screening einen sehr hohen Umsatz bewirkte. Im Vergleich zu dem Katalysator **C1** sank das Enantiomerenverhältnis, wohingegen das Produkt **LD24** mit einer Ausbeute von 80 % isoliert werden konnte. Dies entsprach einer Erhöhung der Ausbeute um mehr als das Doppelte. Die Reaktion zum Produkt **LD6** wurde mit dem β -Isocupreidin nicht wiederholt, da hierbei das Enantiomerenverhältnis mit dem Katalysator **C1** gering war und mit dem β -Isocupreidin (**C13**) voraussichtlich weiter gesunken wäre (Einträge 12, 13). Mit dem Akzeptor **MM7** wurde das gleiche Phänomen beobachtet. Die Ausbeuten mit dem Katalysator **C1** lagen unter 50 %. Im Vergleich mit dem Akzeptor konnten höhere Enantioselektivitäten erzielt werden, sodass beide Reaktionen zu den Produkten **LD7** und **LD26** mit dem β -Isocupreidin (**C13**) wiederholt wurden. Dadurch konnten Ausbeutesteigerungen auf 41 % und 61 % unter Verlust der Enantioselektivität erzielt werden (Einträge 14, 15). Mit dem styrylsubstituierten Akzeptor **MM8** wurden die Produkte **LD8** und **LD28** in moderaten Ausbeuten in einem nahezu racemischen Gemisch isoliert. Die Flexibilität des Styrylsubstituenten verringerte die Enantioselektivität. Das Tosyl-Michael-System **MM12** ergab eine Ausbeute von 39 % mit einer hervorragenden Enantioselektivität von e.r. 98:2.

Tabelle 14: Enantioselektive Synthese verschiedener γ -Butyrolactone mit dem Katalysator **C1**.



Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
1			(-)- LD1 57 % (86:14)
2			(-)- LD12 51 % (95:5)

Tabelle 14 Fortsetzung: Enantioselective Synthese verschiedener γ -Butyrolactone mit dem Katalysator C1.

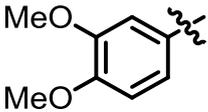
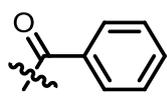
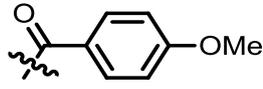
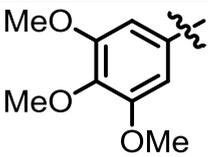
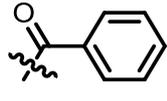
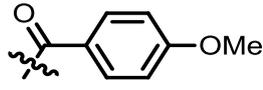
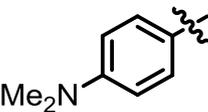
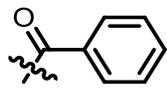
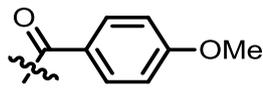
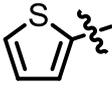
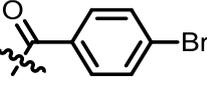
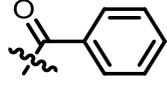
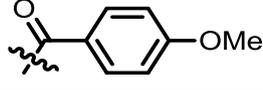
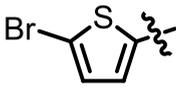
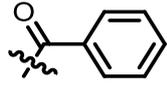
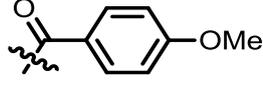
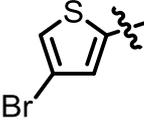
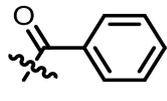
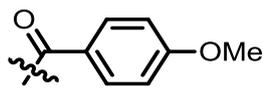
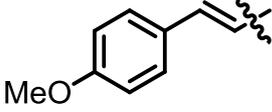
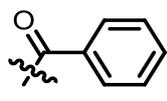
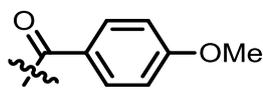
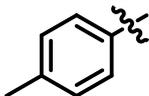
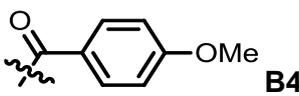
Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
3		 B1	(-)-LD2 51 % (89:11)
4		 B4	(-)-LD15 64 % (96:4)
5		 B1	(-)-LD3 49 % (88:12)
6		 B4	(-)-LD16 40 % (95:5)
7		 B1	(-)-LD4 76 % (69:31)
8		 B4	(-)-LD18 59 % (86:14)
9		 B3	(-)-LD20 54 % (62:38)
10		 B1	(-)-LD5 64 % (68:32)
11		 B4	(-)-LD21 72 % (83:17)
12		 B1	(-)-LD6 20 % (64:36)
13		 B4	(-)-LD24 35 % (76:24) 80 % (70:30) ^b
14		 B1	(-)-LD7 28 % (75:25) 41 % (67:34) ^b
15		 B4	(-)-LD26 45 % (86:14) 61 % (80:20) ^b
16		 B1	(-)-LD8 54 % (54:46)
17		 B4	(-)-LD28 53 % (56:44)

Tabelle 14 Fortsetzung: Enantioselektive Synthese verschiedener γ -Butyrolactone mit dem Katalysator C1.

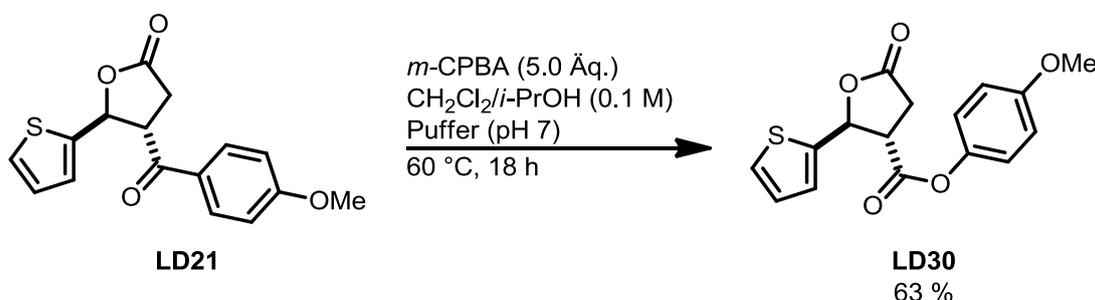
Eintrag	R	Ar	Ausbeute ^a (e.r.)
18		 B4	(-)-LD29 39 % (98:2)

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt, bei der die Zugabe der Edukte portionsweise erfolgte. ^a Ausbeute des isolierten Produktes. ^b Reaktionen wurden mit β -Isocupreidin durchgeführt.

Abschließend kann festgehalten werden, dass die enantioselektive Synthese zu den disubstituierten γ -Butyrolactonen erfolgreich durchgeführt werden konnte. Je nach eingesetzten Edukten ergaben sich Tendenzen, die auch in der enantioselektiven Synthese der 2,3-Dihydrofurane beobachtet werden konnten. Es wurden hohe Enantioselektivitäten bis zu einem e.r. von 98:2 erreicht.

7.2.5 Transformation durch *Baeyer-Villiger-Oxidation*

Um die Anwendung der γ -Butyrolactonsynthese zu erweitern, wurde eine *Baeyer-Villiger-Oxidation*^[349] des Lactons **LD21** durchgeführt. Der Arylrest migrierte vollständig gegenüber dem *sekundären* Alkylrest.^[350-353] Durch die *para*-Methoxygruppe konnte diese Wanderungstendenz begünstigt werden. Das *Baeyer-Villiger*-Produkt wurde mit einer Ausbeute von 63 % unter Erhalt der relativen Konfiguration isoliert (Schema 108). Durch diese Umlagerung wurde ein weiterer Zugang zu estersubstituierten Lactonen gezeigt, wodurch die Substratvielfalt erweitert werden könnte.



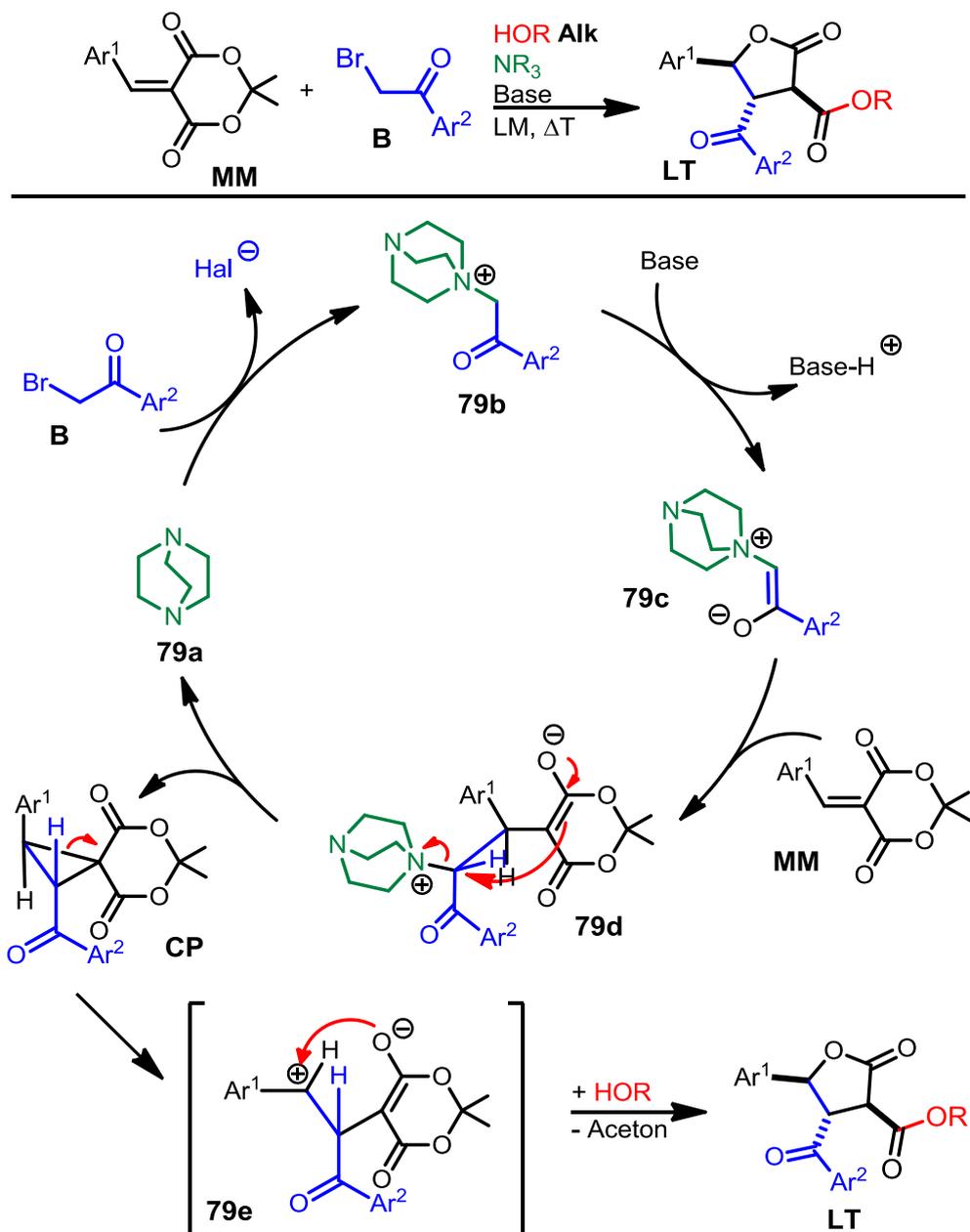
Schema 108: Transformation des Lactons **LD21** durch *Baeyer-Villiger-Oxidation*. Die Reaktion wurde in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt.

7.3 Ammoniumylid basierte Multikomponentenreaktion zur Synthese von α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen (LT)

7.3.1 Überblick

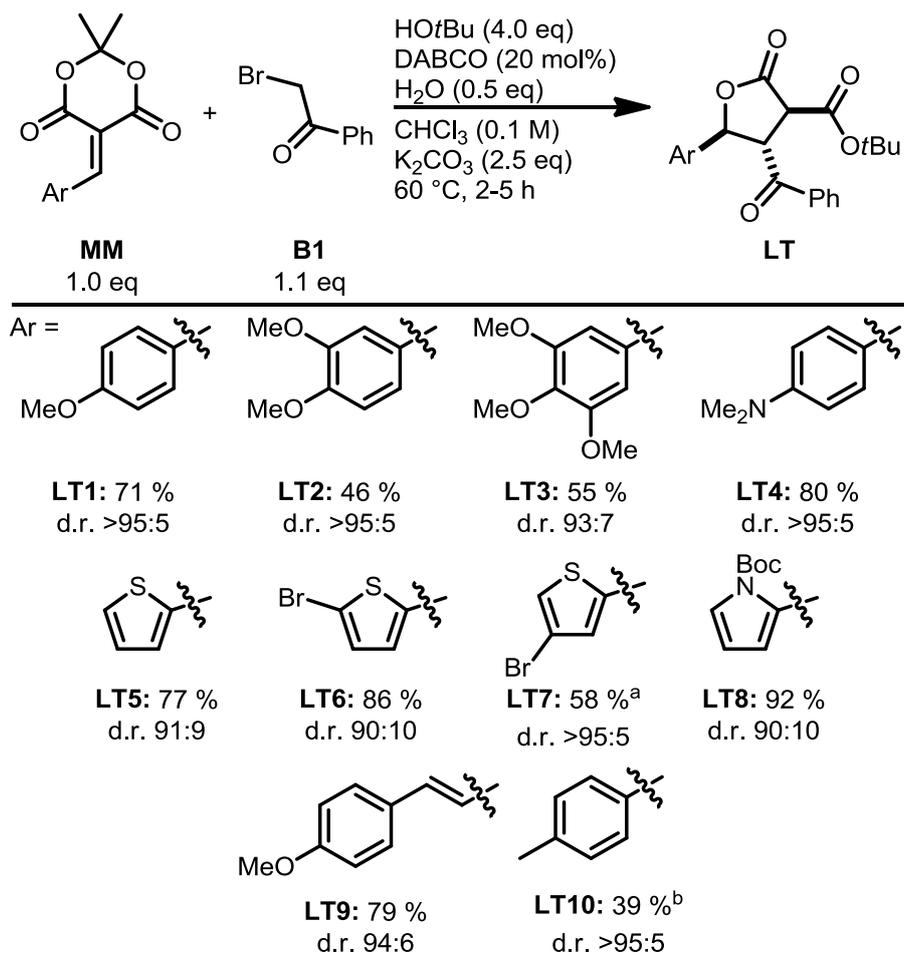
Eine Erweiterung zur Synthese von γ -Butyrolactonen stellte die Reaktion zwischen den im vorherigen Kapitel beschriebenen *Michael*-Systemen **MM** und den

Bromacetophenonkomponenten **B** mit Alkoholen **Alk** dar. Der Katalysezyklus wurde demnach entsprechend der β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonen formuliert. Der Unterschied besteht darin, dass der Alkohol anstelle des Wassers an das Intermediat **79e** addierte, wodurch keine Decarboxylierung stattfand (Schema 109). Alle drei Komponenten, Akzeptor **MM**, Donor **B** und Alkohol **Alk**, wurden zum Produkt **LT** umgesetzt, wodurch diese Reaktion als Multikomponentenreaktion^[199] angesehen werden kann.



Schema 109: Vorgeschlagener Mechanismus zur Synthese von all-*trans*- α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen abgewandelt nach Wu *et al.*^[192]

einem d.r. von 90:10. Der styrylsubstituierte Akzeptor **MM9** ergab in der Synthese zum trisubstituierten γ -Butyrolacton **LT9** eine gute Ausbeute von 79 %. Im Vergleich zum entsprechenden, disubstituierten γ -Butyrolacton stellte dies eine Ausbeutesteigerung dar. Das Toly-*Michael*-System **MM12** ergab das Produkt **LT10** in der geringsten Ausbeute von 39 % mit einer hohen Diastereoselektivität, die Reaktionszeit betrug 49 h und war somit sehr viel länger als bei den anderen Akzeptoren. Diese Tendenz wurde auch bei der Synthese des disubstituierten γ -Butyrolactons beobachtet.

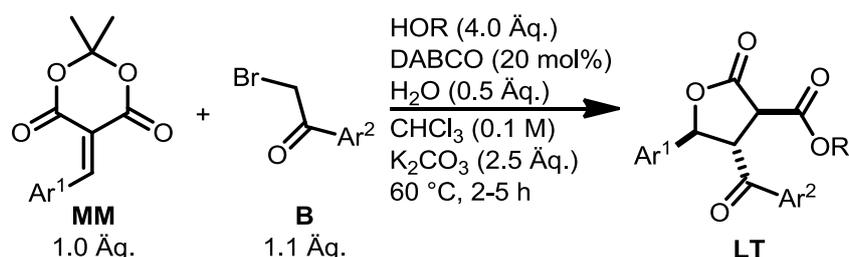


Schema 110: Racemische Darstellung von α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen mit verschiedenen *Michael*-Systemen. Die Reaktionen wurden in einem 0.25 mmol Ansatz durchgeführt. Es wurden die isolierten Ausbeuten angegeben. Die Diastereomerenverhältnisse wurden durch $^1\text{H-NMR}$ -Analyse bestimmt. ^a 8.5 h Reaktionszeit. ^b 49 h Reaktionszeit.

Im Allgemeinen konnten die trisubstituierten γ -Butyrolactone in moderaten bis sehr guten Ausbeuten mit sehr guten Diastereoisomerenverhältnissen isoliert werden. In der Reaktion wurden in einem Schritt gleich drei Stereozentren mit einem d.r. >90:10 aufgebaut.

Nachdem gezeigt werden konnte, dass verschiedene *Michael*-Systeme in der Reaktion erfolgreich umgesetzt werden konnten, wurde der Fokus auf die Substratvielfalt der

Alkohole und der Donorkomponenten gelegt (Tabelle 15). Zunächst wurden verschiedene Alkohole mit dem *Michael*-System **MM1** und dem Donor **B1** umgesetzt (Einträge 1 – 5). Während mit Ethanol (**Alk2**) das gewünschte Produkt **LT11** in 40 % Ausbeute und einem Diastereo-isomerenverhältnis von d.r. 92:8 gebildet wurde, wurden die entsprechenden Produkte mit den basenstabileren Alkoholen Benzylalkohol (**Alk3**), Allylalkohol (**Alk4**), *iso*-Propylalkohol (**Alk5**) und Furfurylalkohol (**Alk6**) in höheren Ausbeuten erhalten. Mit dem Furfurylalkohol konnte das Produkt **LT15** in 79 % Ausbeute isoliert werden. Die Diastereoselektivitäten waren sehr hoch und erzielten Werte größer als d.r. 95:5. Die geringste Selektivität wurde mit *iso*-Propylalkohol (**Alk5**) mit einem d.r. von 82:18 erhalten. Die verschiedenen Donorkomponenten wurden mit verschiedenen Akzeptoren und Alkoholen umgesetzt, wobei die Ausbeuten im Vergleich zum Donor **B1** geringer ausfielen. Die Reaktion mit den Edukten **MM1**, **B3** und *tert*-Butylalkohol (**Alk1**) ergab das Produkt **LT16** in einer Ausbeute von 66 % und mit dem Donor **B4** wurde das Produkt **LT17** in 54 % isoliert. Beide Produkte wurden in einer hohen Diastereoselektivität d.r. >95:5 erhalten (Einträge 6, 7). Durch Verwendung des Allylalkohols (**Alk4**) sanken die Ausbeute und die Diastereoselektivität (Einträge 8, 9). Das *Michael*-System **MM1** wurde durch das styrylsubstituierte **MM9** ersetzt und mit den Donoren **B3**, **B4** und *tert*-Butylalkohol (**Alk1**) umgesetzt. Dadurch konnten entsprechende Ausbeuten mit etwas geringeren Diastereoselektivitäten isoliert werden (Einträge 10, 11). Auch der Ester **B12** konnte mit dieser Methode umgesetzt werden und ergab das Produkt **LT22** in 78 % Ausbeute unter einem geringen Verlust der Diastereoselektivität mit einem d.r. von 84:16 (Eintrag 12). Festzuhalten war, dass alle Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten mit guten bis hervorragenden Diastereoselektivitäten erhalten wurden.

Tabelle 15: Anwendung der racemischen Synthese von α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonen hinsichtlich Produktvielfalt.

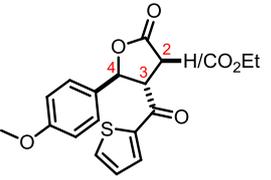
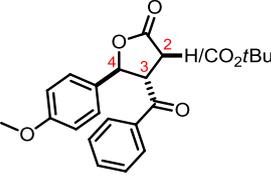
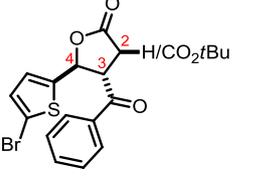
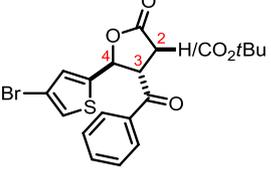
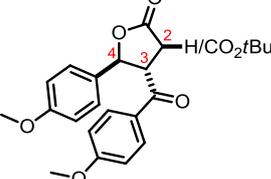
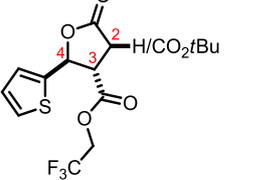
Eintrag	Ar ¹	Ar ²	R	Ausbeute ^a (d.r.)
1			-ethyl	LT11 40 % (92:8)
2			-Bn	LT12 47 % (>95:5)
3			-allyl	LT13 61 % (92:8)
4			- <i>i</i> propyl	LT14 69 % (82:18) ^b
5				LT15 79 % (92:8) ^b
6			- <i>t</i> Bu	LT16 66 % (>95:5)
7			- <i>t</i> Bu	LT17 54 % (>95:5)
8			-allyl	LT18 32 % (92:8)
9			-allyl	LT19 62 % (87:13)
10			- <i>t</i> Bu	LT20 52 % (94:6)
11			- <i>t</i> Bu	LT21 67 % (95:5)
12			- <i>t</i> Bu	LT22 78 % (84:16) ^b

Die Reaktionen wurden in einem 0.25 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.

^b Die Reaktion wurde in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt.

Um die Annahme der all-*trans*-trisubstituierten Lactone zu verifizieren, erfolgt in Tabelle 16 ein Vergleich der chemischen Verschiebungen von di- und trisubstituierten Lactonen mit literaturbekannten Verbindungen, welche als disubstituiertes (**LD31**) sowie trisubstituiertes Lacton **LT23** beschrieben wurden und deren Röntgenstrukturen bekannt sind.^[192] Werden die chemischen Verschiebungen der 2-H- und 3-H-Protonen in **LD31** und **LT23** miteinander verglichen, so verschieben sich 2-H und 3-H weiter ins Tieffeld. Die 4-H-Protonen verschieben sich leicht ins Hochfeld. Diese Verschiebungen sind bei allen Substanzen von **LD** nach **LT**-Hauptprodukt zu beobachten. Im Gegensatz dazu verschieben sich alle 4-H-Signale der **LT**-Diastereoisomere im Vergleich zum entsprechenden **LD** weiter ins Tieffeld. Die 3-H-Signale der **LT**-Diastereoisomere liegen in ähnlichen Bereichen wie die zugehörigen disubstituierten Lactone **LD**, jedoch immer weiter hochfeldverschoben als die Signale der **LT**-Hauptprodukte. Aufgrund dieser Tendenzen kann davon ausgegangen werden, dass die synthetisierten Lactone **LT** als *trans,trans*- α,β,γ -trisubstituierte γ -Butyrolactone vorliegen.

Tabelle 16: Vergleich der chemischen Verschiebungen von di- und trisubstituierten Lactonen mit literaturbekannten Verbindungen.

LD/LT	Protonen- positionen	LD (δ /ppm, J /Hz)	LT-Hauptprodukt (δ /ppm, J /Hz)	LT-Diastereo- isomer (δ /ppm, J /Hz)
		LD31 ^[192]	LT23 ^[192]	
	2-H	3.05, $J = 6.7$	4.20-4.33, (m)	-
	3-H	4.17, $J = 8.0$	4.65, $J = 10.5$, 9.5	-
		LD1	LT1	
	2-H	3.03, $J = 9.3^a$	4.11, $J = 10.2$	-
	3-H	4.29, $J = 9.3$, 7.6	4.78, $J = 9.5$	-
		LD6	LT6	
	2-H	3.01, $J = 9.2^a$	4.00, $J = 9.9$	4.12, $J = 9.6$
	3-H	4.37, $J = 9.1$, 7.2	4.87, (m)	4.33, $J = 9.4$
		LD7	LT7	
	2-H	3.03, $J = 9.2^a$	3.99, $J = 9.3$	4.12, $J = 9.6$
	3-H	4.35, $J = 9.1$, 7.1	4.86, $J = 8.9$	4.29, $J = 9.3$
		LD12	LT17	
	2-H	3.02, $J = 9.4^a$	4.13, $J = 10.4$	4.05, $J = 9.7$
	3-H	4.23, $J = 9.3$, 7.7	4.72, $J = 9.6$	4.26, $J = 9.3$
		LD22	LT22	
	2-H	3.03	3.94, $J = 10.9$	3.99, $J = 9.1$
	3-H	3.61, $J = 9.2$, 6.8	4.10, $J = 10.8$, 9.2	3.70, $J = 9.1$
	4-H	5.87, $J = 7.4$	5.78, $J = 9.2$	6.17, $J = 9.2$

^a Mittelwert der chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen 2_a und 2_b.

7.3.3 Enantioselektive Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone (LT)

Es wurde erfolgreich gezeigt, dass die Multikomponentenreaktion hinsichtlich des Substratspektrums erweitert werden konnte. Anschließend wurden die Synthesen enantioselektiv durchgeführt. Im vorangegangenen Kapitel 7.2.4 wurden die möglichen Katalysatoren ausgiebig untersucht. Der Aufbau der Stereozentren der trisubstituierten γ -Butyrolactone **LT** erfolgte analog zu dem Aufbau der disubstituierten γ -Butyrolactone **LD**. Dementsprechend erfolgte kein neues Katalysatorscreening und die enantioselektiven Synthesen wurden mit dem Katalysator **C1** durchgeführt. Bei den Reaktionen, in denen dieser Katalysator schon bei den disubstituierten Lactonen **LD** zu geringe Produktbildungen generierte, wurde β -Isocupreidin (**C13**) entweder direkt oder vergleichend verwendet. Die Ergebnisse der enantioselektiven Synthesen sind in Tabelle 17 aufgeführt. Da die enantioselektive Synthese des Produktes **LT1** mit dem Katalysator **C1** zu einer geringen Ausbeute führte, wurde die Synthese mit β -Isocupreidin (**C13**) wiederholt. Dies bewirkte eine Produktsteigerung von 43 % auf 72 % Ausbeute, wobei die Enantioselektivität von e.r. 91:9 auf e.r. 77:23 fiel (Tabelle 17, Eintrag 2 und Abbildung 21). Die Bestimmung der Enantioselektivität erfolgte durch Decarboxylierung des Produktes, da sich das Produkt **LT1** auf den HPLC-Säulen nicht trennen ließ. Die Decarboxylierung erfolgte ohne Verlust der Enantioselektivität, da die beiden Stereozentren in β - und γ -Position von der Decarboxylierung nicht beeinflusst werden (vgl. **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**Tabelle 14). Es konnte mit der Multikomponentenreaktion eine höhere Enantioselektivität erzielt werden als die Synthese von dem entsprechenden disubstituierten Lacton (vgl. e.r. 86:14).

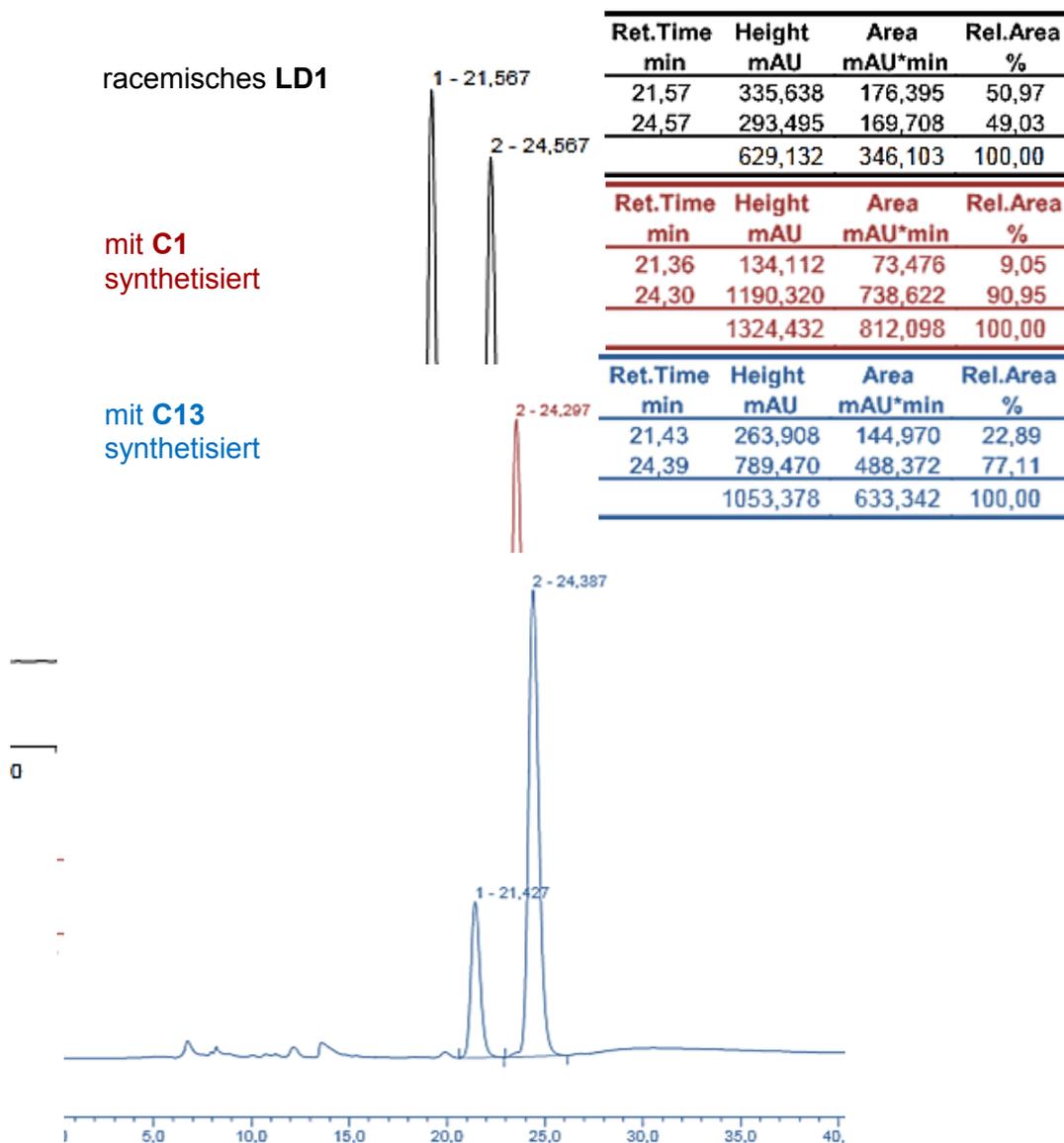
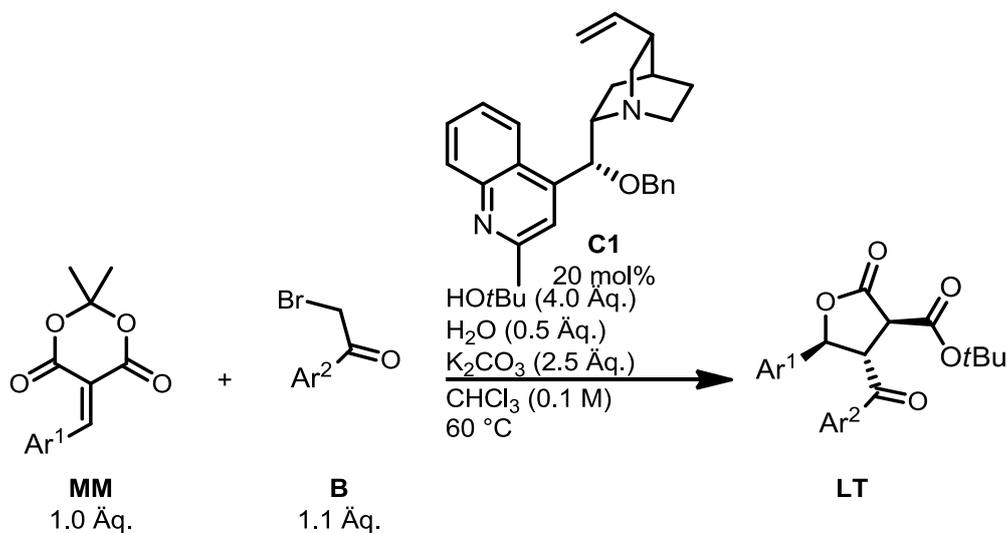


Abbildung 21: HPLC-Chromatogramme der Verbindung LD1. Das schwarze Chromatogramm zeigt das racemisch synthetisierte LD1, das rote das mit C1 synthetisierte LT1 und anschließend zum LD1 decarboxyliert und das blaue das mit C13 synthetisierte LT1 und anschließend zum LD1 decarboxyliert.

Die Synthesen unter Verwendung der Donoren **B3** und **B4** wurden direkt mit β -Isocupreidin (**C13**) durchgeführt. Dabei konnten moderate Ausbeuten mit guten Selektivitäten erreicht werden (Einträge 1, 3), wobei die Selektivitäten mit dem gleichen Katalysator höher ausfielen als mit dem Donor **B1**. Das elektronenreichere *Michael*-System **MM2** ergab mit dem Donor **B1** eine quantitative Ausbeute mit einer Selektivität von e.r. 84:16 (Eintrag 4). Auch dieses Enantiomerenverhältnis wurde durch Decarboxylierung bestimmt. Eine Erhöhung der elektronenschiebenden Gruppen am Arylring des Akzeptors **MM3** bewirkte wie bei dem Aufbau der disubstituierten Lactone **LD3** und **LD16** einen Abfall in der Ausbeute und in der Enantioselektivität (Eintrag 5). Mit dem Dimethylamino-Akzeptor **MM4** konnte wie zuvor auch eine Steigerung in der Ausbeute beobachtet werden (Eintrag 6) und vergleichend mit dem

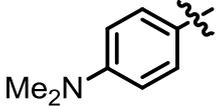
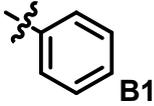
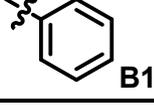
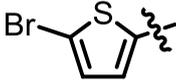
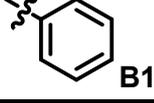
disubstituierten Produkt **LD4** war die Selektivität hierbei höher (vgl. Tabelle 14). Die Reaktion zwischen Akzeptor **MM5** und Donor **B1** wurde mit beiden Katalysatoren durchgeführt, wobei mit dem Katalysator **C1** eine Ausbeute der Verbindung **LT5** von 24 % mit einem e.r. von 83:17 und mit dem β -Isocupreidin (**C13**) eine Ausbeute von 75 % mit einem e.r. von 80:20 erhalten wurden (Eintrag 7). Mit dem *Michael*-System **MM6** konnte das Produkt **LT6** unter **C13**-Katalyse mit 70 % Ausbeute und einem e.r. von 74:26 isoliert werden (Eintrag 8).

Tabelle 17: Enantioselektive Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone.



Eintrag	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute ^a (e.r.)
1			(-)- LT16 63 % (86:14) ^b
2			(-)- LT1 43 % (91:9) ^c 72 % (77:23) ^{b,c}
3			(-)- LT17 65 % (84:16) ^b
4			(-)- LT2 99 % (84:16) ^c
5			(-)- LT3 48 % (78:22) ^b

Tabelle 17 Fortsetzung: Enantioselektive Darstellung der α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactone.

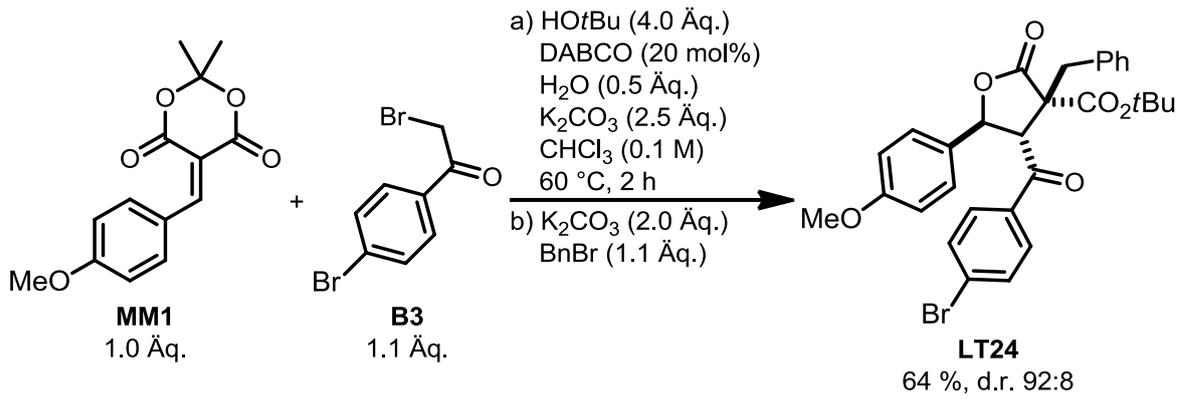
Eintrag	Ar ¹	Ar ²	Ausbeute ^a (e.r.)
6			(-)-LT4 72 % (76:24)
7			(-)-LT5 24 % (83:17) 75 % (80:20) ^b
8			(-)-LT6 70 % (74:26) ^b

Die Reaktionen wurden in einem 0.1 mmol Ansatz durchgeführt. ^a Ausbeute des isolierten Produktes.
^b Reaktion wurde mit β -Isocupreidin katalysiert. ^c Enantiomerenverhältnis wurde durch Decarboxylierung des Produktes bestimmt.

Es wurde gezeigt, dass die trisubstituierten γ -Butyrolactone enantioselektiv dargestellt werden konnten, wobei moderate bis hervorragende Ausbeuten mit guten Enantioselektivitäten erzielt wurden. Durch die Verwendung von β -Isocupreidin (**C13**) konnte die Ausbeute gesteigert werden, wodurch jedoch ein Verlust der Enantioselektivität entstand.

7.3.4 Transformation der Multikomponentenreaktion zum tetrasubstituierten γ -Butyrolacton

Die Multikomponentenreaktion wurde durch eine sequenzielle Zugabe eines Elektrophils als Ein-Topf-Reaktion erweitert, um ein quartäres Stereozentrum aufzubauen. Es wurde eine Alkylierung gewählt, da die vorhandenen Reaktionsbedingungen übernommen werden konnten. Nach vollständigem Umsatz zum trisubstituierten γ -Lacton **LT16** wurden zwei weitere Äquivalente an Base und 1.1 Äquivalente an Benzylbromid zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und das tetrasubstituierte Endprodukt **LT23** konnte mit 64 % Ausbeute und unter Erhalt der Diastereoselektivität mit einem d.r. von 92:8 isoliert werden (Schema 111).



Schema 111: Multikomponenten-Ein-Topf-Reaktion.

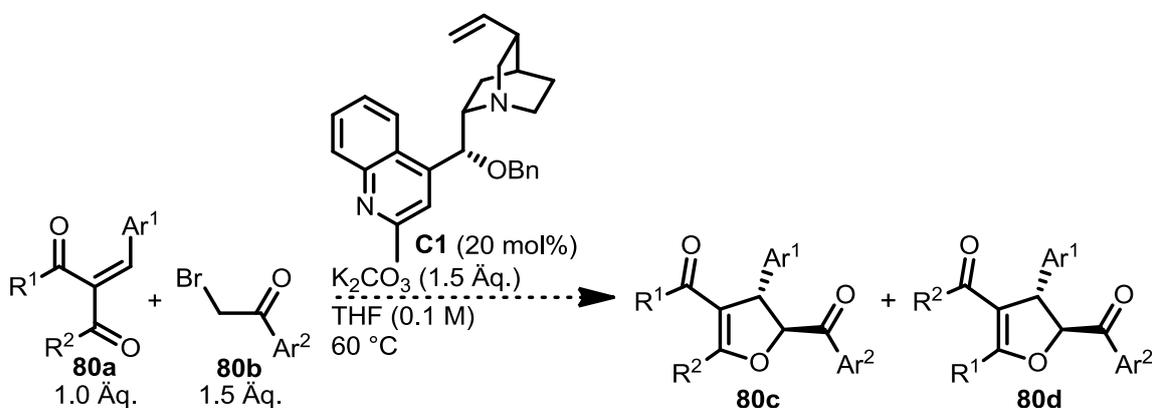
Die Erweiterung der Multikomponenten-Ein-Topf-Reaktion konnte erfolgreich durchgeführt werden. Weitere Untersuchungen bezüglich der Reaktionsbedingungen und der einzusetzenden Elektrophile wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit^[354] ausgearbeitet und werden hier nicht weiter diskutiert.

8 Ausblick

8.1 Ausblick des 2,3-Dihydrofuranprojektes

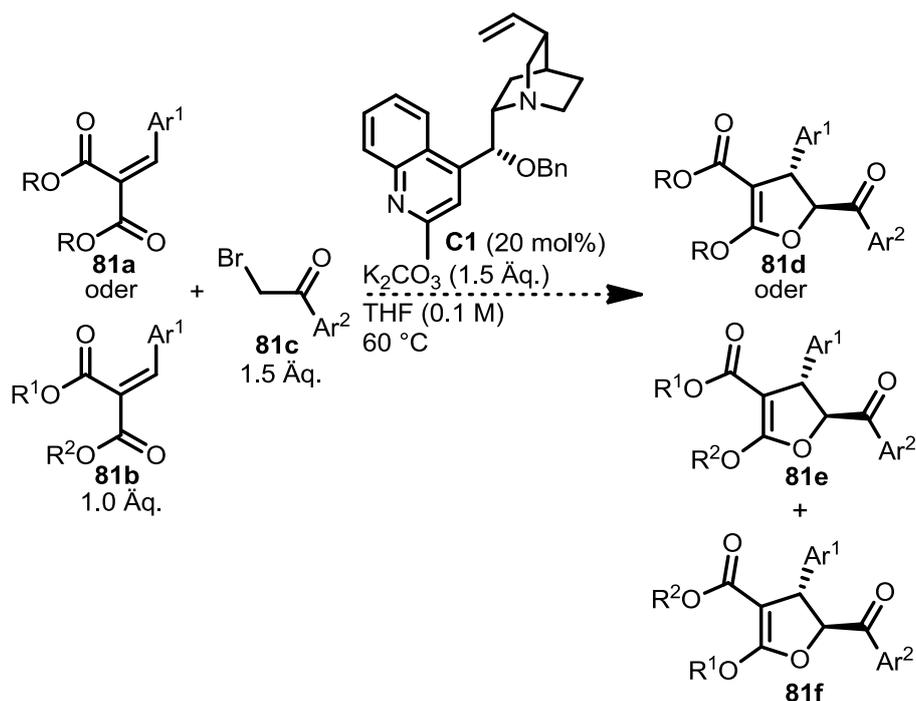
8.1.1 Weitere Variationen der *Michael*-Systeme

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen symmetrische 1,3-Dicarbonylverbindungen untersucht, welche ausgehend von Acetylaceton synthetisiert werden konnten. Es könnten auch asymmetrische 1,3-Dicarbonylverbindungen **80a** eingesetzt werden. Dabei können je nach eingesetzten Resten R^1 und R^2 verschiedene Konstitutionsisomere **80c/d** entstehen (Schema 112). Eine weiterführende Aufgabe könnte die selektive Synthese eines der beiden Konstitutionsisomere darstellen.



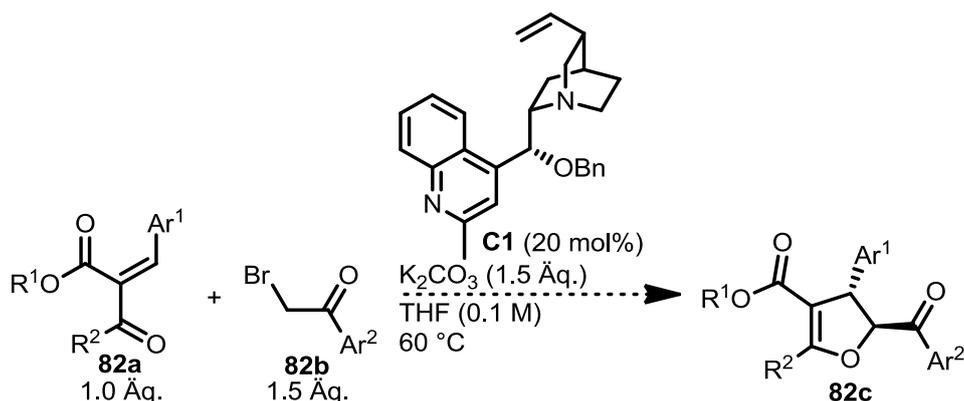
Schema 112: Synthese von 2,3-Dihydrofuranen mit asymmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Es könnten auch *Michael*-Systeme **81a/b** ausgehend von symmetrischen sowie asymmetrischen Diestern zur Darstellung von 2,3-Dihydrofuranen **81d-f** verwendet werden (Schema 113). Die Reaktionen dieser *Michael*-Akzeptoren sollten langsamer verlaufen als die Reaktionen der 1,3-Diketonverbindungen, da die Enolisierbarkeit bei Ketonen einfacher erfolgt. Durch die Esterfunktionalität im Produkt könnten weiterführende Reaktionen durchgeführt und die Produkte weiter diversifiziert werden.



Schema 113: Dihydrofuransynthese mit symmetrischen und asymmetrischen 1,3-Carboxylverbindungen.

Eine Kombination aus Keton und Ester im *Michael*-System **82a** sollte selektivere Produkte liefern. Hierbei kann ausgenutzt werden, dass Ketone schneller enolisieren als Ester. Dabei sollte hauptsächlich folgendes 2,3-Dihydrofuran **82c** gebildet werden (Schema 114). Durch die Esterfunktionalität können auch hierbei Folgereaktionen durchgeführt werden.



Schema 114: Reaktion eines asymmetrischen Akzeptors zum 2,3-Dihydrofuran.

Neben aromatischen Michael-Akzeptoren könnten auch aliphatische Akzeptoren untersucht werden. Für das aliphatische Michael-System **MA15** konnte in der enantioselektiven Synthese von 2,3-Dihydrofuranen keine Produktbildung aufgrund von Nebenreaktionen des Akzeptors beobachtet werden. Aus diesem Grund sollten

zunächst aliphatische Akzeptoren **83a-c** getestet werden, die kein α -Proton besitzen (Abbildung 22).

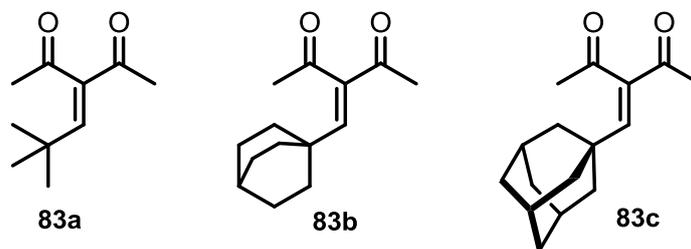


Abbildung 22: Beispiele für aliphatische *Michael*-Akzeptoren ohne α -Proton.

8.1.2 Weitere Variationen der Donorkomponente

In Kapitel 7.1.4 konnte aufgezeigt werden, dass bei der katalytischen, enantioselektiven Synthese der 2,3-Dihydrofurane die Enantioselektivität der Reaktionen von der Donorkomponente abhängig ist. Generell haben Bromacetophenonderivate mit elektronenschiebenden Substituenten höhere Enantioselektivitäten zur Folge als Derivate mit elektronenziehenden Substituenten. Diese Tendenz könnte weiter ausgenutzt werden, indem Derivate mit mehreren elektronenschiebenden Substituenten Verwendung finden. Dies sollte mit einer systematischen Zunahme an elektronenschiebenden Resten **84a-d** erfolgen (Abbildung 23).

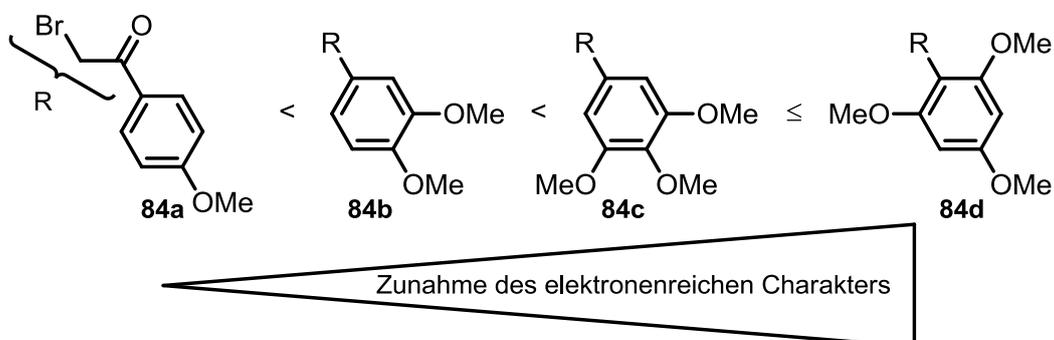


Abbildung 23: Systematische Zunahme der elektronenschiebenden Substituenten des Donors.

Interessant zu beobachten wäre, ob mit steigender Elektronendichte am Aromaten auch eine steigende Enantioselektivität zu beobachten wäre oder ob irgendwann eine Grenze des Umsatzes oder der Enantioselektivität erreicht werden würde. Natürlich sollten nicht nur Methoxygruppen am Aromaten untersucht werden, sondern diverse andere Substituenten wie zum Beispiel *N,N*-Dimethylamino-, Methyl-, *Isobutyl*- und Phenylsubstituenten. Ein Wechsel der Substituenten am Aromaten könnte auch zu Unterschieden in der Enantioselektivität führen. Des Weiteren könnten die Donoren auf heteroaromatischen Verbindungen erweitert werden (Abbildung 24), wobei es bei den

verschiedenen Heteroaromaten **85a-c** vermutlich sowohl zu Unterschieden in der Reaktivität als auch in der Enantioselektivität kommen wird. Der Stickstoff müsste sehr wahrscheinlich für die Synthese mit einer basenstabilen Gruppe, wie die Boc-Schutzgruppe, geschützt werden. Durch die Verwendung von Furan als heteroaromatische Donorkomponente kann eine Konsekutivreaktion durchgeführt werden, welche im nächsten Kapitel beschrieben wird. Chinolinderivate könnten ebenfalls interessante Donoren sein, da dieser Baustein in vielen biologisch aktiven Verbindungen vorkommt.^[355]

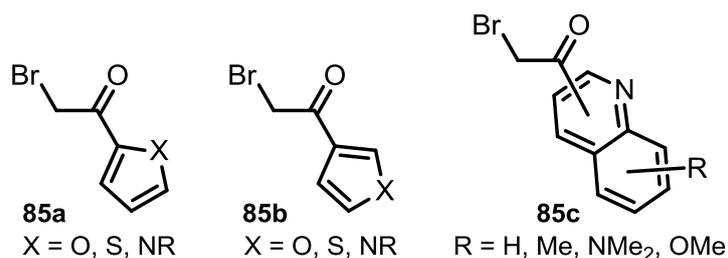
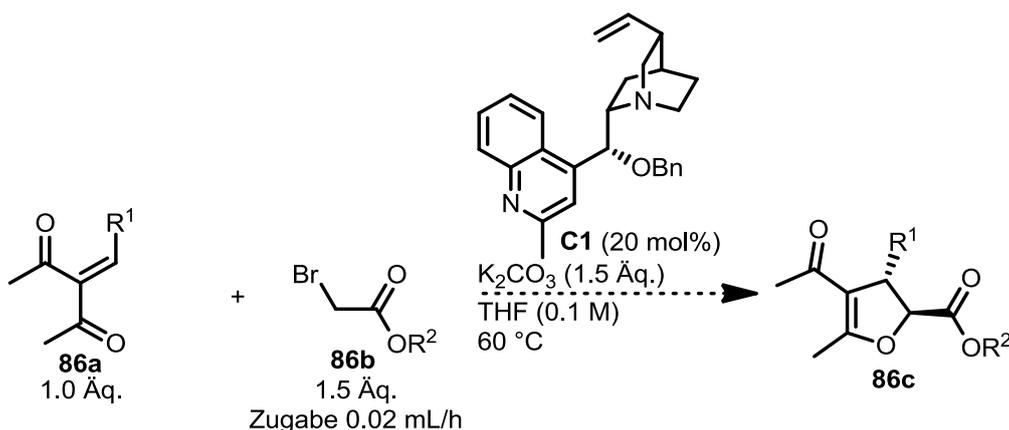


Abbildung 24: Heteroaromatische Donorkomponenten.

Im Kapitel 7.1.4.2 konnte gezeigt werden, dass sich Bromessigsäure-*tert*-butylester in der Synthese zu Dihydrofuranen umsetzen lässt. Im Folgenden könnten weitere Esterkomponenten, wie Bromessigsäureallylester, -benzylester, -ethyl-2,2,2-trifluorethylester und -furfurylester, getestet werden (Schema 115). Dabei sollten zunächst die bewährten Bedingungen, wie die Zugabe der Donoren **86b** über Spritzenpumpe sowie der Katalysator **C1**, übernommen werden.



Schema 115: Dihydrofuransynthese mit verschiedenen Esterkomponenten.

Der Donor Bromessigsäure-*tert*-butylester konnte mit dem Katalysator **C1** hervorragende Enantioselektivitäten von e.r. 99:1 erreichen, wobei die Diastereoselektivität von d.r. 1.6:1 im Verhältnis *trans*:*cis* (Kapitel 7.1.4.2, Tabelle 8)

gering war. Es könnte ausprobiert werden, ob das größere Schwefelatom im Donor Bromessigsäure-*tert*-butylthioester eine bessere Diastereoselektivität erzielen kann.

Nach dem Vorschlag verschiedene Esterkomponenten als Donoren einzusetzen, liegt es nahe, Amide als Donoren **87a** umzusetzen. Durch die Amidresonanz könnte es zu Unterschieden in der Reaktivität kommen, da die Acidität der α -Protonen herabgesetzt wird. Aus diesem Grund könnte es sein, dass hier ein Basenscreening erfolgen muss, da die Basenstärke von Kaliumcarbonat eventuell nicht ausreichend ist. Um das Problem der Acidität der α -Protonen zu umgehen, könnten auch Pyrrolidin-2-onamide **87b** oder Sulfonamide **87c** eingesetzt werden.

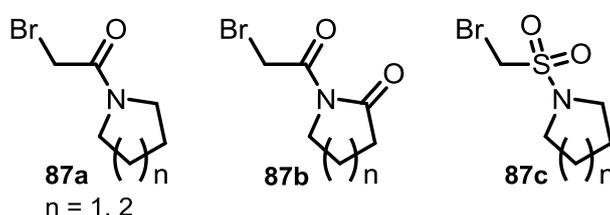


Abbildung 25: Amide und Sulfonamide als Donorkomponenten.

Auch Ketone könnten zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen eingesetzt werden, wobei hier zunächst auf Bromacetoketone **88a-c** zurückgegriffen werden sollten, die auf einer Seite keine α -Protonen besitzen (Abbildung 26). Interessant wäre hierbei zu beobachten, ob die Größe der Reste einen Einfluss auf die Selektivität hat.

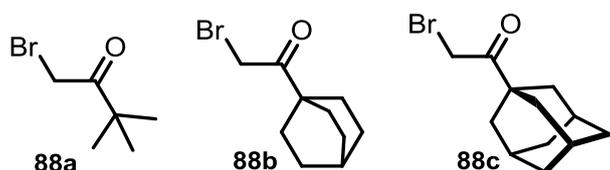
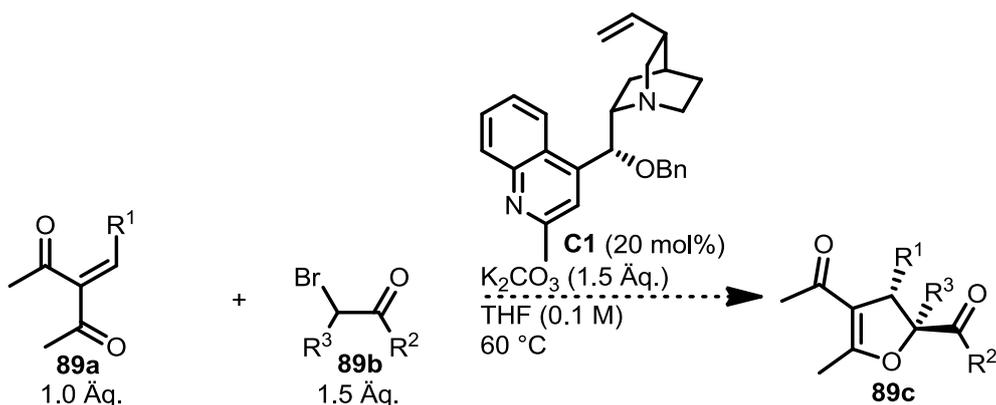


Abbildung 26: Beispiele für aliphatische Ketone als Donorkomponenten.

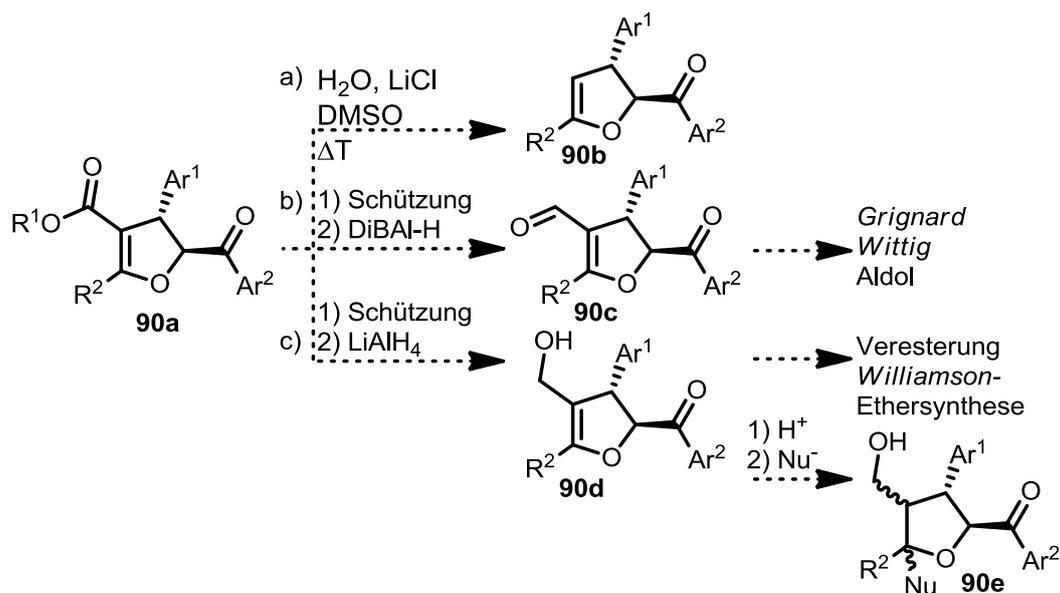
Es kann nicht nur der bis jetzt diskutierte Rest variiert werden, sondern es wäre denkbar, ein α -Proton durch einen Rest **89b** zu substituieren. Im Zuge der betrachteten Reaktion würde dabei ein quartäres Stereozentrum aufgebaut werden (Schema 116). Hierbei sollte sich die Größe des Restes R^3 (zum Beispiel Methyl) zunächst von der Größe des Restes R^2 unterscheiden, um die verschiedenen, möglichen Konformationen des Alkaloids im Übergangszustand möglichst wenig zu beeinflussen. Generell wird es mit einem kleineren Rest R^3 einfacher zu überprüfen sein, ob die Reaktion mit **89b** überhaupt möglich ist. Anschließend kann getestet werden, ob sowohl gute Enantioselektivitäten als auch gute Diastereoselektivitäten erzielt werden können, wenn die Reste R^3 variiert werden.



Schema 116: Aufbau eines quartären Stereozentrums im 2,3-Dihydrofuran durch einen verzweigten Donor.

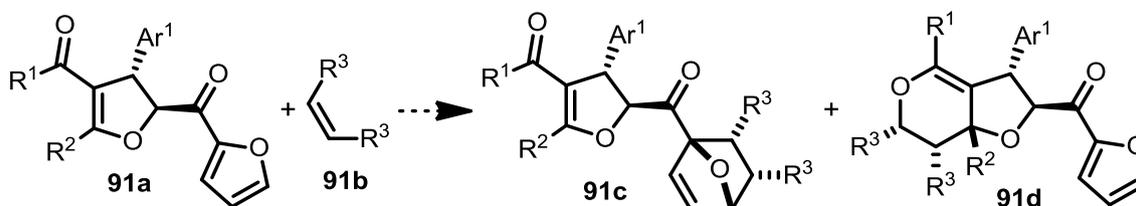
8.1.3 Transformationen und Folgereaktionen

Im Kapitel 8.1.1 wurde die Verwendung von asymmetrischen 1,3-Dicarbonylverbindungen beschrieben. Dabei entsteht im Produkt **90a** eine Estergruppe, welche für Folgereaktionen, wie die thermische Decarboxylierung (**90b**) mit Lithiumchlorid und Wasser in DMSO^[356] sowie für Reduktionen und dadurch zugängliche Transformationen zur Verfügung steht (Schema 117). Für die Umsetzungen mit DiBAL-H und LiAlH₄ muss zunächst die Ketogruppe mit Glykol geschützt werden, wobei der Ester nicht mit Glykol reagiert.^[357] Die Reduktion des Esters zum Aldehyd **90c** erfolgt mit DiBAL-H,^[358] wodurch anschließend *Grignard*-, *Wittig*- oder Aldolreaktionen durchgeführt werden können. Mit Lithiumaluminiumhydrid kann der Ester zum Alkohol **90d** reduziert werden,^[359] wodurch wiederum Veresterungen oder Veretherungen möglich werden. Die Doppelbindung des Dihydrofurans **90d** könnte durch saure Bedingungen protoniert werden, wodurch ein Nukleophil am erzeugten Oxoniumion angreifen könnte. Dadurch würden zwei neue stereogene Zentren (**90e**) gebildet.



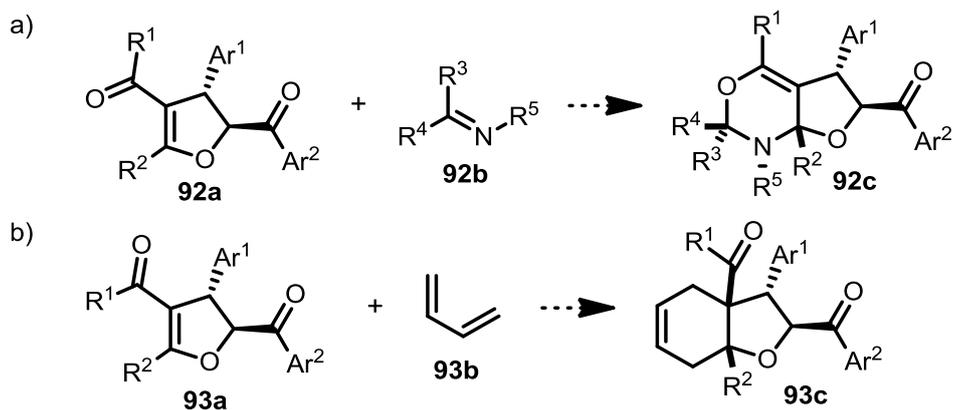
Schema 117: Mögliche Transformationen des 2,3-Dihydrofurans mit Esterfunktionalität. a) Decarboxylierung.^[356] b) Schützung des Ketons mit Glykol^[357] und anschließende Reduktion des Esters zum Aldehyd.^[358] c) Schützung des Ketons mit Glykol und anschließende Reduktion des Esters zum Alkohol.^[359]

Im Kapitel 8.1.2 wurde vorgeschlagen eine furylsubstituierte Donorkomponente zur Synthese von 2,3-Dihydrofuranen **91a** zu verwenden. Dies ermöglicht *Diels-Alder*-Reaktionen.^[143] Im Schema 118 wird schematisch die Reaktion mit einem Dienophil **91b** gezeigt, wobei das Produkt **91c** als *endo*-Produkt dargestellt ist. Als mögliches Nebenprodukt **91d** könnte auch eine Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion ablaufen.



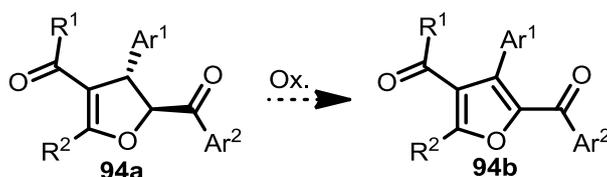
Schema 118: *Diels-Alder*-Reaktion mit einem Dienophil zum gewünschten Produkt **91c und dem Hetero-*Diels-Alder*-Produkt **91d**.**

Liegt der furylsubstituierte Donor im Produkt nicht vor, kann das Dihydrofuran entweder als Dien **92a** in einer Hetero-*Diels-Alder*-Reaktion oder als Dienophil **93a** in einer *Diels-Alder*-Reaktion eingesetzt werden (Schema 119).



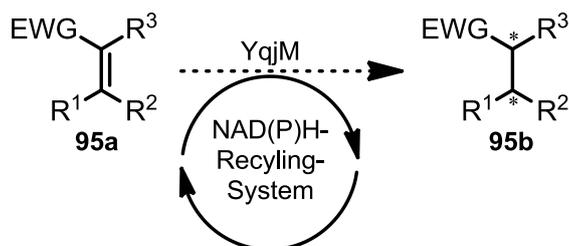
Schema 119: Reaktion des Dihydrofurans in einer a) Hetero-Diels-Alder-Reaktion und b) Diels-Alder-Reaktion.

Dihydrofurane **94a** können mit Braunstein^[153] oder mit Natriumnitrit^[360] zu Furan **94b** oxidiert werden. Dabei gehen die Stereoinformationen verloren, aber es werden hochsubstituierte Furane erhalten (Schema 120). Hierfür würde sich entsprechend eher die etablierte, racemische Methode anbieten, welche sich nicht der Stereoinduktion durch das Cinchona-Alkaloid bedient.



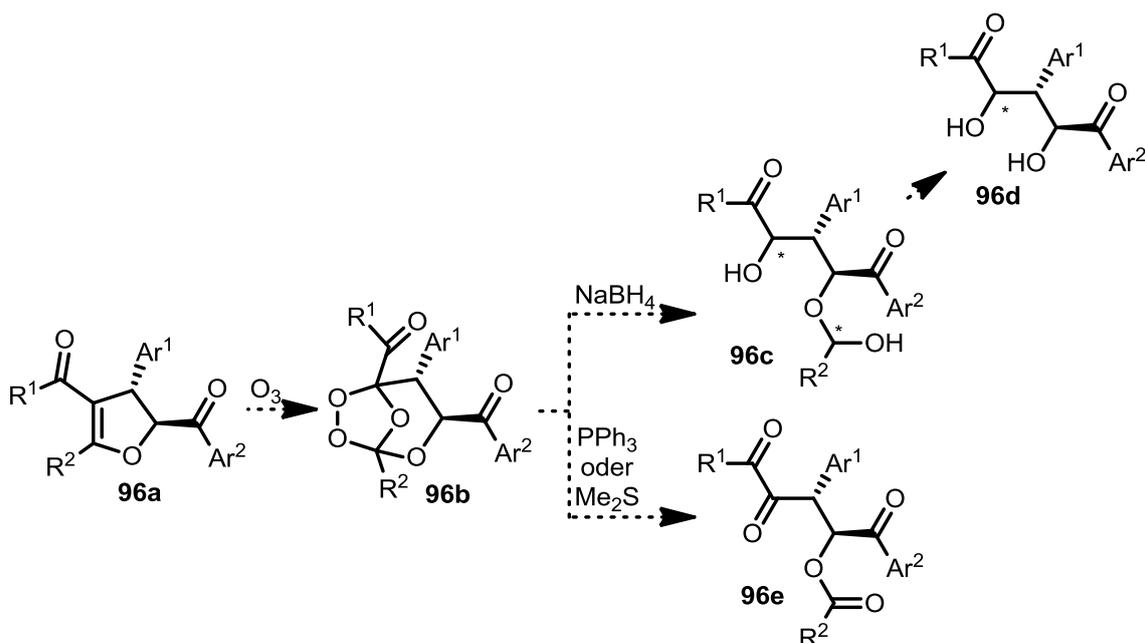
Schema 120: Oxidation zum Furan.

In dieser Arbeit wurde versucht, die Doppelbindung im Dihydrofuran auf klassischem Wege über Palladium auf Kohle zu reduzieren. Dabei konnte nach langen Reaktionszeiten kein Umsatz festgestellt werden. Auch die Reduktion mit dem H-Cube unter hohem Druck konnte die Doppelbindung nicht reduzieren. Es würde die Möglichkeit bestehen, die Doppelbindung mit Hilfe der Enoatreduktase YqjM zu reduzieren. Dabei könnten Tetrahydrofurane mit vier stereogenen Zentren selektiv aufgebaut werden. Das beschriebene Enzym ist generell in der Lage α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen, wie Enale, Enone, Carbonsäuren und Nitroalkene, zu reduzieren.^[361] In Schema 121 ist die Reduktion einer konjugierten Doppelbindung **95a** mit YqjM schematisch dargestellt.



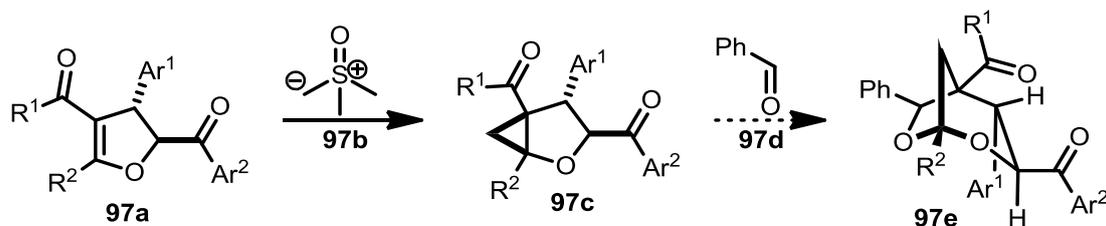
Schema 121: Schematische Darstellung der Reduktion einer konjugierten Doppelbindung mit YqjM.

Eine andere Möglichkeit die Doppelbindung im Dihydrofuran **96a** umzusetzen, stellt die Ozonolyse dar. Dabei wird die Doppelbindung durch Ozon gespalten und es können je nach Aufarbeitung unterschiedliche chirale, offenkettige Verbindungen entstehen, die wiederum Transformationsoptionen bieten. Die Reduktion des sekundären Ozonids **96b** mit Natriumborhydrid würde zu einem Diastereoisomerengemisch **96c** führen. Das entstehende Halbaminal ist instabil und würde zu **96d** hydrolysieren. Die Reduktion zum Keton **96e** sollte dabei enantiomerenrein verlaufen (Schema 122).



Schema 122: Ozonolyse des Dihydrofurans und Reduktion des sekundären Ozonids.

Eine weitere Transformation des Dihydrofurans **97a** könnte eine Cyclopropanierungsreaktion sein. Corey und Chaykovsky haben Cyclopropanierungen über Dimethyloxo-sulfoniummethylid vorgenommen.^[100] Die Cyclopropanierung konnte mit dem Corey-Ylid **97b** auch auf Dihydrofurane **97a** übertragen werden, wodurch der Bicyclus **97c** gebildet wurde.^[362] Eine folgende Aldol-Typ-Reaktion^[363, 364] könnte ein bicyclisches Acetal **97e** bilden (Schema 123).



Schema 123: Cyclopropanierung mit dem Corey-Ylid^[362] und anschließende Aldoltypreaktion.^[363, 364]

Es konnte gezeigt werden, dass 2,3-Dihydrofurane als Ausgangsstoffe für eine Reihe von Transformationen dienen können.

8.2 Ausblick des β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactonprojektes

8.2.1 Weitere Variationen der *Michael*-Systeme

Die Auswahl an *Michael*-Akzeptoren ist in diesem Projekt nicht so flexibel, wie im Dihydrofuranprojekt, da in der *Knoevenagel*-Kondensation ein Austausch der Meldrumsäure nicht von Vorteil ist. Folglich kann die Synthese der *Michael*-Systeme mit weiteren verschiedenen Aldehyden durchgeführt werden. Neben den bereits untersuchten Systemen könnten auch aromatische Aldehyde **98a-c** verwendet werden, die in der 2-Position elektronenschiebende Substituenten tragen. Die daraus resultierenden Stereoinduktionen könnten miteinander verglichen werden. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung könnten ausgeweitet werden, in dem der Einfluss gleicher oder auch verschiedener Substituenten in 2- und 4-Position betrachtet wird (Abbildung 27). Werden verschiedene Substituenten miteinander kombiniert, könnten weiterführende Reaktionen folgen. Des Weiteren könnten Folgereaktionen mit den bromhaltigen, heteroaromatischen *Michael*-Systemen durchgeführt werden. Mögliche Folgereaktionen durch die Wahl der Akzeptoren werden im Kapitel 8.2.3 diskutiert.

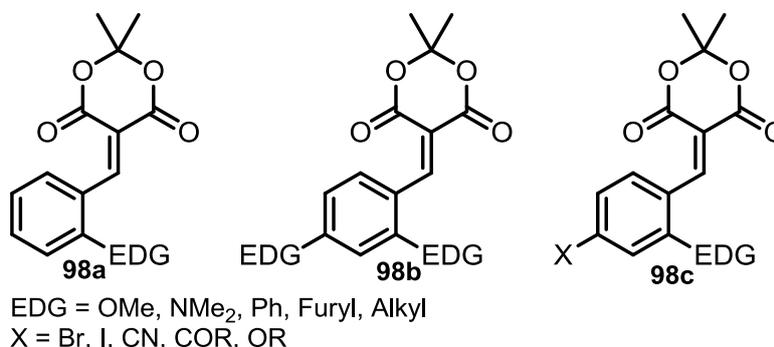


Abbildung 27: Beispiele von *Michael*-Systemen, die aus verschiedenen Aldehyden aufgebaut wurden.

Das tolylsubstituierte *Michael*-System **MM12** wurde in der enantioselektiven Synthese zum disubstituierten γ -Butyrolacton mit einer geringen Ausbeute von 39 % isoliert, erzielte aber eine hohe Stereoinduktion von e.r. 98:2 (Tabelle 14, Eintrag 18). Bessere Ausbeuten mit vergleichbarer Enantioselektivität könnten eventuell dadurch erzielt werden, in dem der induktive Effekt der Alkylgruppe erhöht wird. Dabei könnten die Alkylsubstituenten *iso*-Propyl- oder *iso*-Butylreste getestet werden oder die Anzahl der Methyl- bzw. der Alkylgruppen am aromatischen Ring **99a-c** erhöht werden (Abbildung 28).

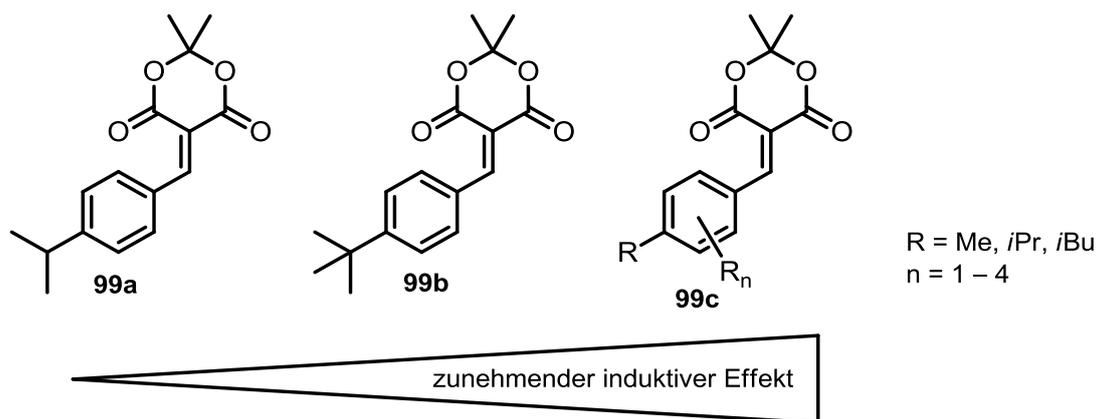
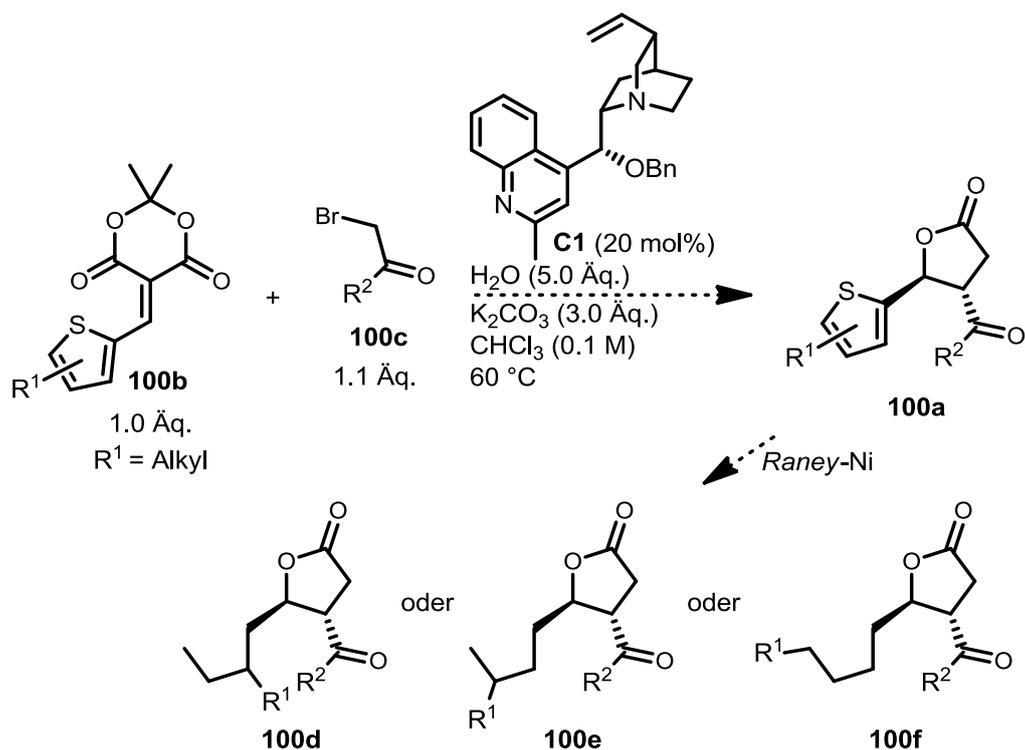


Abbildung 28: Die Erhöhung des induktiven Effektes könnte eine Zunahme der Ausbeute bewirken.

Im Kapitel 7.2 konnte gezeigt werden, dass bromsubstituierte Thiophen-*Michael*-Systeme erfolgreich in der Synthese von β,γ -Butyrolactonen umgesetzt werden konnten. Die Synthese von β,γ -Butyrolactonen **100a** könnte mit weiteren verschieden substituierten Thiophenen **100b** durchgeführt werden. Anschließend könnten diese mit *Raney*-Nickel entschweifelt und gesättigt werden, um somit einen Zugang zu aliphatischen Verbindungen **100d-f** zu gelangen.^[365] Je nach substituiertes Thiophen können lineare oder verzweigte Alkylreste aufgebaut werden (Schema 124).

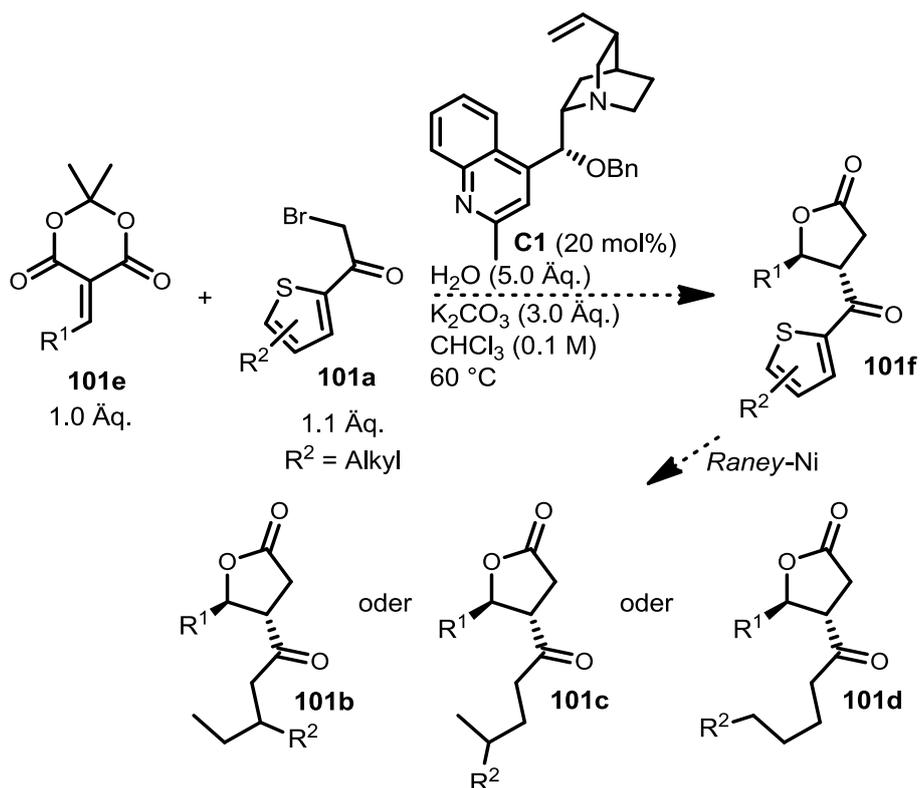


Schema 124: Zugang zu aliphatisch substituierten Butyrolactonen.

8.2.2 Weitere Variationen der Donorkomponente

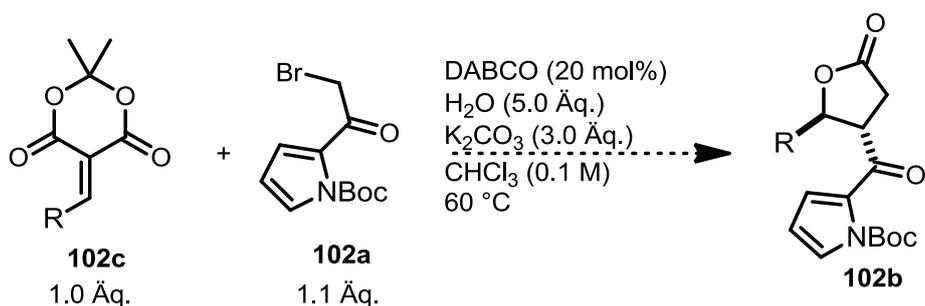
Im Kapitel 7.2.4 konnte gezeigt werden, dass die Enantioselektivität der disubstituierten γ -Butyrolactone mit zunehmendem elektronenschiebendem Charakter der Donorkomponente stieg. Diese Tendenz wurde auch bei der Synthese von 2,3-Dihydrofuranen beobachtet, sodass hier die gleichen Vorschläge wie in Kapitel 8.1.2 unterbreitet werden können.

Die Entschwefelung des Thiophens, wie in Schema 124 beschrieben wurde, könnte auch mit der Donorkomponente **101a** durchgeführt werden, sodass aliphatische Ketone **101b-d** entstehen (Schema 125).



Schema 125: Zugang zu aliphatischen ketonsubstituierten Butyrolactonen.

Das pyrrolsubstituierte *Michael*-System **MM8** konnte erfolgreich als disubstituiertes Lacton in 93 % Ausbeute isoliert werden (Schema 103). Auf Grund dieser Tatsache könnte das Pyrrol auch als Donorkomponente **102a** untersucht werden, wodurch ebenfalls hohe Ausbeuten von **102b** zu erwarten wären. Pyrrol-derivate sind interessante Verbindungen, da sie in vielen Hinsichten biologische Aktivitäten aufweisen.^[366-368]



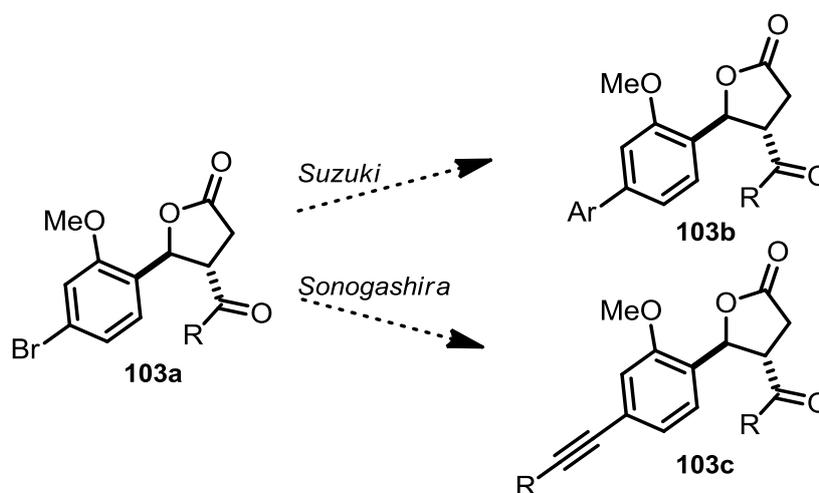
Schema 126: Synthese von disubstituierten Lactonen mit pyrrolsubstituierter Donorkomponente.

Im Rahmen der disubstituierten Lactonsynthese wurde die Esterkomponente **B12** in hervorragender Ausbeute zum Produkt umgesetzt (Tabelle 12, Eintrag 12). Folglich könnten weitere Synthesen zum disubstituierten γ -Butyrolacton mit diesem Donor

erfolgen, wodurch viele Transformationen ermöglicht werden. Mögliche Folgereaktionen werden im nächsten Kapitel diskutiert.

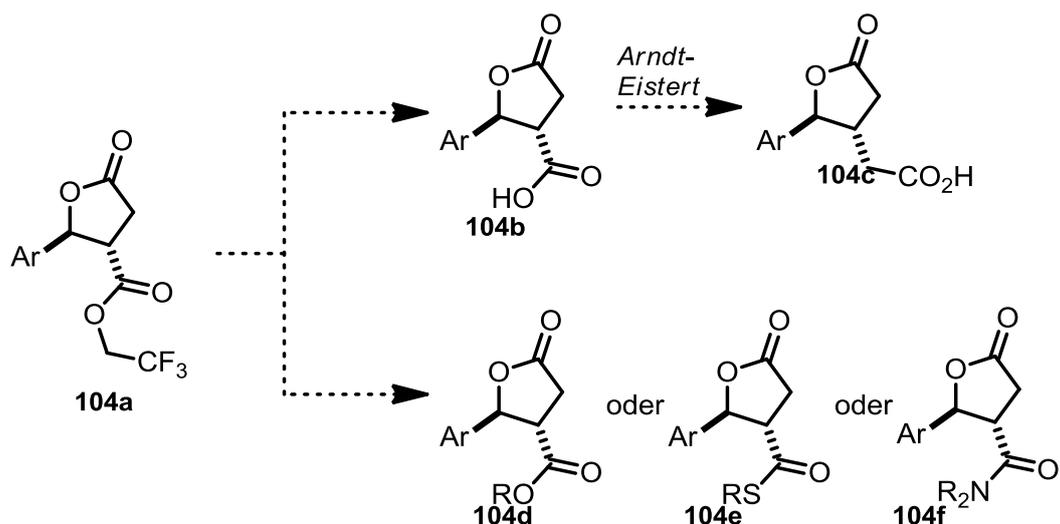
8.2.3 Transformationen und Folgereaktionen

Im Kapitel 8.2.1 wurde vorgeschlagen, disubstituierte aromatische *Michael*-Systeme für die Synthese von disubstituierten Lactonen **103a** zu verwenden, um Folgereaktionen zu ermöglichen. Dabei könnte auf Halogensubstituenten zurückgegriffen werden, die die klassische Metallkatalyse erlauben, wie zum Beispiel *Suzuki*- (**103b**) und *Sonogashira*-Kupplungen (**103c**) (Schema 127).



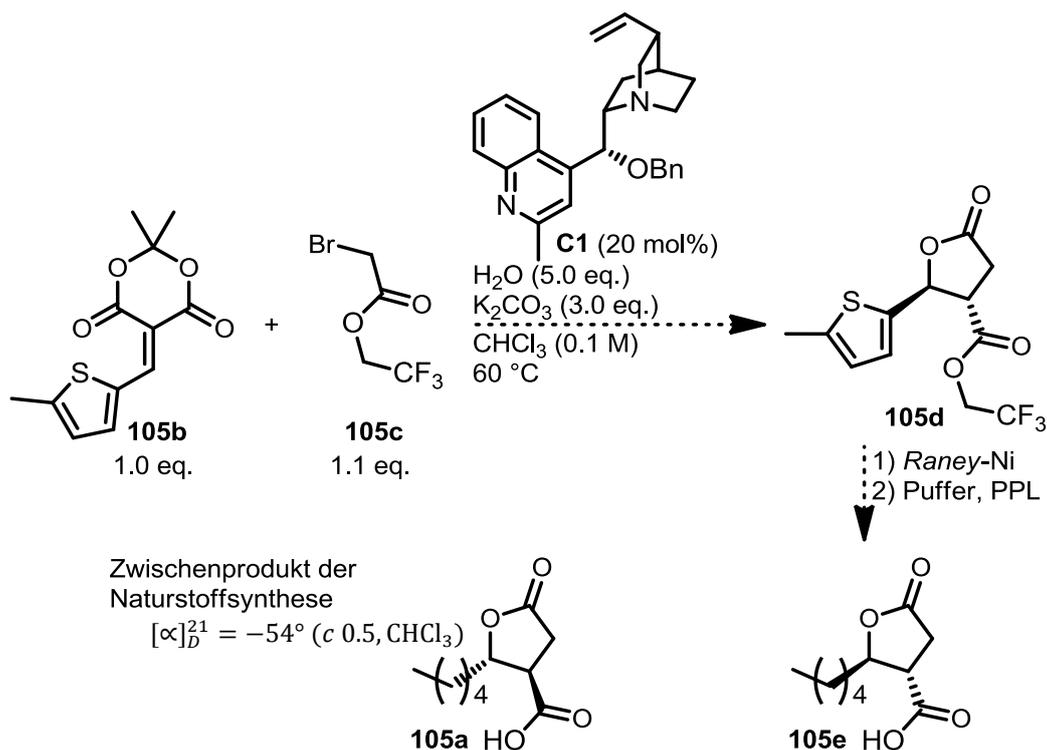
Schema 127: Folgereaktionen mittels Metallkatalyse.

Der Einsatz von Estern als Donorkomponente ermöglicht weiterführende Reaktionen. Neben einer basischen Verseifung des Esters **104a** zu Verbindung **104b** und anschließender Kettenverlängerung durch *Arndt-Eistert*-Homologisierung zu **104c** können auch Umesterungen **104d-f** durchgeführt werden (Schema 128). Die Umesterung ermöglicht den Zugang zu vielen verschiedenen Produkten sowie zu Thioestern oder Amiden. Amide als Donorkomponente in der Synthese zu disubstituierten γ -Butyrolactonen konnten mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methode nicht umgesetzt werden, wodurch dieser Weg interessant sein könnte.



Schema 128: Mögliche Estertransformationen.

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration der disubstituierten γ -Butyrolactone kann ein Zwischenprodukt der Synthese von (-)-Methylenolactocin herangezogen werden. Das Zwischenprodukt 5-Oxo-2-*n*-pentyltetrahydrofuran-3-carbonsäure (**105a**) wurde vollständig charakterisiert.^[168] Ein möglicher Syntheseweg zu diesem Zwischenprodukt wird in Schema 129 dargestellt. Zunächst wird ein geeignetes Thiophen-*Michael*-System **105b** mit einem Ester **105c** als Donorkomponente zu **105d** umgesetzt. Anschließend erfolgt die Entschwefelung, wie in Kapitel 8.2.1 beschrieben wurde, um den aliphatischen Teil aufzubauen. Zum Schluss wird der Ester enzymatisch verseift, wodurch Verbindung **105e** erhalten wird.^[212] Durch den Vergleich der spezifischen Drehwerte kann die absolute Konfiguration ermittelt werden.



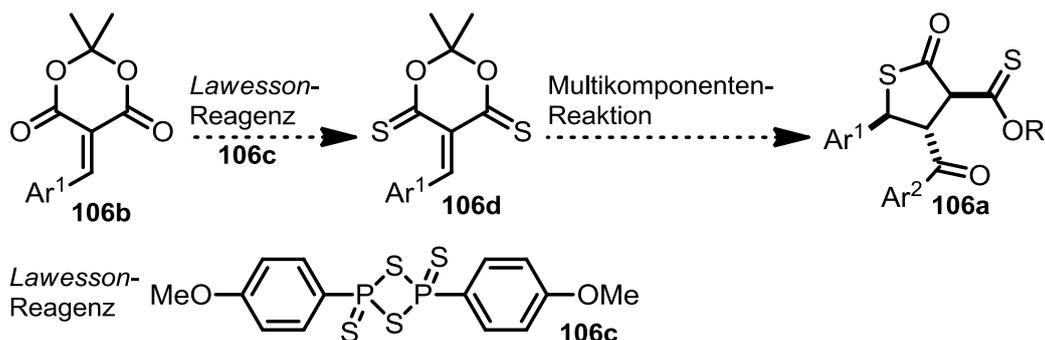
Schema 129: Mögliche Synthese zu β -Carbonsäure- γ -*n*-pentyl- γ -butyrolacton zur Bestimmung der absoluten Konfiguration. PPL: Schweinepankreaslipase.

8.3 Ausblick des α,β,γ -trisubstituierten γ -Butyrolactonprojektes

8.3.1 Weitere Variationen der Michael-Systeme

Die Multikomponentenreaktion zu den trisubstituierten γ -Butyrolactonen baut auf die Synthese der disubstituierten γ -Butyrolactonen auf. Folglich gelten hier die gleichen Vorschläge bezüglich der Modifikationen der Akzeptoren wie in Kapitel 8.2 erläutert wurde.

Eine Ergänzung könnte hier der Austausch der Carbonylsauerstoffe der Meldrumsäureeinheit durch Schwefel sein. Dadurch könnte die Produktpalette der Lactone auf hochsubstituierte Dihydrothiophen-2(3*H*)-one **106a** erweitert werden. Dafür müsste das gewünschte *Michael*-System **106b** zunächst mit dem *Lawesson*-Reagenz **106c** umgesetzt werden.^[369] Anschließend kann die in dieser Arbeit etablierte Multikomponentenreaktion durchgeführt werden (Schema 130).



Schema 130: Thionierung eines *Michael*-Akzeptors und anschließende Umsetzung in der Multikomponentenreaktion.

8.3.2 Weitere Variationen der Donorkomponente

Mit dem Bromacetophenon **B1** als Donor konnten in der Multikomponentenreaktion generell höhere Ausbeuten erzielt werden als mit dessen Derivaten (Kapitel 7.3). Daher könnte hier auf die weiterführende Variation der Bromacetophenonderivate verzichtet werden. Heteroaromatische oder aliphatische Donorkomponenten **107a-g** könnten vertiefend in dieser Synthesefolge getestet werden (Abbildung 29).

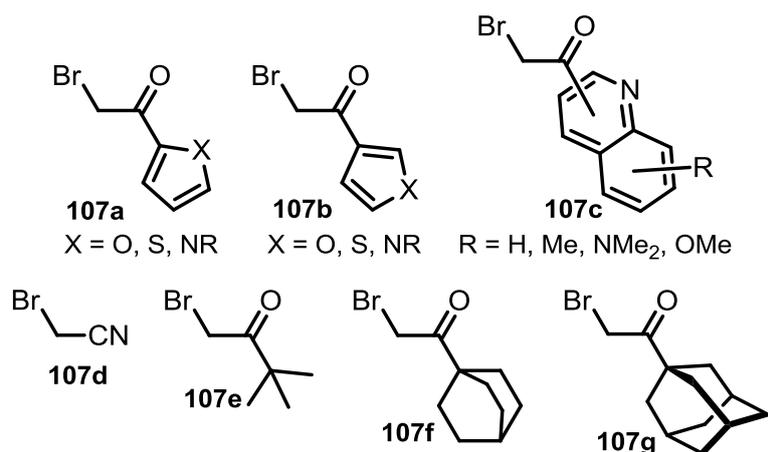


Abbildung 29: Auswahl an heteroaromatischen und aliphatischen Donorkomponenten.

8.3.3 Weitere Variationen der Alkohole

Der Furfurylalkohol (**Alk6**) erzielte im Vergleich zu den getesteten Alkoholen in der Multikomponentenreaktion die beste Ausbeute (Tabelle 15, Eintrag 5). Aus diesem Grund könnten Thiophen-2-ylmethanol sowie Pyrrol-2-ylmethanol Produkte **108** in vergleichbaren Ausbeuten liefern (Abbildung 30).

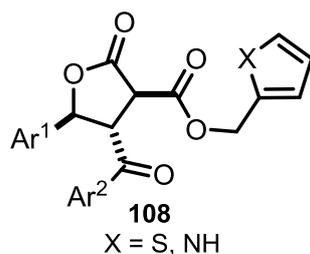
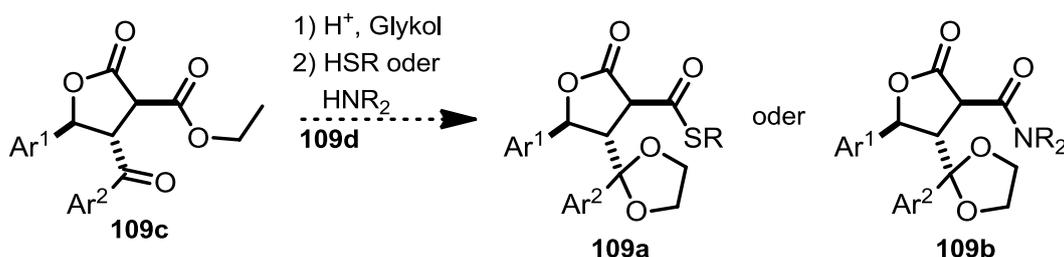


Abbildung 30: Produkt ausgehend von verschiedenen, heteroaromatischen Alkoholen.

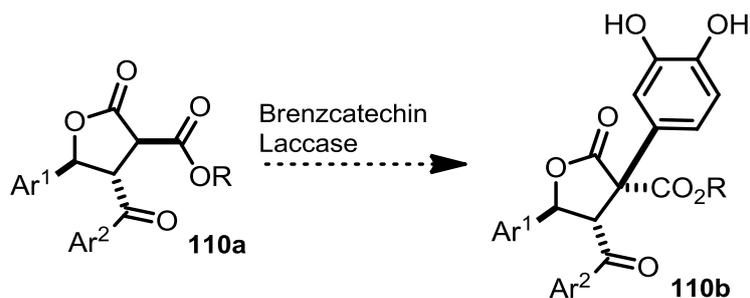
8.3.4 Transformationen und Folgereaktionen

Die Vielfalt der β - und γ -Substituenten im γ -Butyrolacton wurden im vorherigen Kapitel 8.2 erläutert. Die α -Position bietet weitere Möglichkeiten die Produktvielfalt zu erweitern. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Versuche durchgeführt, die Alkohole mit Thiolen oder Aminen auszutauschen. Da keine dieser Versuche erfolgreich verliefen, wurden sie nicht diskutiert. Thiole und Amine unterscheiden sich im Vergleich zu den Alkoholen in ihrer Nucleophilie, wodurch die Reaktion zum trisubstituierten Lacton mit ihnen nicht möglich war. Eine Möglichkeit zu Thioestern **109a** oder Amiden **109b** zu gelangen, könnte durch die Synthese eines Ethylesters **109c** in α -Position des γ -Butyrolactons gegeben sein. Für die Umsetzung mit einem Thiol oder Amin ist eine Schützung des Ketons^[357] erforderlich. Durch elektronenreiche, sterisch anspruchsvolle Aromaten Ar¹ und Ar² könnte das Lacton für einen nukleophilen Angriff schwerer zugänglich sein als der Ethylester, wodurch die gewünschten Produkte **109a** und **109b** bevorzugt gebildet werden (Schema 131). Mit Imidazolium basierten ionischen Flüssigkeiten kann der Ester mit Aminen selektiv umgesetzt werden, ohne dass das Keton angegriffen wird.^[370]



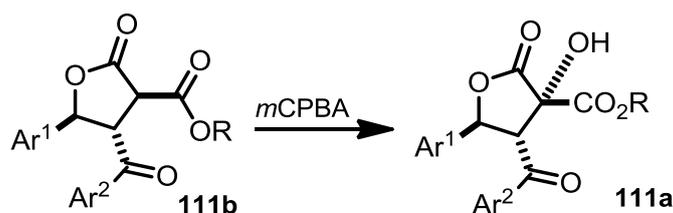
Schema 131: Derivatisierung zu einem Thioester oder einem Amid.

Die weiterführende Reaktion von trisubstituierten Lactonen **110a** mit *ortho*-Chinonen durch Laccaseversuche^[371, 372] zu **110b** wurden bereits in der Bachelorarbeit von C. Müller beschrieben (Schema 132).^[354]



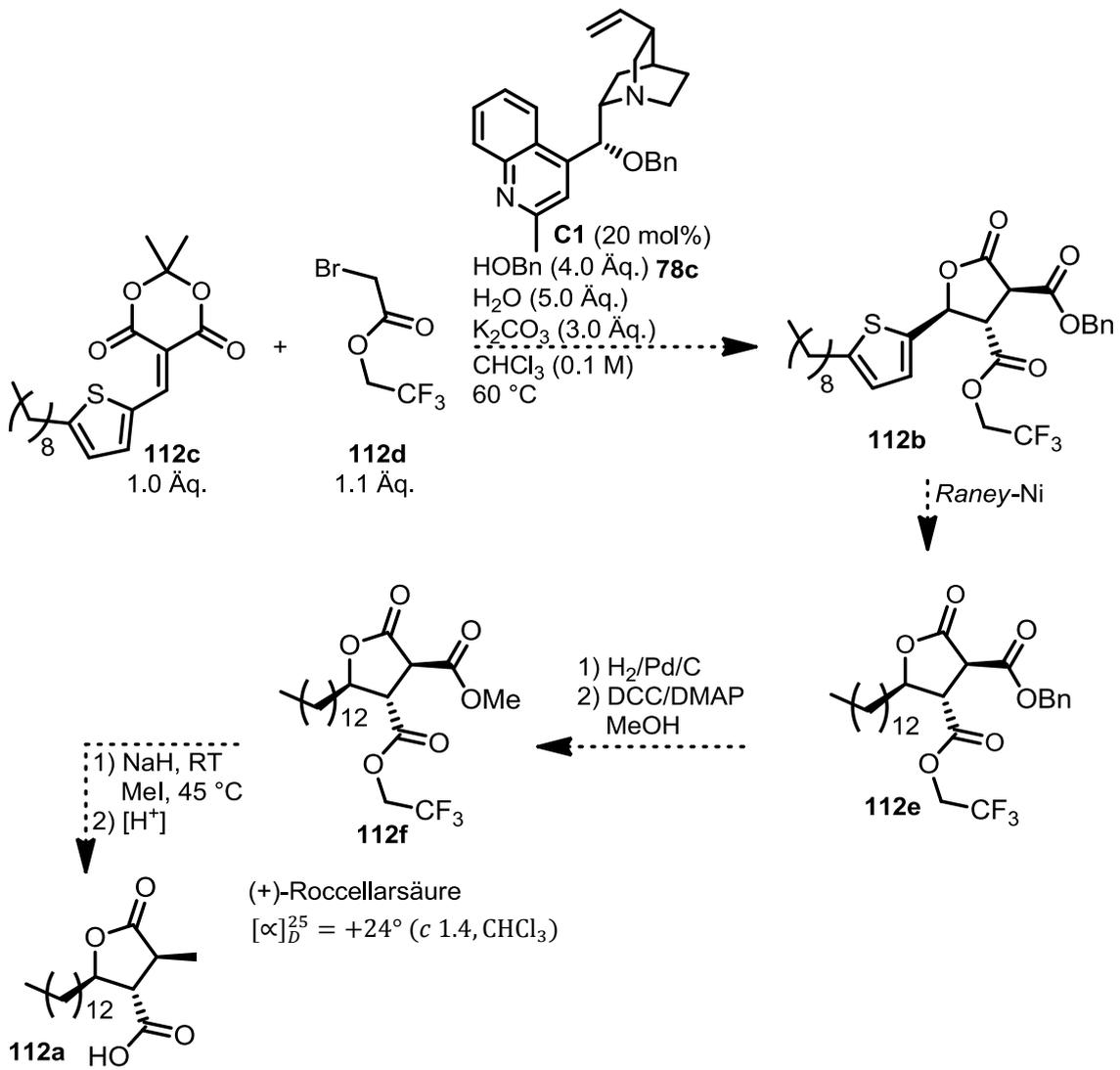
Schema 132: Laccasereaktion als mögliche Transformation.

Ein eleganter Aufbau von α -hydroxylierten γ -Butyrolactonen **111a** stellt eine Oxidation mit *m*-CPBA dar (Schema 133). Nachdem die Oxidation am isolierten, trisubstituierten Butyrolacton **111b** durchgeführt wurde, kann die Reaktion im Ein-Topf-Verfahren erfolgen. Erste Versuche hierzu wurden in der Bachelorarbeit von C. Müller durchgeführt,^[354] die eindeutig die Oxidation des α -Kohlenstoffs zeigten. Das *Baeyer-Villiger*-Produkt wurde dabei nicht beobachtet.



Schema 133: Aufbau von α -hydroxylierten γ -Butyrolactonen.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der trisubstituierten γ -Butyrolactone könnte durch den Vergleich des Drehwertes von (+)-Roccellarsäure (**112a**) erfolgen.^[373] Zunächst erfolgt die Synthese mit der in dieser Arbeit beschriebenen Methode zum trisubstituierten Lacton **112b** ausgehend von einem alkylierten Thiophen-*Michael*-System **112c** und einem Ester **112d**. Die Entschwefelung zu **112e** erfolgt über *Raney*-Nickel. Die Benzylgruppe wird mit Palladium auf Kohle abgespalten. Mit Hilfe der *Steglich*-Veresterung kann der Methylester **112f** erzeugt werden.^[374] Durch die Behandlung mit Natriumhydrid und Methyljodid wird dieser Ester zum Alkan reduziert.^[375] Der Trifluorethylester wird sauerkatalytisch verseift und der Naturstoff **112a** erhalten (Schema 134).



Schema 134: Naturstoffsynthese zu Roccellarsäure (78g).

9 Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Angaben

9.1.1 Materialien

Chemikalien und Glasgeräte

Alle verwendeten Chemikalien wurden von kommerziellen Herstellern bezogen und ohne weitere Aufreinigung genutzt. Alle Lösungsmittel wurden entweder wie vom Hersteller geliefert oder nach destillativer Reinigung (Aceton, Ethylacetat, *n*-Pentan, Petrolether) verwendet. Die Lösungsmittel Diethylether, Dichlormethan und THF wurden durch eine Lösungsmitteltrocknungsanlage MB SPS-800 von der Firma MBraun wasserfrei erhalten. Die destillative Entfernung von Lösungsmitteln in den Produkten wurde unter verminderten Druck mit Hilfe von Rotationsverdampfern oder Vakuumpumpen durchgeführt.

Glasgeräte, die für wasserfreies oder inertes Arbeiten unter Stickstoff-Atmosphäre genutzt wurden, wurden im Trockenschrank bei 110 °C gelagert.

Verwendete Software

Die Strukturformeln und Gleichungen wurden mit dem Programm ChemDraw Ultra 12.0 von der Firma CambridgeSoft gezeichnet. Die NMR-Spektren wurden mit dem Programm MestReNova 10.0 von der Firma Mestrelab Research ausgewertet. Das Zitieren von Literaturangaben erfolgte mit EndNote X6 von Thomson Reuters.

9.1.2 Analytik

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden POLYGRAM® SIL G/UV254 Dünnschichtplatten der Firma MACHEREY-NAGEL verwendet, welche aus Polyester-Fertigfolien mit 0.2 mm Kieselgel mit Fluoreszenzindikator bestehen. Als Laufmittel dienten hauptsächlich Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester sowie Gemische aus Dichlormethan und Methanol in unterschiedlicher Zusammensetzung. Die Detektion erfolgte mit einer UV-Lampe bei 254 nm, oder durch oxidatives Anfärben mit einer Kaliumpermanganat-Lösung (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 1.25 mL 10 %-NaOH-Lösung, 200 mL H_2O), wobei die Platten mit einem Heißluftfön entwickelt wurden.

Säulenchromatographie

Zur Reinigung von Substanzen wurde die Säulenchromatographie eingesetzt. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60M von der Firma MACHEREY-NAGEL (0.040-0.063 mm, 230-400 mesh) verwendet. Als mobile Phase dienten wiederum hauptsächlich Gemische aus Petrolether und Essigsäureethylester sowie Gemische aus Dichlormethan und Methanol in unterschiedlichen Zusammensetzungen. Die Trennung der Säulenchromatographie wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Für die Trennung von Enantiomergemischen wurde eine HPLC mit einer chiralen, stationären Phase genutzt. Das HPLC-Gerät setzt sich aus einer Pumpe (LPG-3400A), einem Autosampler-System (WPS-3000TSL), einem Säulenofen und einem UV-Detektor (DAD-3000) zusammen. Alle Bauteile stammen von der Firma DIONEX GmbH. Als Auswertesystem diente Chromeleon Datasystem Version 6.80 SR11 Build 3161. Die Substanzen wurden über geeignete Säulen (Chiralcel ODH, Chiralpak IA, Chiralpak IB, Chiralpak IC) der Firma DIONEX GmbH mit *n*-Heptan/Isopropanol-Gemischen bei Raumtemperatur mit einer Flussrate von $0.5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ getrennt. Die genauen chromatographischen Bedingungen der Proben sind in der Charakterisierung der Produkte enthalten.

NMR-Spektroskopie

Sowohl die ^1H -NMR-Spektren als auch die ^{13}C -NMR-Spektren wurden mit dem NMR-Gerät Bruker Advance/DRX 600 aufgenommen. Die Messfrequenz der ^1H -NMR-Spektren erfolgte bei 600 MHz und die Messfrequenz der ^{13}C -NMR-Spektren wurde bei 151 MHz protonenentkoppelt gemessen.

Die NMR-Messungen wurden in deuteriertem Chloroform mit 0.03 Vol.-% Trimethylsilan als internen Standard aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden in ppm relativ zu den Lösungsmittelsignalen (CDCl_3 : 7.26 ppm für ^1H -NMR und 77.16 ppm für ^{13}C -NMR; $\text{DMSO-}d_6$: 2.50 ppm für ^1H -NMR und 39.52 ppm für ^{13}C -NMR) angegeben. Die Kopplungskonstanten J wurden in der Einheit Hz dargestellt. Die Angabe der Multiplizität der Signale erfolgte mit den in der Literatur gebräuchlichen Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), m (Multipllett). Die Zuordnung von ^{13}C -Signalen erfolgte mit Hilfe von 135-DEPT-Spektren.

Infrarot-Spektroskopie

An einem Perkin-Elmer FT-IR-Spektrometer (SpectrumOne) wurden die IR-Spektren mittels eines ATR-Verfahrens unter Ausnutzung der abgeschwächten Totalreflexion aufgenommen. Feststoffe wurden auf die Messoberfläche festgedrückt und Öle aufgetragen. Nur für die intensivsten Bandenmaxima wurden die Transmissionen in Wellenzahlen in cm^{-1} angegeben.

Polarimetrie

Die Drehwerte wurden mit einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer, Modell 341, bei einer Temperatur von 20 °C durch Mehrfachbestimmung ermittelt. Die in Chloroform gelösten Proben wurden in einer temperierten Messzelle mit einer Volumenkapazität von 1 mL und einer Schichtlänge von 1 dm bei der Wellenlänge der Natrium-D-Linie ($\lambda = 589 \text{ nm}$) vermessen. Reines Chloroform wurde zur BlindwertEinstellung verwendet. Die Konzentrationen sind in der Einheit $\text{g}/100 \text{ cm}^3$ angegeben.

Schmelzpunktbestimmung

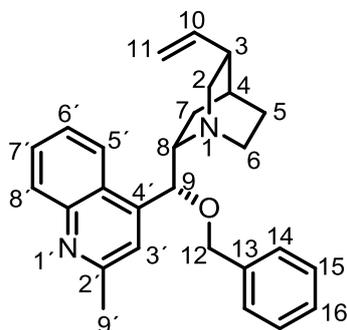
Die Schmelzpunkte der Feststoffe wurden mit dem Gerät SMP3 der Firma Stuart bestimmt.

Hochauflösende Massenspektrometrie

Die hochaufgelösten Massenspektrogramme wurden von *P. Tommes* an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf an einem FT-ICR-Massenspektrometer mittels Elektronenspray-Ionisation (ESI^+) vermessen.

9.2 Cinchona-Alkaloide

O-Benzyl-2'-methylcinchonidin (**C1**)^[36]



2'-Methylcinchonidin **C4** (1.54 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (20 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (60 % in Öl, 0.50 g, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzylchlorid (0.63 mL, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) innerhalb von 2 h langsam hinzugegeben wurde. Nach 18 h wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung (40 mL) langsam hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 60 mL) und CH₂Cl₂ (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 bis 95:5) gereinigt. Das Produkt **C1** wurde als harziges Öl (1.46 g, 3.70 mmol, 74 %) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, ³J_{8'H,7'H} = 8.5 Hz, 1 H, 8'-H), 8.07 (dd, ³J_{5'H,6'H} = 8.6 Hz, ⁴J_{5'H,7'H} = 1.2 Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (ddd, ³J_{7'H,8'H} = 8.5 Hz, ⁴J_{7'H,6'H} = 6.9 Hz, ⁴J_{7'H,5'H} = 1.3 Hz, 1 H, 7'-H), 7.56 (t, ³J_{6'H,7'H,5'H} = 7.6 Hz, 1 H, 6'-H), 7.41 (s, 1 H, 3'-H), 7.39 – 7.34 (m, 2 H, 15-H), 7.34 – 7.29 (m, 3 H, 14-H, 16-H), 5.69 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 17.4 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.3 Hz, ³J_{10H,3H} = 7.3 Hz, 1 H, 10-H), 5.39 (s, 1 H, 9-H), 4.95 (dd, ³J_{11Ha,10H} = 17.1 Hz, ²J_{11Ha,11Hb} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H_a), 4.91 (dd, ³J_{11Hb,10H} = 10.7 Hz, ²J_{11Hb,11Ha} = 1.4 Hz, 1 H, 11-H_b), 4.45 (d, ²J_{12Ha,12Hb} = 11.5 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.42 (d, ²J_{12Hb,12Ha} = 11.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.45 (m, 1 H, 3-H), 3.18 (m_c, 1 H, 8-H), 3.12 (dd, ³J_{2Ha,3H} = 13.8 Hz, ³J_{2Ha,2Hb} = 10.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.74 (s, 3 H, 9'-H), 2.74 – 2.61 (m, 2 H, 2-H_b, 6-H_a), 2.30 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.00 – 1.78 (m, 3 H, 5-H, 7-H_a), 1.67 – 1.54 (m, 2 H, 7-H_b, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 158.83 (C-2'), 148.55 (C-4'), 138.07 (C-8a'), 129.80 (C-10), 129.28 (C-7'), 129.08 (C-13), 128.59 (C-15), 127.89 (C-6'), 127.83 (C-14), 125.98 (C-16), 124.95 (C-8'), 123.20 (C-5'), 120.46 (C-4a'), 119.04 (C-3'), 115.99

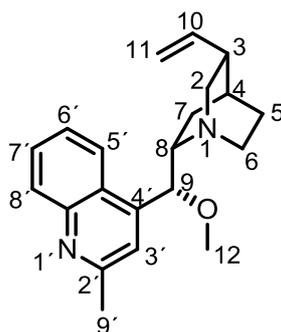
(C-11), 71.49 (C-9), 60.85 (C-12), 59.47 (C-8), 57.12 (C-2), 46.71 (C-6), 45.62 (C-3), 40.17 (C-4), 28.10 (C-7), 27.91 (C-9'), 25.76 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[C_{27}H_{30}N_2O+H^+]$: 399.2436, gefunden: 399.2431.

Smp.: 97 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2920, 2852, 1667, 1601, 1453, 1378, 1321, 1095, 991, 915, 743, 699 cm^{-1} .

O-Methyl-2'-methylcinchonidin (**C2**)^[35]



2'-Methylcinchonidin **C4** (463 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (5.0 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (60 % in Öl, 65.0 mg, 1.80 mmol, 1.20 Äq.) bei 0 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20 min bei 0 °C und dann 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor es für 1 h auf 50 °C erhitzt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt und Methyljodid (0.1 mL, 1.6 M, 1.65 mmol, 1.10 Äq.) dazugegeben. Nach 18 h wurde auf 0 °C abgekühlt, langsam H₂O (15 mL) hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 15 mL) und CH₂Cl₂ (3x 15 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) gereinigt. Das Produkt **C2** wurde als oranger Schaum (283 mg, 0.88 mmol, 59 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, ³J_{8'H,7'H} = 8.4 Hz, 1 H, 8'-H), 8.07 (dd, ³J_{5'H,6'H} = 8.3 Hz, ⁴J_{5'H,7'H} = 1.3 Hz, 1 H, 5'-H), 7.82 (t, ³J_{7'H,6'H,8'H} = 7.6 Hz, 1 H, 7'-H), 7.75 (ddd, ³J_{6'H,5'H} = 8.2 Hz, ³J_{6'H,7'H} = 6.8 Hz, ⁴J_{6'H,8'H} = 1.2 Hz, 1 H, 6'-H), 7.42 (s, 1 H, 3'-H), 5.58 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 17.0 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.5 Hz, ³J_{10H,3H} = 6.3 Hz, 1 H, 10-H), 5.27 (dd, ³J_{11Ha,10H} = 17.2 Hz, ²J_{11Ha,11Hb} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H_a), 5.00 (dd, ³J_{11Hb,10H} = 10.6 Hz, ²J_{11Hb,11Ha} = 1.5 Hz, 1 H, 11-H_b), 4.26 (m_c, 1 H, 9-H), 3.82 – 3.68 (m, 2 H, 3-H, 8-H), 3.50 (s, 3 H, 12-H), 2.93 (m_c, 1 H, 2-H_a) 2.79 (s, 3 H, 9'-H), 2.24 – 1.95 (m, 5 H, 5-H, 6-H, 2-H_b), 1.35 (m_c, 1 H, 7-H_a), 1.28 – 1.14 (m, 2 H, 7-H_b, 4-H) ppm.

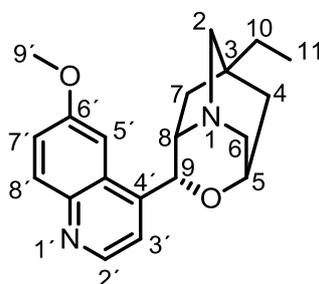
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.50 (C-2'), 148.49 (C-8a'), 139.56 (C-4'), 136.62 (C-10), 130.18 (C-7'), 129.74 (C-8'), 128.22 (C-6'), 123.44 (C-4a'), 123.00 (C-5'), 118.11 (C-11), 112.76 (C-3'), 67.17 (C-9), 64.73 (C-2), 57.56 (C-12), 55.89 (C-6), 50.15 (C-8), 37.86 (C-3), 26.57 (C-4), 25.74 (C-9'), 25.36 (C-7), 21.67 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} + \text{CH}_3^+$]: 337.2280, gefunden: 337.2274.

Smp.: 224 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3448, 3001, 2971, 2941, 2829, 1739, 1621, 1599, 1502, 1457, 1365, 1227, 1093, 1024, 912, 830 cm^{-1} .

α -Isochinin (**C3**)^[376]



Trifluormethansulfonsäure (6.0 mL, 68.0 mmol, 45.3 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt und Chinin **Cg** (487 mg, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben. Nach 7 d wurde auf -12 °C gekühlt und mit NaOH-Lösung (1 M) auf pH \geq 8 gebracht. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc (4x 60 mL) und CH_2Cl_2 (4x 60 mL) extrahiert, die vereinigte, organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) getrennt. Das Produkt **C3** wurde als oranger Schaum (333 mg, 1.03 mmol, 69 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.02 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.61 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.37 (dd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.3$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 2.5$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.19 (d, $^3J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 5.98 (s, 1 H, 9-H), 4.68 (d, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 10.4$ Hz, 2 H, 2-H), 4.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 13.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.01 (s, 3 H, 9'-H), 3.91 (dd, $^3J_{8\text{H},7\text{Ha}} = 4.6$ Hz, $^3J_{8\text{H},7\text{Hb}} = 3.4$ Hz, 1 H, 8-H), 3.39 – 3.27 (m, 2 H, 6-H), 3.14 (dd, $^2J_{4\text{Ha},4\text{Hb}} = 10.9$ Hz, $^3J_{4\text{Ha},5\text{H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.08 – 2.02 (m, 2 H, 10-H), 1.96 (dt, $^2J_{7\text{Ha},7\text{Hb}} = 14.5$ Hz, $^3J_{7\text{Ha},8\text{H}} = 3.2$ Hz, 1 H, 7-H_a), 1.66 – 1.45 (m, 2 H, 4-H_b, 7-H_b), 0.93 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

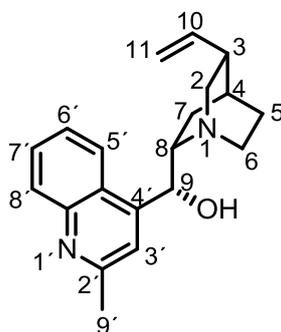
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 159.05 (C-6'), 147.35 (C-2'), 144.25 (C-8'a), 140.35 (C-4'), 131.90 (C-8'), 125.87 (C-4'a), 123.23 (C-3'), 119.09 (C-7'), 99.76 (C-5'), 67.57 (C-9), 67.54 (C-5), 65.02 (C-8), 64.93 (C-2), 56.61 (C-9'), 52.52 (C-6), 42.91 (C-3), 40.86 (C-4), 35.78 (C-7), 28.45 (C-10), 9.04 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2+\text{H}^+$]: 325.1911, gefunden: 325.1915.

Smp.: 130 – 131 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3016, 2971, 2941, 1739, 1621, 1509, 1366, 1218, 1028, 830, 637 cm^{-1} .

2'-Methylcinchonidin (**C4**)^[132, 238]



Cinchonidin **Ch** (1.47 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (60 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und innerhalb von 20 min bei -10 °C wurde Methyllithium (15.6 mL, 25.0 mmol, 1.60 M in THF, 5.00 Äq.) langsam zur Reaktion getropft. Die Reaktion wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie für 1 h auf 50 °C erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf 0 °C wurden HOAc (2.5 mL), H_2O (34 mL), EtOAc (34 mL) und Iod (3.81 g, 15.0 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt, bevor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (4.00 g in 34 mL H_2O gelöst) und NH_4OH (25 %, 34 mL) hinzugegeben wurden. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (3x 100 mL) extrahiert, mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (1x 100 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wurde das Produkt **C4** (1.54 g, 5.00 Äq.) in quantitativer Ausbeute als brauner Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{8'\text{H},6'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.91 (dd, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.62 (ddd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.44 (s, 1 H, 3'-H), 7.38 (ddd, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{6'\text{H},7'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{6'\text{H},8'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 5.73 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 17.5$ Hz, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 10.4$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H), 5.59 (d, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 9-H),

wurde auf Celite® adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) gereinigt. Das Produkt **C6** wurde als harziges Öl (1.66 g, 2.78 mmol, 88 %) erhalten.

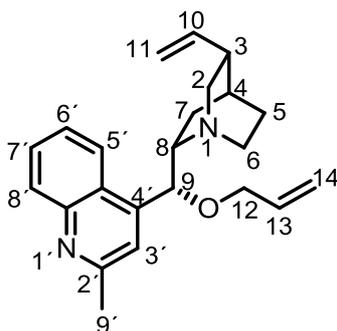
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, ³J_{8'H,7'H} = 8.4 Hz, 1 H, 8'-H), 8.04 (d, ³J_{20H,21H} = 7.7 Hz, 2 H, 20-H), 7.81 (t, ³J_{7'H,8'H} = 7.7 Hz, 1 H, 7'-H), 7.67 (m, 3 H, 5'-H, 21-H), 7.56 (t, ³J_{6'H,5'H,7'H/22H,21H} = 7.7 Hz, 2 H, 6'-H, 22-H), 7.51 (s, 1 H, 3'-H), 7.07 (t, ³J_{15H,14H,16H} = 7.4 Hz, 2 H, 15-H), 7.04 (d, ³J_{14H,15H} = 7.4 Hz, 2 H, 14-H), 6.95 (t, ³J_{16H,15H} = 7.3 Hz, 1 H, 16-H), 6.74 (d, ²J_{17Ha,17Hb} = 18.6 Hz, 1 H, 17-H_a), 5.58 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 16.9 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.7 Hz, ³J_{10H,3H} = 5.8 Hz, 1 H, 10-H), 5.41 (s, 1 H, 9-H), 5.20 (dd, ³J_{11Ha,10H} = 17.2 Hz, ²J_{11Ha,11Hb} = 1.6 Hz, 1 H, 11-H_a), 5.01 (d, ²J_{11Hb,11Ha} = 10.6 Hz, 1 H, 11-H_b), 4.82 (t, ³J_{2Ha,2Hb,3H} = 11.6 Hz, 1 H, 2-H_a), 4.69 (d, ²J_{12Ha,12Hb} = 11.9 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.67 (m_c, 1 H, 8-H), 4.63 (dd, ³J_{2Hb,3H} = 13.0 Hz, ²J_{2Hb,2Ha} = 10.2 Hz, 1 H, 2-H_b), 4.41 (q, ³J_{6Ha,6Hb,5H} = 10.0 Hz, 1 H, 6-H_a), 4.32 (d, ²J_{17Hb,17Ha} = 18.6 Hz, 1 H, 17-H_b), 4.19 (d, ²J_{6Hb,6Ha} = 12.9 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.13 (d, ²J_{12Hb,12Ha} = 11.9 Hz, 1 H, 12-H_b), 2.84 (m_c, 1 H, 3-H), 2.80 (s, 3 H, 9'-H), 2.25 – 2.08 (m, 4 H, 5-H, 7-H), 1.33 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 193.34 (C-18), 158.64 (C-2'), 148.66 (C-8a'), 139.78 (C-4'), 136.89 (C-10), 135.32 (C-22), 134.19 (C-13), 133.82 (C-19), 130.18 (C-16), 130.08 (C-7'), 129.49 (C-6'), 129.35 (C-21), 129.31 (C-15), 129.19 (C-20), 128.95 (C-14), 127.06 (C-8'), 123.79 (C-4a'), 121.77 (C-5'), 120.66 (C-3'), 117.18 (C-11), 71.35 (C-9), 70.93 (C-17), 62.90 (C-12), 60.40 (C-2), 58.38 (C-6), 50.71 (C-8), 37.36 (C-3), 26.42 (C-9'), 25.78 (C-4), 25.68 (C-7), 22.48 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₃₅H₃₇N₂O₂⁺]: 517.2850, gefunden: 517.2848.

Smp.: 82 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3441, 3359, 3023, 2971, 2948, 1733, 1681, 1591, 1449, 1367, 1226, 1084, 994, 912, 756 cm⁻¹.

O-Allyl-2'-methylcinchonidin (C7)

2'-Methylcinchonidin **C4** (617 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (8.8 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (200 mg, 60 % in Öl, 5.00 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben. Nach 2 h Reaktionszeit wurde Allylbromid (173 μ L, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) über 60 min zugetropft und für 80 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (15 mL) versetzt, mit EtOAc (3x 20 mL) und mit CH_2Cl_2 (3x 20 mL) extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90:10) gereinigt. Das Produkt **C7** (373 mg, 1.07 mmol) wurde in 53 % Ausbeute als braunes Harz erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.9$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.06 (t, $^3J_{7'H,6'H,8'H} = 8.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.74 (m_c, 1 H, 5'-H), 7.69 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.39 (s, 1 H, 3'-H), 6.43 (s, 1 H, 9-H), 6.01 (ddt, $^3J_{13H,14Ha} = 17.1$ Hz, $^3J_{13H,14Hb} = 10.7$ Hz, $^3J_{13H12H} = 5.4$ Hz, 1 H, 13-H), 5.58 (ddd, $^3J_{10H,11Ha} = 17.1$ Hz, $^3J_{10H,11Hb} = 10.6$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 5.36 (dd, $^3J_{11Ha,10H} = 17.2$ Hz, $^3J_{11Ha,11Hb} = 1.6$ Hz, 1 H, 11-H_a), 5.26 (d, $^3J_{11Hb,10H} = 10.7$ Hz, 1 H, 11-H_b), 5.09 – 5.02 (m, 2 H, 14-H), 4.23 – 4.08 (m, 2 H, 12-H), 4.06 (m_c, 1 H, 8-H), 3.46 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb} = 13.6$ Hz, $^3J_{2Ha,3H} = 10.8$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.40 (t, $^3J_{6Ha,5H} = 9.2$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.17 (m, 2 H, 6-H_b, 7-H_a), 2.76 (s, 3 H, 9'-H), 2.72 (m_c, 1 H, 3-H), 2.25 (dd, $^2J_{2Hb,2Ha} = 13.6$ Hz, $^3J_{2Hb,3H} = 7.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.19 (m_c, 1 H, 7-H_b), 2.13 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.92 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.53 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.50 (C-2'), 148.37 (C-8a'), 143.39 (C-4'), 138.29 (C-10), 133.65 (C-13), 129.77 (C-7'), 129.46 (C-8'), 127.03 (C-6'), 124.07 (C-5'), 123.39 (C-3'), 118.84 (C-4a'), 117.67 (C-14), 116.73 (C-11), 75.89 (C-9), 70.34 (C-12), 60.16 (C-8), 55.08 (C-2), 43.70 (C-6), 37.72 (C-3), 36.55 (C-4), 27.28 (C-7), 25.66 (C-9'), 25.27 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$]: 349.2274, gefunden: 349.2279.

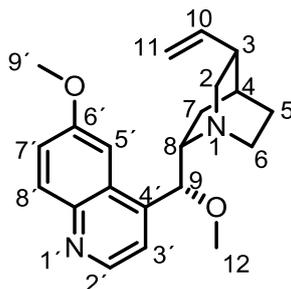
2-H_a), 3.31 (ddt, $^2J_{6\text{H}_a,6\text{H}_b} = 18.5$ Hz, $^3J_{6\text{H},5\text{H}_a} = 12.4$ Hz, $^3J_{6\text{H},5\text{H}_b} = 6.5$ Hz, 2 H, 6-H), 3.19 (ddd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_a} = 13.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_b} = 2.8$ Hz, 1 H, 3-H), 2.85 (d, $^2J_{2\text{H}_b,2\text{H}_a} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.42 (dd, $^3J_{5\text{H}_a,6\text{H}_a} = 12.0$ Hz, $^3J_{5\text{H}_a,6\text{H}_b} = 6.0$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.21 (m_c, 1 H, 5-H_b), 2.00 – 1.86 (m, 2 H, 7-H), 1.71 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.07 (C-2'), 148.69 (C-8a'), 138.13 (C-10), 137.61 (C-13), 130.26 (C-6'), 129.81 (C-16), 128.79 (C-15), 128.15 (C-7'), 127.85 (C-5'), 127.83 (C-14), 127.52 (C-4a'), 126.11 (C-4'), 124.28 (C-8'), 116.68 (C-11), 100.13 (C-3'), 74.37 (C-9), 71.97 (C-8), 71.53 (C-12), 71.08 (C-2), 60.03 (C-6), 40.95 (C-3), 27.59 (C-4), 27.22 (C-7), 20.83 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₆H₂₈N₂O₂+H⁺]: 401.2224, gefunden: 401.2221.

IR: $\tilde{\nu} = 3060, 2951, 1725, 1636, 1591, 1509, 1455, 1236, 1114, 1065, 1025, 922, 758, 699$ cm⁻¹.

O-Methylchinin (**C9**)^[123]



NaH (60 % in Öl, 0.14 g, 3.60 mmol, 1.20 Äq.) wurde in THF (10 mL) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert, auf 0 °C gekühlt und Chinin **Cg** (0.97 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor es für 1.5 h auf 50 °C erhitzt wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt und Methyljodid (0.21 mL, 3.30 mmol, 1.10 Äq.) innerhalb von 40 min langsam hinzugegeben. Nach 42 h wurde auf 0 °C gekühlt, H₂O (10 mL) langsam hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 20 mL) und CH₂Cl₂ (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C9** wurde als beiger Feststoff (0.38 g, 1.11 mmol, 37 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

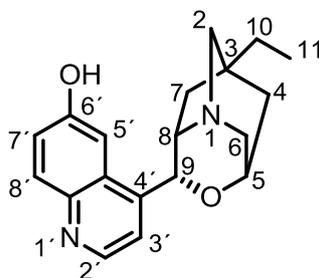
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.05 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.49 (d, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.45 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.43 (dd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.45 (s, 1 H, 9-H), 5.58 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 17.1$ Hz, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 10.3$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 6.6$ Hz, 1 H, 10-H), 5.16 – 5.01 (m, 2 H, 11-H), 4.21 (m_c, 1 H, 8-H), 4.17 (s, 3 H, 9'-H), 3.50 (s, 3 H, 12-H), 3.47 (m_c, 1 H, 3-H), 3.41 (t, $^3J_{2\text{Ha},2\text{Hb},3\text{H}} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.24 (td, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 13.4$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},5\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.18 (ddd, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 13.5$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{Ha}} = 5.0$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{Hb}} = 2.8$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.75 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.23 – 2.12 (m, 3 H, 5-H, 7-H_a), 1.94 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.49 (tt, $^3J_{4\text{H},3\text{H},5\text{Ha},7\text{Ha}} = 11.3$ Hz, $^3J_{4\text{H},5\text{Hb},7\text{Hb}} = 3.9$ Hz, 1 H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 159.43 (C-6'), 147.17 (C-2'), 144.99 (C-8a'), 143.29 (C-4'), 136.97 (C-10), 132.13 (C-8'), 126.99 (C-4a'), 123.60 (C-3'), 118.39 (C-7'), 117.89 (C-11), 100.61 (C-5'), 82.31 (C-9), 59.94 (C-8), 59.21 (C-12), 57.23 (C-9'), 54.85 (C-2), 44.33 (C-6), 36.91 (C-3), 27.10 (C-4), 24.30 (C-7), 19.32 (C-5) ppm.

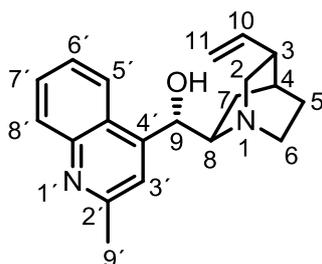
Smp: 134 – 135 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 3317, 2929, 2934, 2882, 2582, 2506, 1738, 1620, 1508, 1471, 1441, 1426, 1366, 1240, 1069, 1019, 923, 855, 832, 713$ cm^{-1} .

α -Isocuprein (C10)



Das Alkaloid wurde durch *J. P. Strache* synthetisiert und analysiert.^[334]

2'-Methylcinchonin (Cpre11)^[238]

Cinchonin **Ci** (1.47 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (60 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und innerhalb von 20 min bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Methyllithium (15.6 mL, 25.0 mmol, 1.60 M in THF, 5.00 Äq.) langsam zur Reaktion getropft. Die Reaktion wurde 5 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie für 1 h auf $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt wurde. Nach Abkühlen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden HOAc (2.5 mL), H_2O (34 mL), EtOAc (34 mL) und Iod (3.81 g, 15.0 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min gerührt, bevor $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (4.00 g in 34 mL H_2O gelöst) und NH_4OH (25 %, 34 mL) hinzugegeben wurden. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (3x 100 mL) extrahiert, mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (1x 100 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Ohne weitere Aufreinigung wurde das Produkt **Cpre11** (1.54 g, 5.00 Äq.) in quantitativer Ausbeute als brauner Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

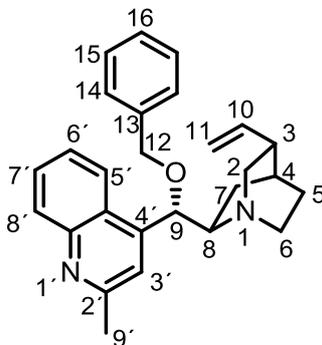
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, $^4J_{8'\text{H},6'\text{H}} = 1.2\text{ Hz}$, 1 H, 8'-H), 7.86 (d, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}} = 8.3\text{ Hz}$, 1 H, 5'-H), 7.60 (ddd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 8.4\text{ Hz}$, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 6.8\text{ Hz}$, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 1.3\text{ Hz}$, 1 H, 7'-H), 7.50 (s, 1 H, 3'-H), 7.32 (ddd, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H}} = 8.2\text{ Hz}$, $^3J_{6'\text{H},7'\text{H}} = 6.8\text{ Hz}$, $^4J_{6'\text{H},8'\text{H}} = 1.3\text{ Hz}$, 1 H, 6'-H), 6.02 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 16.4\text{ Hz}$, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 11.0\text{ Hz}$, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 7.5\text{ Hz}$, 1 H, 10-H), 5.79 (d, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 4.0\text{ Hz}$, 1 H, 9-H), 5.12 – 5.01 (m, 2 H, 11-H), 3.44 (dd, $^3J_{8\text{H},9\text{H},7\text{H}} = 13.5\text{ Hz}$, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.3\text{ Hz}$, 1 H, 8-H), 3.10 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{Ha},4\text{H},10\text{H}} = 9.4\text{ Hz}$, $^3J_{3\text{H},2\text{Hb}} = 4.2\text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 2.95 (ddd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 13.5\text{ Hz}$, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 7.3\text{ Hz}$, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 3.5\text{ Hz}$, 2 H, 2-H), 2.80 (ddd, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 13.3\text{ Hz}$, $^3J_{6\text{Ha},5\text{Ha}} = 9.8\text{ Hz}$, $^3J_{6\text{Ha},5\text{Hb}} = 7.9\text{ Hz}$, 1 H, 6-H_a), 2.27 (q, $^3J_{6\text{H},5\text{H}} = 8.5\text{ Hz}$, 1 H, 6-H_b), 2.05 (ddt, $^2J_{5\text{Ha},5\text{Hb}} = 13.3\text{ Hz}$, $^3J_{5\text{Ha},6\text{Ha},4\text{H}} = 9.3\text{ Hz}$, $^3J_{5\text{Ha},6\text{Hb}} = 2.0\text{ Hz}$, 1 H, 5-H_a), 1.79 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.64 – 1.45 (m, 2 H, 7-H), 1.16 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.86 (C-2'), 148.54 (C-4'), 148.13 (C-8a'), 140.19 (C-10), 129.63 (C-7'), 129.13 (C-6'), 125.92 (C-8'), 123.99 (C-4a'), 122.83 (C-5'), 119.24 (C-3'), 115.11 (C-11), 71.41 (C-9), 60.16 (C-8), 50.14 (C-2), 49.58 (C-6), 39.86 (C-39), 28.33 (C-4), 26.17 (C-7), 25.69 (C-9'), 21.00 (C-5) ppm.

Smp.: 233 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3060, 2941, 2874, 2710, 1739, 1600, 1376, 1217, 1113, 904, 755 cm^{-1} .

O-Benzyl-2'-methylcinchonin (C11)



2'-Methylcinchonin **Cpre11** (0.82 g, 2.65 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (14 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (60 % in Öl, 0.27 g, 6.83 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzylchlorid (0.34 mL, 2.92 mmol, 1.10 Äq.) innerhalb von 1.5 h langsam hinzugetropft wurde. Nach 16 h wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung (25 mL) langsam hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 30 mL) und CH_2Cl_2 (3x 30 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 bis 95:5) gereinigt. Das Produkt **C11** wurde als harziges Öl (0.64 g, 1.61 mmol, 61 %) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 8.07 (dd, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{8'\text{H},6'\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.69 (ddd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.51 (m_c, 1 H, 6'-H), 7.40 (s, 1 H, 3'-H), 7.38 – 7.28 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.96 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 16.8$ Hz, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 11.0$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H), 5.36 (s, 1 H, 9-H), 5.06 – 4.90 (m, 2 H, 11-H), 4.46 (d, $^2J_{12\text{Ha},12\text{Hb}} = 11.4$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.40 (d, $^2J_{12\text{Hb},12\text{Ha}} = 11.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 3.28 (m_c, 1 H, 8-H), 3.11 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.97 – 2.82 (m, 2 H, 2-H_a, 6-H_b), 2.77 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.75 (s, 3 H, 9'-H), 2.25 (m_c, 1 H, 7-H_a), 2.10 (t, $^3J_{3\text{H},4\text{H},10\text{H}} = 11.4$ Hz, 1 H, 3-H), 1.77 (dq, $^3J_{5\text{Ha},6\text{Hb}} = 4.9$ Hz, $^3J_{5\text{Ha},4\text{H},5\text{Hb},6\text{Hb}} = 2.4$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.58 – 1.42 (m, 2 H, 5-H_b, 7-H_b), 1.33 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

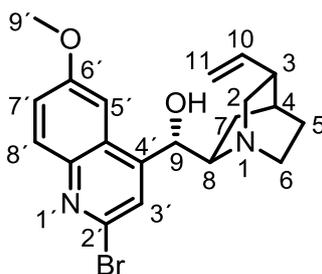
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.78 (C-2'), 148.53 (C-4'), 146.21 (C-8a'), 137.91 (C-13), 129.78 (C-10), 129.24 (C-16), 128.53 (C-15), 128.14 (C-14), 127.92 (C-7'),

125.95 (C-8'), 124.97 (C-4a'), 123.23 (C-6'), 123.11 (C-5'), 119.77 (C-3'), 114.72 (C-11), 80.62 (C-9), 71.62 (C-12), 60.53 (C-8), 50.11 (C-2), 49.52 (C-6), 42.06 (C-3), 40.15 (C-4), 28.29 (C-9'), 26.51 (C-7), 25.73 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₇H₃₀N₂O+H⁺]: 399.2431, gefunden: 399.2436.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3054, 2936, 2859, 1601, 1454, 1058, 761, 699 cm⁻¹.

2'-Bromchinin (C12)^[377]



Chinin-*N'*-oxid (171 mg, 0.50 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CHCl₃ (2 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und auf 0 °C gekühlt. POBr₃ (573 mg, 2.00 mmol, 4.00 Äq.) wurde in CHCl₃ (2 mL) gelöst und tropfenweise innerhalb von 10 min zum Alkaloid hinzugegeben. Nach 12 d wurde das Reaktionsgemisch mit CHCl₃ (10 mL) verdünnt, in Eiswasser (20 mL) überführt und mit wässriger NH₄OH-Lösung (25 %) auf pH 10 eingestellt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ (4x 40 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C12** wurde als harziges Öl (104 mg, 0.26 mmol, 52 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

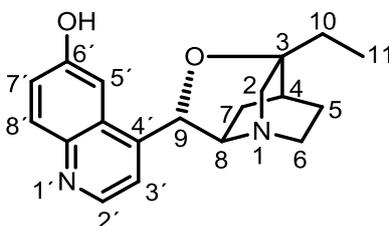
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (s, 1 H, 3-H), 7.55 (d, ³J_{8'H,7'H} = 9.2 Hz, 1 H, 8'-H), 6.96 (dd, ³J_{7'H,8'H} = 9.2 Hz, ⁴J_{7'H,5'H} = 2.6 Hz, 1 H, 7'-H), 6.76 (d, ⁴J_{5'H,7'H} = 2.6 Hz, 1 H, 5'-H), 6.55 (s, 1 H, 9-H), 6.05 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 17.4 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.5 Hz, ³J_{10H,3H} = 7.4 Hz, 1 H, 10-H), 5.35 – 5.21 (m, 2 H, 11-H), 4.47 (ddd, ³J_{8H,7Ha} = 13.7 Hz, ³J_{8H,7Hb} = 8.5 Hz, ³J_{8H,9H} = 1.9 Hz, 1 H, 8-H), 3.64 (s, 3 H, 9'-H), 3.35 (q, ³J_{2H,3H} = 11.7 Hz, 2 H, 2-H), 3.25 (t, ³J_{6Ha,5H} = 9.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.11 (dt, ³J_{7Ha,8H} = 13.0 Hz, ³J_{7Ha,7Hb,4H} = 9.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.59 (q, ³J_{6Hb,5H} = 8.8 Hz, 1 H, 6-H_b), 2.38 (dd, ³J_{7Hb,8H} = 13.7 Hz, ³J_{7Hb,7Ha,4H} = 9.6 Hz, 1 H, 7-H_b), 1.99 (m_c, 1 H, 3-H), 1.92 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.69 (m_c, 1 H, 5-H_b), 0.97 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.58 (C-6'), 146.75 (C-4'), 144.13 (C-8a'), 138.79 (C-2'), 136.09 (C-10), 130.73 (C-8'), 124.12 (C-4a'), 123.26 (C-3'), 123.23 (C-7'), 118.25 (C-11), 99.99 (C-5'), 66.18 (C-9), 60.05 (C-8), 57.60 (C-9'), 49.71 (C-2), 48.79 (C-6), 37.56 (C-3), 27.67 (C-4), 23.39 (C-7), 17.96 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 403.1016, gefunden: 403.1010.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3256, 2918, 2598, 1727, 1617, 1559, 1505, 1291, 1234, 091, 1025, 901, 836 cm^{-1} .

β -Isocupreidin (**C13**)^[348]



Phosphorsäure (50 mL, 85 %ig) und KBr (11.9 g, 100 mmol, 10.0 Äq.) wurden vorgelegt. Chinidin **Ch** (3.25 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde portionsweise dazugeben und anschließend das Reaktionsgemisch auf 100 °C erhitzt. Nach 10 d wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, mit NaOH-Lösung (25 %) auf pH 10 – 14 eingestellt. Danach wurde mit HCl das Gemisch auf einen pH 7 – 8 gebracht. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 200 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] adsorbiert und säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 70:30) gereinigt. Das Produkt **C13** wurde als oranger Schaum (1.07 g, 3.46 mmol, 35 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

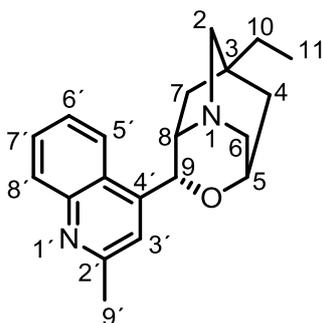
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.13 (d, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.96 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.65 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.23 (dd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.0$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 2.5$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.04 (s, 1 H, 9-H), 3.73 (d, $^2J_{2\text{H}_a,2\text{H}_b} = 13.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.48 (q, $^3J_{6\text{H}_a,5\text{H},6\text{H}_b} = 12.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.24 (dd, $^3J_{8\text{H},7\text{H}_b} = 12.8$ Hz, $^3J_{8\text{H},7\text{H}_a} = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H), 3.09 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.80 (d, $^2J_{2\text{H}_b,2\text{H}_a} = 13.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.22 (m_c, 1 H, 4-H), 1.89 (ddd, $^2J_{5\text{H}_a,5\text{H}_b} = 12.8$ Hz, $^3J_{5\text{H}_a,6\text{H}} = 6.6$ Hz, $^3J_{5\text{H}_a,4\text{H}} = 2.2$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.77 (m_c, 1 H, 7-H_a), 1.74 – 1.67 (m, 2 H, 10-H), 1.63 (ddd, $^2J_{7\text{H}_b,7\text{H}_a} = 12.6$ Hz, $^3J_{7\text{H}_b,8\text{H}_a} = 7.8$ Hz, $^3J_{7\text{H}_b,4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 7-H_b), 1.25 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.05 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.78 (C-6'), 146.84 (C-2'), 143.19 (C-4'), 142.19 (C-8a'), 131.28 (C-8'), 127.42 (C-4a'), 122.41 (C-3'), 119.09 (C-7'), 106.48 (C-5'), 77.16 (C-3), 72.74 (C-9), 56.35 (C-8), 54.09 (C-2), 46.58 (C-6), 32.90 (C-4), 27.50 (C-10), 23.47 (C-7), 23.37 (C-5), 7.42 (C-11) ppm.

Smp.: 169 – 170 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3008, 2971, 2941, 1739, 1613, 1464, 1366, 1217, 912, 853, 830 cm^{-1} .

2'-Methyl- α -isocuprein (**C14**)



Trifluormethansulfonsäure (9.0 mL, 101 mmol, 67 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt und 2'-Methylcinchonidin **C4** (0.46 g, 1.50 mmol, 1.00 Äq.) portionsweise zugegeben. Nach 5 d wurde gesätt. Na_2CO_3 -Lösung dazugegeben und mit EtOAc (4x 60 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde auf -10 °C gekühlt und mit wässriger NaOH-Lösung (1 M) auf pH 8 eingestellt. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc (3x 100 mL) und CH_2Cl_2 (3x 100 mL) extrahiert, die vereinigte, organische Phase mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) getrennt. Das Produkt **C14** wurde als oranger Schaum (0.45 g, 1.46 mmol, 97 %) erhalten.

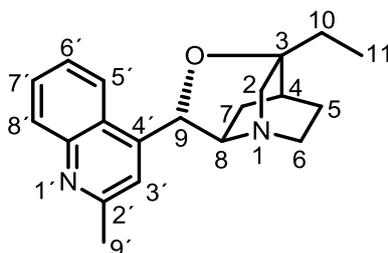
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.4$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.05 (d, $^3J_{5'H,6'H} = 8.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (t, $^3J_{7'H,6'H,8'H} = 7.7$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.60 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.50 (s, 1 H, 3'-H), 6.06 (s, 1 H, 9-H), 4.76 (d, $^3J_{8H,7H} = 10.4$ Hz, 1 H, 8-H), 4.71 (s, 1 H, 5-H), 4.53 (d, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 14.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.48 (d, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 13.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.37 (d, $^2J_{6\text{aH},6\text{Hb}} = 11.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.27 (dd, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 10.9$ Hz, $^3J_{6\text{bH},5\text{H}} = 2.6$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.79 (s, 3 H, 9'-H), 2.18 (d, $^2J_{4\text{Ha},4\text{Hb}} = 14.8$ Hz, 1 H, 4-H_a), 2.07 (d, $^2J_{7\text{Ha},7\text{Hb}} = 13.0$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.00 (dt, $^2J_{4\text{Hb},4\text{Ha}} = 14.6$ Hz, $^3J_{4\text{Hb},5\text{H}} = 3.3$ Hz, 1 H, 4-H_b), 1.65 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.58 (qd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, $^2J_{10\text{Ha},10\text{Hb}} = 2.9$ Hz, 2 H, 10-H), 0.95 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.71 (C-2'), 147.87 (C-8a'), 141.28 (C-4'), 129.88 (C-7'), 129.61 (C-8'), 127.10 (C-6'), 122.74 (C-4a'), 122.08 (C-5'), 119.36 (C-3'), 69.22 (C-9), 67.33 (C-8), 66.05 (C-5), 65.01 (C-2), 52.47 (C-6), 42.75 (C-3), 40.58 (C-4), 35.53 (C-7), 28.23 (C-10), 25.66 (C-9'), 8.89 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+$]: 309.1961, gefunden: 309.1963.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3142, 3016, 2971, 2926, 1739, 1380, 1293, 1255, 1220, 1152, 1027, 762 cm^{-1} .

2'-Methyl- β -isocinchonin (**C15**)^[378]



2'-Methylcinchonin **Cpre11** (617 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methansulfonsäure (12 mL, 182 mmol, 91.0 Äq.) suspendiert und anschließend auf 120 °C erhitzt. Nach 2 h wurde das Reaktionsgemisch zu einer auf Eis gekühlten, wässrigen NaOH-Lösung (0.24 M) dazugetropft und der pH-Wert auf >8 eingestellt. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc (3x 150 mL) und mit CH_2Cl_2 (1x 150 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) gereinigt. Das Produkt **C15** wurde als gelblicher Feststoff (287 mg, 0.93 mmol, 46 %) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.96 (d, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}} = 8.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.63 (t, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H},8'\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.60 (s, 1 H, 3'-H), 7.46 (t, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H},7'\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.00 (s, 1 H, 9-H), 3.59 (d, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 13.6$ Hz, 2-H_a), 3.52 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 8-H), 3.08 – 2.96 (m, 2 H, 6-H_a, 7-H_a), 2.76 (s, 3 H, 9'-H), 2.69 (d, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 13.0$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.14 (m_c, 1 H, 6-H_b), 1.77 (dd, $^2J_{5\text{Ha},5\text{Hb}} = 12.7$ Hz, $^3J_{5\text{Ha},6\text{H}} = 6.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 1.66 (q, $^3J_{7\text{Hb},8\text{H}/10\text{H},11\text{H}} = 7.6$ Hz, 3 H, 7-H_b, 10-H), 1.52 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.25 (dt, $^3J_{4\text{H},5\text{Ha},7\text{Ha}} = 14.1$ Hz, $^3J_{4\text{H},5\text{Hb},7\text{Hb}} = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 1.02 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 158.82 (C-2'), 147.88 (C-8a'), 143.23 (C-4'), 129.56 (C-7'), 129.38 (C-8'), 126.38 (C-6'), 123.64 (C-4a'), 122.75 (C-2'), 119.77 (C-5'),

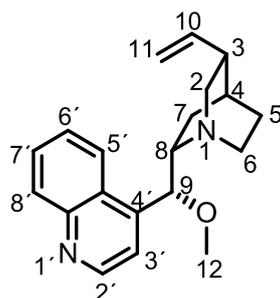
76.98 (C-3), 72.51 (C-9), 57.45 (C-2), 54.20 (C-6), 46.33 (C-8), 33.10 (C-10), 27.55 (C-4), 25.76 (C-9'), 23.34 (C-7) 22.94 (C-5), 7.48 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{20}H_{24}N_2O+H^+$]: 309.1961, gefunden: 309.1964.

Smp.: 105 – 107 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2970, 2881, 1738, 1602, 1376, 1217, 1099, 1020, 905, 761 cm^{-1} .

O-Methylcinchonidin (C16)



NaH (60 % in Öl, 0.58 g, 24.0 mmol, 1.20 Äq.) wurde in THF (70 mL) bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und Cinchonidin **Ch** (5.88 g, 20.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor es für 1 h auf 50 °C erhitzt wurde. Danach wurde die Reaktion auf 0 °C gekühlt und MeI (1.4 mL, 22.0 mmol, 1.10 eq) hinzugegeben. Nach 3 d wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, H₂O (100 mL) langsam hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (4x 150 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5 bis 90:10) gereinigt. Das Produkt **C16** wurde als oranges Harz (78.3 mg, 0.25 mmol, 1 %) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (d, $^3J_{2'H,3'H} = 4.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.55 (m_c, 1 H, 8'-H), 8.17 (d, $^3J_{5'H,6'H} = 8.4$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.78 (t, $^3J_{7'H,6'H,8'H} = 7.6$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.73 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 7.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.49 (d, $^3J_{3'H,2'H} = 4.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 5.59 (ddd, $^3J_{10H,11Ha} = 17.2$ Hz, $^3J_{10H,11Hb} = 10.4$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 6.7$ Hz, 1 H, 10-H), 5.07 – 5.01 (m, 2 H, 11-H), 4.01 (m_c, 1 H, 9-H), 3.46 (s, 3 H, 12-H), 3.44 – 3.34 (m, 2 H, 3-H, 8-H), 3.21 – 3.05 (m, 2 H, 2-H_a, 6-H_a), 2.11 (m, 3 H, 2-H_b, 5-H_a, 6-H_b), 1.86 (m_c, 1 H, 7-H_a), 1.50 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.25 (m_c, 1 H, 7-H_b), 0.84 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

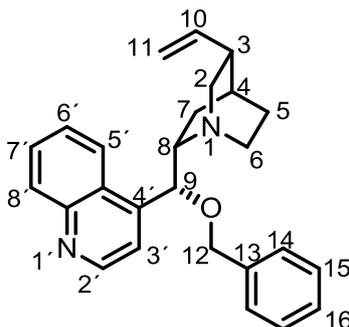
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 149.95 (C-2'), 148.67 (C-8a'), 142.54 (C-4'), 137.64 (C-10), 130.46 (C-8'), 129.89 (C-6'), 128.09 (C-7'), 125.79 (C-4a'), 123.77 (C-5'),

118.08 (C-3'), 117.19 (C-11), 77.21 (C-9), 60.36 (C-8), 57.27 (C-12), 55.03 (C-2), 44.07 (C-6), 37.21 (C-3), 27.14 (C-4), 24.70 (C-7), 19.42 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{20}H_{24}N_2O+H^+$]: 309.1961, gefunden: 309.1961.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3456, 2930, 2807, 2590, 1739, 1584, 1508, 1376, 1230, 1121, 1069, 926, 788 cm^{-1} .

O-Benzylcinchonidin (C17)^[379]



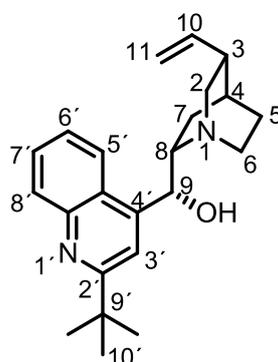
Cinchonidin **Ch** (1.47 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (20 mL) unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (60 % in Öl, 0.50 g, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzylchlorid (0.63 mL, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) innerhalb von 2 h langsam hinzugetroffen wurde. Nach 16 h wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung (40 mL) langsam hinzugegeben und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 60 mL) und CH_2Cl_2 (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:0 bis 95:5) gereinigt. Das Produkt **C17** wurde als harziges Öl (0.84 g, 2.20 mmol, 44 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (d, $^3J_{2'H,3'H} = 4.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.17 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.5$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.15 (d, $^3J_{5'H,6'H} = 7.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.74 (t, $^3J_{7'H,6'H,8'H} = 7.7$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.58 (t, $^3J_{6'H,7'H,8'H} = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.53 (d, $^3J_{3'H,2'H} = 4.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.36 (t, $^3J_{15H,14H,16H} = 7.5$ Hz, 2 H, 15-H), 7.34 – 7.28 (m, 3 H, 14-H, 16-H), 5.73 (ddd, $^3J_{10H,11Ha} = 17.6$ Hz, $^3J_{10H,11Hb} = 10.2$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 5.29 (m_c, 1 H, 9-H), 4.94 (d, $^3J_{11Ha,10H} = 17.1$ Hz, 1 H, H_a-11), 4.90 (d, $^3J_{11Hb,10H} = 10.3$ Hz, 1 H, 11-H_b), 4.45 (d, $^2J_{12Ha,12Hb} = 11.4$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.41 (d, $^2J_{12Hb,12Ha} = 11.5$ Hz, 1 H, 12-H_b), 3.38 (m, 1 H, 3-H), 3.14 (m, 1 H, 8-H), 3.08 (dd, $^3J_{2Ha,3H} = 13.8$ Hz, $^2J_{2Ha,2Hb} = 10.1$ Hz,

1 H, 2-H_a), 2.67 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.61 (dt, $^3J_{6\text{H}_a,5\text{H}_a} = 14.0$ Hz, $^3J_{6\text{H}_a,5\text{H}_b,6\text{H}_b} = 3.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.26 (m_c, 1 H, 6-H_b), 1.89 – 1.77 (m, 2 H, 5-H), 1.74 (m_c, 1 H, 7-H_a), 1.63 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.49 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.31 (C-2'), 148.72 (C-8a'), 146.57 (C-4'), 142.04 (C-10), 137.96 (C-13), 130.65 (C-16), 129.23 (C-8'), 128.56 (C-15), 127.87 (C-6'), 127.78 (C-14), 126.82 (C-7'), 126.66 (C-4a'), 123.33 (C-5'), 118.71 (C-3'), 114.35 (C-11), 81.10 (C-9), 71.43 (C-12), 60.92 (C-8), 57.18 (C-2), 43.28 (C-6), 40.16 (C-3), 28.06 (C-4), 27.90 (C-7), 22.59 (C-5) ppm.

2'-tert-Butylcinchonidin (**C18**)^[380]



Cinchonidin **Ch** (589 mg, 2.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in H₂SO₄ (10 %ig, 2.8 mL, 5.00 mmol, 2.50 Äq.) gegeben, anschließend wurden AgNO₃ (68.0 mg, 0.4 mmol, 20 mol%) und Pivalinsäure (1.02 g, 10.0 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 1 h bei 70 °C gerührt, bevor (NH₄)₂S₂O₈ (913 mg in 2 mL H₂O, 4.00 mmol, 2.00 Äq.) innerhalb von 10 min hinzugegeben wurde. Nach 2 d wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen, mit wässriger NH₄OH-Lösung (30 %ig) versetzt und die organische Phase mit wässriger NaOH-Lösung (5 %ig, 1x 10 mL) und H₂O (1x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C18** wurde als gelbliches Harz (52.4 mg, 0.15 mmol, 8 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

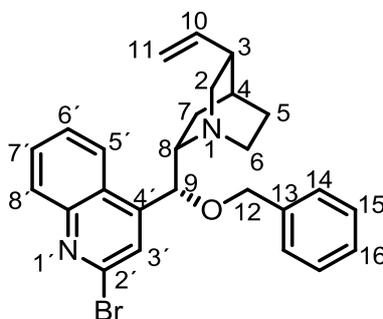
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 8.3$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.81 (dd, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.79 (s, 1 H, 3'-H), 7.33 (ddd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.05 (ddd, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H}} = 8.2$ Hz, $^3J_{6'\text{H},7'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{6'\text{H},8'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 6'-H), 6.18 (s, 1 H, 9-H), 5.54 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}_a} = 17.3$ Hz,

$^3J_{10H,11Hb} = 10.4$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 7.0$ Hz, 1 H, 10-H), 5.03 – 4.86 (m, 2 H, 11-H), 4.23 (m_c, 1 H, 2-H_a), 3.30 (dd, $^2J_{2Hb,2Ha} = 13.6$ Hz, $^3J_{2Hb,3H} = 10.5$ Hz, 1 H, 2-H_b), 3.22 (t, $^3J_{8H,7H} = 9.0$ Hz, 1 H, 8-H), 2.93 (tdd, $^2J_{6Ha,6Hb} = 12.3$ Hz, $^3J_{3H,2H,10H/6Ha,5Ha} = 9.5$ Hz, $^3J_{6Ha,5Hb} = 4.9$ Hz, 2 H, 3-H, 6-H_a), 2.52 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.09 (m_c, 1 H, 7-H_a), 2.03 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.94 (m_c, 1 H, 5-H_a) 1.70 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.44 (s, 9 H, 10'-H), 1.30 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 168.65 (C-2'), 147.15 (C-4'), 146.40 (C-8a'), 138.67 (C-10), 129.97 (C-8'), 128.40 (C-6'), 125.99 (C-7'), 122.97 (C-4a'), 122.29 (C-5'), 116.39 (C-11), 115.70 (C-3'), 67.86 (C-9), 60.70 (C-8), 55.36 (C-2), 43.80 (C-6), 38.25 (C-9'), 38.08 (C-3), 30.22 (C-10'), 27.43 (C-4), 25.25 (C-7), 18.80 (C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 3250, 2955, 1710, 1599, 1508, 1362, 1220, 1105, 762, 530$ cm⁻¹.

O-Benzyl-2'-bromcinchonidin (C19)



O-Benzyl-*N'*-oxidcinchonidin **C8** (140 mg, 0.35 mmol, 1.00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in CH₂Cl₂ (5.0 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurden POBr₃ (401 mg, 1.4 mmol, 4.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) gelöst und zur Alkaloidlösung hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 d gerührt, bevor es mit CH₂Cl₂ (10 mL) verdünnt, Eiswasser (20 mL) dazugegeben und der pH-Wert mit wässriger NH₄OH-Lösung (30 %ig) auf pH = 10 gebracht wurde. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (4x 30 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C19** wurde als gelbliches Harz (37.1 mg, 0.08 mmol, 23 %) erhalten.

1H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.5$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.07 (d, $^3J_{5'H,6'H} = 8.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.74 (t, $^3J_{7'H,6'H,8'H} = 7.5$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.70 (s, 1 H, 3'-H), 7.64 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.46 – 7.31 (m, 5 H, 14-H, 15-H, 16-H), 6.75 (s, 1 H, 9-H), 5.64 (ddd, $^3J_{10H,11Ha} = 17.1$ Hz, $^3J_{10H,11Hb} = 10.4$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 6.7$ Hz, 1 H, 10-H), 5.11 – 4.95 (m, 2 H, 11-H), 4.68 (d, $^2J_{12Ha,12Hb} = 10.8$ Hz, 1 H, 12-H_a), 4.52 (d, $^2J_{12Hb,12Ha}$

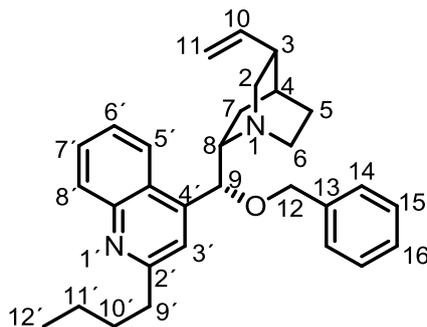
= 10.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.94 (q, $^3J_{2H,3H} = 11.7$ Hz, 2 H, 2-H), 3.56 (m_c, 1 H, 8-H), 3.31 (dt, $^2J_{6Ha,6Hb} = 14.4$ Hz, $^3J_{6Ha,5H} = 7.0$ Hz, 1 H, 6-H_a), 3.20 (ddd, $^2J_{7Ha,7Hb} = 13.3$ Hz, $^3J_{7Ha,8H} = 6.4$ Hz, $^3J_{7Ha,4H} = 3.1$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.92 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.37 (dd, $^2J_{7Hb,7Ha} = 13.0$ Hz, $^3J_{7Hb,8H} = 6.1$ Hz, 1 H, 7-H_b), 2.16 (m_c, 1 H, 3-H), 2.06 – 1.91 (m, 2 H, 5-H), 1.74 (ddt, $^3J_{4H,7H} = 14.0$ Hz, $^3J_{4H,5H} = 11.4$ Hz, $^3J_{4H,3H} = 3.0$ Hz, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 149.11 (C-4'), 147.51 (C-8a'), 141.97 (C-2'), 137.81 (C-10), 136.88 (C-13), 130.93 (C-16), 129.55 (C-8'), 128.89 (C-15), 128.45 (C-3'), 128.24 (C-7'), 128.18 (C-14), 124.80 (C-4a'), 124.16 (C-6'), 122.80 (C-5'), 116.89 (C-11), 73.97 (C-9), 72.06 (C-12), 71.84 (C-8), 70.64 (C-2), 59.58 (C-6), 40.63 (C-3), 27.31 (C-4), 26.95 (C-7), 20.88 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₆H₂₇N₂O⁺+OH]: 479.1334, gefunden: 479.1335.

IR: $\tilde{\nu} = 2929, 1710, 1599, 1508, 1454, 1360, 1220, 1105, 760, 694$ cm⁻¹.

O-Benzyl-2'-*n*-butylcinchonidin (**C20**)



O-Benzylcinchonidin **C17** (100 mg, 0.26 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (2.0 mL) bei -10 °C unter Stickstoffatmosphäre gelöst und *n*-BuLi (0.12 mL, 0.31 mmol, 1.20 Äq.) wurde innerhalb von 10 min hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor HOAc (80 µL), H₂O (1.3 mL) und EtOAc (1.3 mL) hinzugegeben wurden. Nach 10 min wurde I₂ (200 mg, 0.78 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und für 5 min gerührt. Anschließend wurde Na₂S₂O₅ (200 mg in 1.0 mL H₂O) und wässrige NH₄OH-Lösung (30 %ig, 1.0 mL) dazugegeben. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und das Rohprodukt mit CH₂Cl₂ (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C20** wurde als gelbes Harz (65.8 mg, 0.15 mmol, 57 %) erhalten.

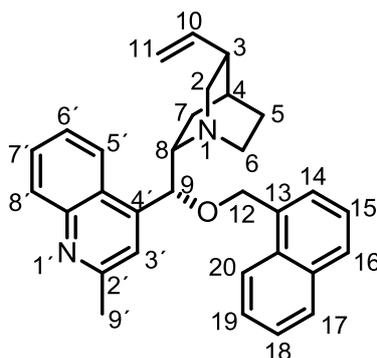
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (dd, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}/8'\text{H},7'\text{H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}/8'\text{H},6'\text{H}} = 1.2$ Hz, 2 H, 5'-H, 8'-H), 7.70 (ddd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.52 (t, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H},7'\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.43 (s, 1 H, 3'-H), 7.39 – 7.34 (m, 2 H, 15-H), 7.34 – 7.29 (m, 3 H, 14-H, 16-H), 5.72 (dt, $^3J_{10\text{H},11\text{H}_a} = 17.6$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H},11\text{H}_b} = 9.0$ Hz, 1 H, 10-H), 5.06 – 4.82 (m, 2 H, 11-H), 4.43 (s, 2 H, H-12), 3.45 (s, 1 H, 9-H), 3.12 (m, 2 H, 2-H_a, 8-H), 3.03 – 2.89 (m, 2 H, 2-H_b, 6-H_a), 2.68 (m, 2 H, 6-H_b, 7-H_a), 2.27 (m, 1 H, 3-H), 1.86 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.83 – 1.73 (m, 4 H, 9'-H, 10'-H), 1.72 – 1.47 (m, 2 H, 5-H), 1.43 (h, $^3J_{11'\text{H},10'\text{H},12'\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 11'-H), 1.27 (m_c, 1 H, 4-H), 0.95 (t, $^3J_{12'\text{H},11'\text{H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 12'-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 162.86 (C-2'), 148.49 (C-8a'), 146.05 (C-4'), 142.25 (C-10), 137.95 (C-13), 129.78 (C-16), 129.08 (C-8'), 128.76 (C-7'), 128.36 (C-6'), 128.06 (C-15), 127.74 (C-14), 125.06 (C-5'), 123.18 (C-4a'), 115.06 (C-3'), 114.50 (C-11), 77.49 (C-9), 71.50 (C-12), 60.62 (C-8), 57.04 (C-2), 39.32 (C-6), 39.30 (C-3), 33.02 (C-9'), 32.32 (C-10'), 28.55 (C-4), 28.40 (C-7), 22.76 (C-5), 14.23 (C-11'), 14.00 (C-12') ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}+\text{H}^+$]: 441.2900, gefunden: 441.2896.

IR: $\tilde{\nu} = 2929, 2867, 1600, 1560, 1508, 1454, 1343, 1101, 1043, 991, 908, 758, 697$ cm^{-1} .

2'-Methyl-O-(1-naphthylmethyl)-cinchonidin (**C21**)^[381]



2'-Methylcinchonidin **C4** (100 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (2.0 mL) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (32.0 mg, 0.80 mmol, 2.50 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor 1-(Chlormethyl)naphthalen (53.0 μL , 0.35 mmol, 1.10 Äq.) langsam hinzugegeben wurde. Nach 19 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 20 mL) und mit CH_2Cl_2 (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet

und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100:0 bis 95:5) gereinigt. Das Produkt **C21** wurde als gelbes Harz (125 mg, 0.28 mmol, 87 %) erhalten.

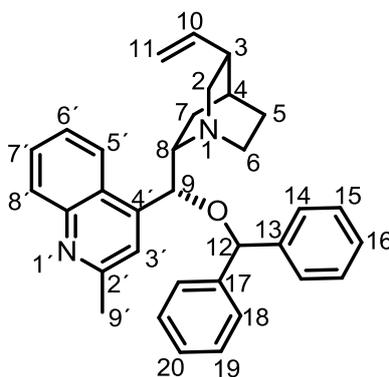
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1 H, 3'-H), 8.09 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.3$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.97 (m_c, 1 H, 20-H), 7.86 (m_c, 1 H, 17-H), 7.81 (d, $^3J_{5'H,6'H} = 8.1$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (m_c, 1 H, 7'-H), 7.54 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 7.8$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.51 – 7.47 (m, 2 H, 16-H, 18-H), 7.47 – 7.38 (m, 3 H, 14-H, 15-H, 19-H), 5.72 (ddd, $^3J_{10H,11Ha} = 17.5$ Hz, $^3J_{10H,11Hb} = 10.3$ Hz, $^3J_{10H,3H} = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 5.46 (s, 1 H, 9-H), 5.05 – 4.76 (m, 4 H, 11-H, 12-H), 3.35 (m_c, 1 H, 8-H), 3.18 (m_c, 1 H, 2-H_a), 3.08 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.71 (s, 3 H, 9'-H), 2.70 – 2.56 (m, 2 H, 6-H), 2.26 (m_c, 1 H, 3-H), 1.90 – 1.74 (m, 2 H, 7-H), 1.75 – 1.56 (m, 2 H, 5-H), 1.48 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 158.63 (C-2'), 148.54 (C-8a'), 145.79 (C-4'), 141.10 (C-20a), 133.77 (C-13), 133.39 (C-16a), 131.60 (C-4a'), 129.75 (C-10), 129.34 (C-17), 128.85 (C-14), 128.73 (C-16), 126.59 (C-7'), 126.30 (C-8'), 126.19 (C-19), 125.95 (C-6'), 125.36 (C-18), 124.75 (C-15), 124.61 (C-5'), 123.81 (C-20), 123.29 (C-3'), 114.93 (C-11), 69.72 (C-12), 62.65 (C-2), 60.80 (C-9), 56.59 (C-6), 45.76 (C-8), 43.21 (C-7), 39.55 (C-3), 27.84 (C-4), 27.22 (C-5), 25.61 (C-9') ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$]: 449.2587, gefunden: 449.2585.

IR: $\tilde{\nu} = 2935, 2853, 1735, 1600, 1510, 1373, 1273, 1092, 1044, 912, 792, 761$ cm^{-1} .

2'-Methyl-O-(1,1-diphenylmethyl)-cinchonidin (**C22**)^[381]



2'-Methylcinchonidin **C4** (100 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (2.0 mL) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (32.0 mg, 0.80 mmol, 2.50 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Bromdiphenylmethan (87.0 mg, 0.35 mmol, 1.10 Äq.) langsam

hinzugegeben wurde. Nach 19 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung versetzt und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 20 mL) und mit CH₂Cl₂ (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 bis 95:5) gereinigt. Das Produkt **C22** wurde als gelbes Harz (98.5 mg, 0.21 mmol, 65 %) erhalten.

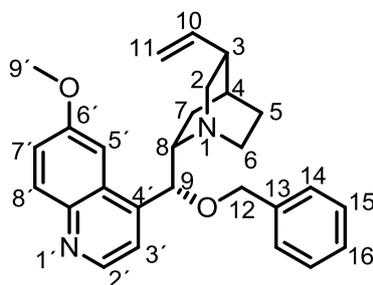
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, ³J_{8'H,7'H} = 8.6 Hz, 1 H, 8'-H), 7.67 (d, ³J_{5'H,6'H} = 8.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.49 – 7.28 (m, 8 H, 6'-H, 7'-H, 15-H, 16-H, 19-H, 20-H), 7.24 – 7.04 (m, 5 H, 3'-H, 14-H, 18-H), 5.76 (dt, ³J_{10H,11Ha} = 17.7 Hz, ³J_{10H,3H,11Hb} = 9.0 Hz, 1 H, 10-H), 5.18 (s, 1 H, 9-H), 5.07 – 4.88 (m, 3 H, 11-H, 12-H), 3.26 (m_c, 1 H, 8-H), 3.14 – 2.97 (m, 2 H, 2-H), 2.68 (s, 3 H, 9'-H), 2.54 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.26 (m_c, 1 H, 6-H_b), 1.96 (m_c, 1 H, 3-H), 1.90 – 1.70 (m, 3 H, 4-H, 7-H), 1.63 – 1.40 (m, 2 H, 5-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 158.73 (C-2'), 148.28 (C-8a'), 146.65 (C-4'), 142.50 (C-13), 141.88 (C-17), 140.93 (C-10), 129.64 (C-7'), 129.14 (C-8'), 128.62 (C-15, C-19), 128.50 (C-14, C-18), 128.23 (C-16), 128.17 (C-20), 127.19 (C-6'), 126.53 (C-5'), 122.56 (C-4a'), 119.21 (C-3'), 114.43 (C-11), 81.09 (C-9), 75.65 (C-12), 61.58 (C-8), 56.96 (C-2), 43.15 (C-6), 40.00 (C-3), 27.94 (C-9'), 25.60 (C-4), 23.15 (C-7), 18.53 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₃₃H₃₄N₂O+H⁺]: 475.2744, gefunden: 475.2752.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2938, 2867, 1738, 1599, 1452, 1376, 1187, 1088, 1050, 911, 741, 758, 699 cm⁻¹.

O-Benzylchinin (**C23**)^[382]



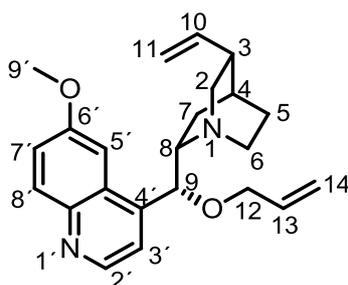
Chinin **Cg** (1.62 g, 5.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (20 mL) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (500 mg, 12.5 mmol, 2.50 Äq.) wurde hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzylchlorid (0.63 mL, 5.50 mmol, 1.10 Äq.) langsam hinzutropft wurde. Nach 19 h

wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (40 mL) versetzt und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt **C23** wurde als gelbliches Harz (2.07 g, 5.00 mmol, quant.) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, ³J_{2'H,3'H} = 4.4 Hz, 1 H, 2'-H), 8.06 (d, ³J_{8'H,7'H} = 9.2 Hz, 1 H, 8'-H), 7.48 (d, ³J_{3'H,2'H} = 4.5 Hz, 1 H, 3'-H), 7.41 – 7.28 (m, 7 H, 5'-H, 7'-H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.74 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 17.6 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.3 Hz, ³J_{10H,3H} = 7.7 Hz, 1 H, 10-H), 5.20 (s, 1 H, 9-H), 5.06 – 4.80 (m, 2 H, 11-H), 4.46 (d, ²J_{12Ha,12Hb} = 11.5 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.40 (d, ²J_{12Hb,12Ha} = 11.5 Hz, 1 H, 12-H_b), 3.91 (s, 3 H, 9'-H), 3.41 (m_c, 1 H, 8-H), 3.16 (m_c, 1 H, 2-H_a), 3.08 (dd, ²J_{2Hb,2Ha} = 13.8 Hz, ³J_{2Hb,3H} = 10.1 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.68 (ddd, ²J_{6Ha,6Hb} = 14.3 Hz, ³J_{6aH,5Ha} = 10.9 Hz, ³J_{6aH,5Hb} = 4.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 2.61 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.25 (m_c, 1 H, 3-H), 1.88 – 1.76 (m, 2 H, 7-H), 1.72 (tt, ³J_{4H,5Ha,7Ha} = 10.3 Hz, ³J_{4H,5Hb,7Hb} = 4.0 Hz, 1 H, 4-H), 1.64 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.50 (m_c, 1 H, 5-H_b) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.93 (C-6'), 147.77 (C-2'), 144.93 (C-8a'), 144.90 (C-4'), 142.14 (C-10), 138.08 (C-13), 132.03 (C-8'), 128.54 (C-15), 127.85 (C-16), 127.81 (C-14), 127.61 (C-4a'), 121.82 (C-3'), 119.20 (C-7'), 114.31 (C-11), 101.52 (C-5'), 81.38 (C-9), 71.32 (C-12), 60.53 (C-8), 57.28 (C-2), 57.15 (C-6), 55.80 (C-9'), 43.29 (C-7), 40.22 (C-3), 28.08 (C-4), 28.03 (C-5) ppm.

O-Allylchinin (**C24**)^[383]



Chinin **Cg** (400 mg, 1.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (4 mL) bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre gelöst und NaH (122 mg, 3.05 mmol, 2.50 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Allylbromid (0.11 mL, 1.35 mmol, 1.10 Äq.) über 2.5 h hinzuge tropft wurde. Nach 15 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (10 mL) versetzt und das Rohprodukt mit EtOAc (3x 60 mL) und mit CH₂Cl₂ (1x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel

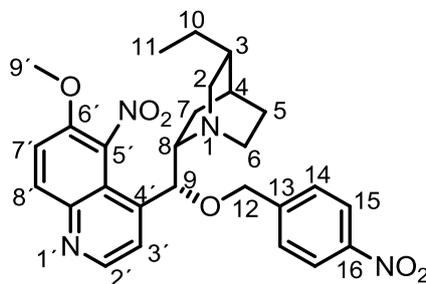
unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) gereinigt. Das Produkt **C24** wurde als hellgelbes Öl (276 mg, 0.76 mmol, 61 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.02 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.42 (d, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.35 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 9.2$ Hz, $^4J_{7\text{H},5\text{H}} = 2.7$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.30 (s, 1 H, 5'-H), 5.92 (ddd, $^3J_{13\text{H},14\text{Ha}} = 22.1$ Hz, $^3J_{13\text{H},14\text{Hb}} = 10.5$ Hz, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.71 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 10.3$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 10-H), 5.28 (dt, $^3J_{14\text{Ha},13\text{H}} = 18.2$ Hz, $^2J_{14\text{Ha},14\text{Hb}} = 2.3$ Hz, 1 H, 14-H_a), 5.16 (dd, $^3J_{14\text{Hb},13\text{H}} = 10.5$ Hz, $^2J_{14\text{Hb},14\text{Ha}} = 1.7$ Hz, 1 H, 14-H_b), 5.12 (m_c, 1 H, 9-H), 4.92 (d, $^3J_{11\text{Ha},10\text{H}} = 17.1$ Hz, 1 H, 11-H_a), 4.87 (dd, $^3J_{11\text{Hb},10\text{H}} = 10.4$ Hz, $^2J_{11\text{Hb},11\text{Ha}} = 1.5$ Hz, 1 H, 11-H_b), 3.94 (dd, $^2J_{12\text{Ha},12\text{Hb}} = 12.8$ Hz, $^3J_{12\text{Ha},13\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 12-H_a), 3.91 (s, 3 H, 9'-H), 3.85 (dd, $^2J_{12\text{Hb},12\text{Ha}} = 12.9$ Hz, $^3J_{12\text{Hb},13\text{H}} = 5.6$ Hz, 1 H, 12-H_b), 3.42 (m_c, 1 H, 8-H), 3.07 (m, 2 H, 2-H), 2.68 (ddd, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 14.3$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},5\text{Ha}} = 10.7$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},5\text{Hb}} = 4.7$ Hz, 1 H, 6-H_a), 2.60 (ddd, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 13.8$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{Ha}} = 4.7$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{Hb}} = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.23 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},10\text{H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 3-H), 1.85 – 1.69 (m, 3 H, 4-H, 7-H), 1.63 – 1.44 (m, 2 H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 157.83 (C-6'), 147.72 (C-2'), 144.85 (C-8a'), 144.77 (C-4'), 142.11 (C-10), 134.54 (C-13), 131.95 (C-8'), 127.43 (C-4a'), 121.71 (C-3'), 118.95 (C-7'), 116.86 (C-14), 114.26 (C-11), 101.28 (C-5'), 81.06 (C-9), 70.10 (C-12), 60.27 (C-8), 57.38 (C-2), 55.77 (C-9'), 43.37 (C-6), 40.21 (C-3), 28.03 (c-7), 27.99 (C-4), 22.55 (C-5) ppm.

IR: $\tilde{\nu} = 2936, 2868, 1620, 1507, 1472, 1239, 1227, 1082, 991, 913, 855, 730$ cm^{-1} .

O-(4-Nitrobenzyl)-5'-nitrohydrochinin (C25)



HNO_3 (2.0 mL, 90 %+, rauchend) wurde vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. O-Benzylhydrocinchonidin (400 mg, 1.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.68 mL) gelöst und vorsichtig dazugetroppft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -10 °C

gerührt, bevor Eiswasser (30 mL), NaOH-Lösung (25 %ig, 10 mL) und wässrige NH₄OH-Lösung (30 %ig, 20 mL) langsam hinzugegeben wurden. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ (5x 100 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) gereinigt. Das Produkt **C25** wurde als brauner Feststoff (169 mg, 0.33 mmol, 27 %) erhalten.

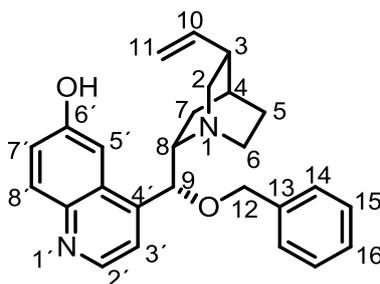
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, ³J_{2'H,3'H} = 3.3 Hz, 1 H, 2'-H), 8.31 (d, ³J_{8'H,7'H} = 9.6 Hz, 1 H, 8'-H), 8.20 (d, ³J_{15H,14H} = 8.8 Hz, 2 H, 15-H), 7.78 (d, ³J_{3'H,2'H} = 3.3 Hz, 1 H, 3'-H), 7.61 (d, ³J_{7'H,8'H} = 9.5 Hz, 1 H, 7'-H), 7.49 (d, ³J_{14H,15H} = 8.4 Hz, 2 H, 14-H), 5.06 (s, 1 H, 9-H), 4.60 (d, ²J_{12Ha,12Hb} = 12.8 Hz, 1 H, 12-H_a), 4.50 (d, ²J_{12Hb,12Ha} = 12.7 Hz, 1 H, 12-H_b), 4.06 (s, 3 H, 9'-H), 3.30 (m_c, 1 H, 8-H), 3.04 (t, ³J_{2Ha,2Hb,3H} = 11.8 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.86 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.66 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.43 (d, ²J_{6Hb,6Ha} = 13.6 Hz, 1 H, 6-H_b), 1.75 (m_c, 1 H, 4-H), 1.74 – 1.59 (m, 2 H, 3-H, 7-H_a), 1.45 – 1.30 (m, 3 H, 5-H, 7-H_b), 1.21 (h, ³J_{10H,3H} = 8.4 Hz, ³J_{10H,11H} = 7.5 Hz, 2 H, 10-H), 0.78 (t, ³J_{11H,10H} = 7.4 Hz, 3 H, 11-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.06 (C-6'), 149.13 (C-16), 149.09 (C-2'), 147.50 (C-4'), 145.43 (C-8a'), 143.64 (C-13), 134.98 (C-5'), 129.50 (C-8'), 127.78 (C-14), 123.82 (C-15), 121.67 (C-3'), 119.17 (C-4a'), 115.87 (C-7'), 79.35 (C-9), 70.13 (C-12), 61.15 (C-8), 58.76 (C-2), 57.44 (C-9'), 43.78 (C-6), 37.61 (C-3), 28.66 (C-10), 27.89 (C-7), 25.85 (C-4), 21.95 (C-5), 12.27 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₇H₃₀N₄O₆+H⁺]: 507.2238, gefunden: 507.2241.

Smp.: >92 °C (Zersetzung).

IR: $\tilde{\nu}$ = 3017, 2971, 2942, 1739, 1520, 1448, 1366, 1352, 1217, 1208, 1089, 818 cm⁻¹.

O-Benzylcuprein (C26)^[251]

Chinin **Cg** (3.24 g, 10.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in DMF (40 mL) gelöst und NaH (1.00 g, 60 % in Öl, 25.0 mmol, 2.5 Äq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor Benzylchlorid (1.26 mL, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) mittels Spritzenpumpe (0.007 mL/min) innerhalb von 3 h hinzutropft wurde. O-Benzylchinin (10.0 mmol, quantitativ) wurde ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

Zur Reaktion wurden DMF (70 mL), NaH (3.20 g, 80.0 mmol, 8.00 Äq.) und *n*-Propanthiol (7.24 mL, 80.0 mmol, 8.00 Äq.) dazugegeben und die Reaktion für 16 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf -10 °C gekühlt und gesättigte, wässrige NH₄Cl-Lösung (50 mL) dazutropft. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc (4x 400 mL) und mit CH₂Cl₂ (2x 200 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 100:0 bis 90:10) gereinigt und anschließend in CH₂Cl₂/MeOH/*n*-Pentan umkristallisiert. Das Produkt **C26** wurde als beiger Feststoff (2.73 g, 8.80 mmol, 68 %) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, ³J_{2'H,3'H} = 4.4 Hz, 1 H, 2'-H), 8.18 (s, 1 H, 5'-H), 8.03 (d, ³J_{8'H,7'H} = 9.0 Hz, 1 H, 8'-H), 7.47 (d, ³J_{3'H,2'H} = 4.4 Hz, 1 H, 3'-H), 7.38 – 7.27 (m, 6 H, 7'-H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.63 (ddd, ³J_{10H,11Ha} = 17.5 Hz, ³J_{10H,11Hb} = 10.3 Hz, ³J_{10H,3H} = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 5.57 (s, 1 H, 9-H), 5.04 – 4.78 (m, 2 H, 11-H), 4.41 (s, 2 H, 12-H), 3.66 (m_c, 1 H, 8-H), 3.23 (m_c, 1 H, 2-H_a), 3.09 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.88 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.64 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.38 (m_c, 1 H, 3-H), 2.10 (m_c, 1 H, 7-H_a), 1.86 (m, 2 H, 5-H_a, 7-H_b), 1.60 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.51 (m_c, 1 H, 4-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 156.33 (C-6'), 146.15 (C-2'), 143.73 (C-8a'), 143.05 (C-4'), 140.76 (C-10), 137.31 (C-13), 130.94 (C-4a'), 128.42 (C-15), 127.78 (C-16), 127.60 (C-14), 127.35 (C-8'), 122.52 (C-3'), 117.79 (C-7'), 114.67 (C-11), 102.87

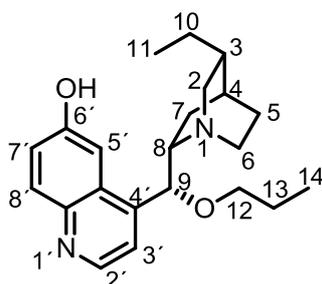
(C-5'), 78.63 (C-9), 71.18 (C-11), 59.20 (C-8), 56.46 (C-2), 43.62 (C-6), 39.24 (C-3), 27.54 (C-7), 26.87 (C-4), 19.64 (C-5) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[C_{26}H_{28}N_2O_2+H^+]$: 401.2224, gefunden: 401.2220.

Smp.: 135 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 2927, 1764, 1737, 1370, 1342, 1313, 1191, 1181, 1167, 1125, 1004, 736 cm^{-1} .

O-*n*-Propylhydrocuprein (C27)



O-Allylchinin **C24** (100 mg, 0.27 mmol, 1.00 Äq.) wurde in MeOH (5.4 mL) gelöst und mittels H-Cube (20 bar H_2 , 30 °C, 0.3 mL/min) reduziert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Produkt O-*n*-Propylhydrochinin (89.7 mg, 0.24 mmol, 90 %) ohne zusätzliche Aufreinigung weiterverwendet.

O-*n*-Propylhydrochinin (89.7 mg, 0.24 mmol, 1.00 Äq.) und NaH (78.0 mg, 60 % in Öl, 1.95 mmol, 8.00 Äq.) wurden in DMF (4 mL) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert. *n*-Propanthiol (87.0 μ L, 0.96 mmol, 4.00 Äq.) wurde dazugegeben und die Reaktion für 25 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf -10 °C gekühlt und gesättigte, wässrige NH_4Cl -Lösung (10 mL) dazugetropft. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 100:0 bis 90:10) gereinigt. Das Produkt **C27** wurde als braunes Harz (56.8 mg, 0.16 mmol, 67 %) erhalten.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, $^3J_{2'H,3'H} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.01 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 9.1$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.96 (d, $^4J_{5'H,7'H} = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.49 – 7.33 (m, 2 H, 3'-H, 7'-H), 5.84 (s, 1 H, 9-H), 3.97 (t, $^3J_{8H,7H} = 11.9$ Hz, 1 H, 8-H), 3.58 – 3.32 (m, 3 H, 2-H, 6-H_a), 3.16 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.88 (m_c, 1 H, 3-H), 2.33 – 2.11 (m, 2 H, 7-H), 2.05 (m_c, 1 H, 4-H), 1.86 (m_c, 1 H, 10-H_b), 1.71 (h, $^3J_{13H,12H,14H} = 7.3$ Hz, 2 H, 13-H), 1.49 (m_c, 1 H,

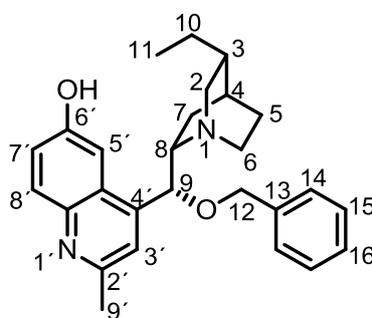
10-H_b), 1.38 – 1.21 (m, 2 H, 5-H), 1.00 (t, $^3J_{14H,13H} = 7.4$ Hz, 3 H, 14-H), 0.84 (t, $^3J_{11H,10H} = 7.3$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.79 (C-6'), 146.59 (C-2'), 143.95 (C-8a'), 143.93 (C-4'), 140.74 (C-4a'), 131.80 (C-8'), 126.80 (C-3'), 122.75 (C-7'), 104.49 (C-5'), 75.41 (C-9), 71.25 (C-12), 59.78 (C-8), 56.92 (C-2), 44.08 (C-6), 36.55 (C-3), 35.62 (C-4), 26.85 (C-7), 25.21 (C-10), 24.69 (C-13), 23.21 (C-5), 11.56 (C-11), 10.83 (C-14) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 355.2380, gefunden: 355.2379.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 2566, 1738, 1619, 1463, 1366, 1229, 1217, 1122, 1080, 863$ cm^{-1} .

O-Benzyl-2'-methylhydrocuprein (C28)



MeMgBr (0.54 mL, 3 M in Et_2O , 1.62 mmol, 13.0 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt. O-Benzylhydrochinon-N-oxid (54 mg, 0.12 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Benzol (0.8 mL) gelöst und langsam zum Grignard-Reagenz dazugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 4 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf 0 °C gekühlt, Eiswasser (10 mL) und HCl (2 N, 20 mL) dazugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2x 30 mL) gewaschen, bevor sie mit wässriger KOH-Lösung (4.00 g, in H_2O) basisch gestellt und für 5 min bei 0 °C gerührt wurde. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) gereinigt. Das Zwischenprodukt wurde als gelbes Harz (27.7 mg, 64.3 μmol , 54 %) erhalten.^[384]

O-Benzyl-2'-methylhydrochinon (27.7 mg, 64.3 μmol , 1.00 Äq.) und NaH (21.0 mg, 60 % in Öl, 0.51 mmol, 8.00 Äq.) wurden in DMF (1 mL) unter Stickstoffatmosphäre suspendiert. n-Propanthiol (23.0 μL , 0.26 mmol, 4.00 Äq.) wurde dazugegeben und die Reaktion für 25 h bei 110 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion auf -10 °C

gekühlt und gesättigte, wässrige NH_4Cl -Lösung (5 mL) dazugetropft. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 10 mL) und mit $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90:10, 4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit EtOAc auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 80:20) gereinigt. Das Produkt **C28** wurde als braunes Harz (14.0 mg, 33.6 μmol , 53 %) erhalten.

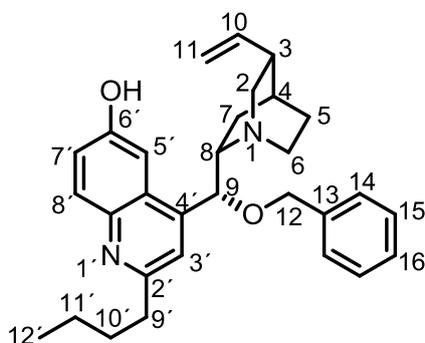
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.86 (s, 1 H, 5'-H), 7.46 – 7.31 (m, 7 H, 3'-H, 7'-H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.67 (s, 1 H, 9-H), 4.46 (s, 2 H, 12-H), 3.79 (m_c, 1 H, 8-H), 3.42 – 3.17 (m, 2 H, 2-H), 2.97 (m, 2 H, 6-H), 2.70 (s, 3 H, 9'-H), 2.70 – 2.54 (m_c, 1 H, 3-H), 2.03 – 1.87 (m, 2 H, 7-H), 1.68 (m_c, 1 H, 4-H), 1.45 (m_c, 1 H, 5-H_a), 0.96 – 0.72 (m, 7 H, 5-H_b, 10-H, 11-H) ppm.

Das $^{13}\text{C NMR}$ -Spektrum konnte aufgrund der geringen Konzentration nicht ausgewertet werden.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 417.2537, gefunden: 417.2537.

IR: $\tilde{\nu} = 2957, 2924, 2849, 1732, 1620, 1457, 1234, 1119, 830, 733$ cm^{-1} .

O-Benzyl-2'-(*n*-butyl)-cuprein (**C29**)



O-Benzylcuprein **C26** (36.9 mg, 92.0 μmol , 1.00 Äq.) wurde unter Stickstoffatmosphäre in THF (2.0 mL) vorgelegt und auf -10 °C gekühlt. *n*-Butyllithium (1.18 mL, 2.50 M in Et_2O , 0.46 mmol, 5.00 Äq.) wurde langsam dazugetropft. Nach 1 h rühren bei -10 °C wurde das Reaktionsgemisch für 5 d bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit wässriger NH_4Cl -Lösung (5.0 mL) gewaschen und mit CH_2Cl_2 (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$

95:5 + 1 % Net_3) gereinigt. Das Produkt **C29** wurde als gelbes Harz (16.6 mg, 36.4 μmol , 40 %) erhalten.

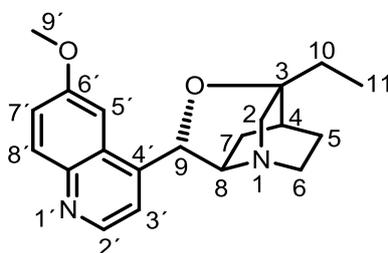
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (s, 1 H, 5'-H), 7.95 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.39 – 7.27 (m, 7 H, 3'-H, 7'-H, 14-H, 15-H, 16-H), 5.63 (ddd, $^3J_{10\text{H},11\text{Ha}} = 17.5$ Hz, $^3J_{10\text{H},11\text{Hb}} = 10.4$ Hz, $^3J_{10\text{H},3\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 10-H), 5.55 (s, 1 H, 9-H), 5.00 – 4.82 (m, 2 H, 11-H), 4.47 – 4.25 (m, 2 H, 12-H), 3.65 (m_c , 1 H, 8-H), 3.20 (q, $^2J_{2\text{Ha},2\text{bH}} = 9.1$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 5.7$ Hz, 1 H, 2- H_a), 3.07 (m_c , 1 H, 2- H_b), 2.90 (dd, $^3J_{9'\text{H},10'\text{Ha}} = 8.9$ Hz, $^3J_{9'\text{H},10'\text{Hb}} = 6.9$ Hz, 2 H, 9'-H), 2.65 (m, 2 H, 6-H), 2.37 (m_c , 1 H, 3-H), 2.09 (m_c , 1 H, 7- H_a), 1.94 – 1.78 (m, 2 H, 5- H_a , 7- H_b), 1.58 (m_c , 1 H, 5- H_b), 1.39 (h, $^3J_{10'\text{H},9'\text{H},11'\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 10'-H), 1.28 (m_c , 1 H, 4-H), 1.09 (m, 2 H, 11'-H), 0.92 (t, $^3J_{12'\text{H},11'\text{H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 12'-H) ppm.

Das **^{13}C NMR**-Spektrum konnte aufgrund der geringen Konzentration nicht ausgewertet werden.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 457.2850, gefunden: 457.2849.

IR: $\tilde{\nu} = 3381, 2956, 2692, 2491, 1723, 1628, 1465, 1279, 1035, 750$ cm^{-1} .

β -Isochinidin (C30)^[378]



Chinidin **Cj** (5.00 g, 15.4 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Methansulfonsäure (50 mL, 758 mmol, 49.0 Äq.) gelöst und anschließend auf 120 °C erhitzt. Nach 1.5 h wurde das Reaktionsgemisch zu einer auf Eis gekühlten, wässrigen KOH-Lösung (20 %) dazugetropft und der pH-Wert auf >12 eingestellt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 250 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 80:20) gereinigt. Das Produkt **C30** wurde als farbloser Feststoff (1.42 g, 4.37 mmol, 28 %) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.00 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.70 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.32 (dd, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.6$ Hz, $^4J_{7'\text{H},5'\text{H}} = 3.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.12 (d, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 5.91 (d, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 4.9$

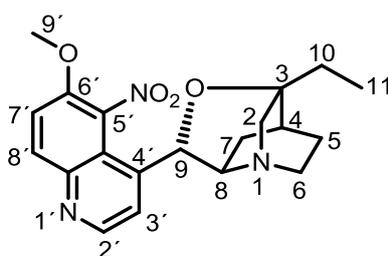
Hz, 1 H, 9-H), 3.92 (s, 3 H, 9'-H), 3.53 (m_c, 1 H, 8-H), 3.46 (d, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 6.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.98 (m, 2 H, 2-H_b, 6-H_a), 2.66 (dd, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 13.6$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{H}} = 4.1$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.11 (t, $^3J_{7\text{Ha},4\text{H},8\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 1.74 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.64 (m, 3 H, 3-H, 10-H), 1.48 (dt, $^3J_{4\text{H},5\text{H},7\text{H}} = 13.3$ Hz, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 1.35 – 1.16 (m, 2 H, 5-H), 1.11 – 0.91 (m, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 157.90 (C-6'), 147.84 (C-2'), 144.20 (C-4'), 143.27 (C-8a'), 131.94 (C-8'), 126.59 (C-4a'), 121.52 (C-3'), 119.48 (C-7'), 100.70 (C-5'), 77.33 (C-3), 73.35 (C-9), 56.32 (C-8), 55.93 (C-9'), 55.03 (C-2), 46.98 (C-6), 33.02 (C-4), 27.52 (C-10), 24.54 (C-7), 23.78 (C-5), 7.47 (C-11) ppm.

Smp.: 120 – 121 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2971, 2897, 1739, 1620, 1508, 1433, 1365, 1230, 1022, 922, 853, 825$ cm^{-1} .

5'-Nitro- β -isochinidin (**C31**)^[347]



HNO_3 (2.0 mL, 90 %+, rauchend) wurde bei -10 °C vorgelegt. β -Isochinidin **C30** (400 mg, 1.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.65 mL) gelöst und langsam in die Säure getropft. Nach 30 min wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, Eiswasser (30 mL), wässrige NaOH -Lösung (25 %ig, 10 mL) und NH_4OH (30 %ig, 20 mL) dazugetrofft. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 100 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt **C31** wurde als brauner Feststoff (327 mg, 0.89 mmol, 72 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.27 (d, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 7'-H), 8.02 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.54 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.3$ Hz, 1 H, 8'-H), 5.70 (s, 1 H, 9-H), 4.01 (s, 3 H, 9'-H), 3.38 (d, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 13.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.11 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 6.1$ Hz, 1 H, 8-H), 3.01 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.89 (dt, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 14.9$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},5\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 6-H_b), 2.58 (d, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 13.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.03 (t, $^3J_{7\text{Ha},8\text{H}} =$

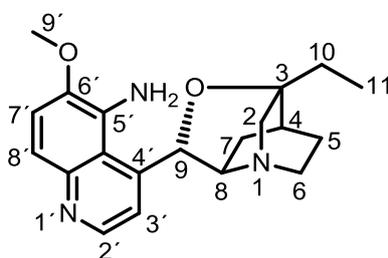
5.5 Hz, 1 H, 7-H_a), 1.76 – 1.53 (m, 3 H, 7-H_b, 10-H), 1.41 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.11 (dd, $^2J_{5\text{Hb},5\text{Ha}} = 12.9$ Hz, $^3J_{5\text{Hb},6\text{H}} = 6.4$ Hz, 1 H, 5-H_b), 1.04 – 0.92 (m, 3 H, 11-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 150.27 (C-6'), 149.06 (C-2'), 143.28 (C-4'), 142.42 (C-8a'), 134.87 (C-8'), 122.70 (C-3'), 118.57 (C-5'), 115.55 (C-7'), 77.86 (C-3), 72.07 (C-9), 57.69 (C-8), 57.41 (C-9'), 54.84 (C-2), 46.93 (C-6), 32.92 (C-4), 27.48 (C-10), 23.89 (C-7), 23.69 (C-5), 7.48 (C-11) ppm.

Smp.: 182 – 183 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 2942, 1739, 1527, 1366, 1266, 1229, 1217, 1088, 1004, 918, 823$ cm⁻¹.

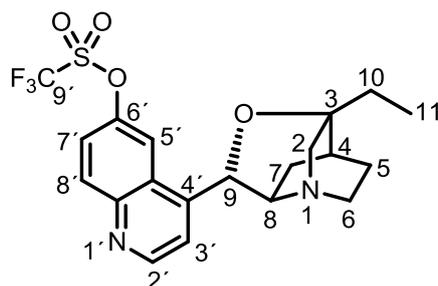
5'-Amino-β-isochinidin (**C32**)^[347]



5'-Nitro-β-isochinidin **C31** (100 mg, 1.23 mmol, 1.00 Äq.) wurde MeOH (5.4 mL) gelöst und mittels H-Cube (20 bar H₂, 30 °C, 0.5 mL/min) reduziert. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Produkt **C32** wurde als braunes Harz (91.6 mg, 1.23 mmol, quant.) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

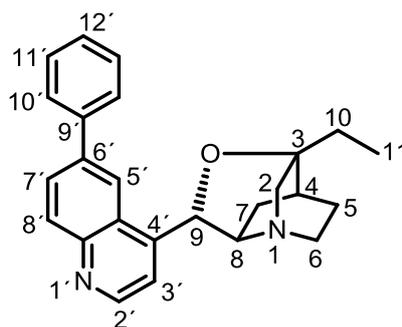
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, $^3J_{2'\text{H},3'\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 7.75 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 7.72 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.41 (d, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.65 (s, 1 H, 9-H), 4.76 (m_c, 1 H, 8-H), 4.34 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3 H, 9'-H), 3.66 (m, 2 H, 2-H_a, 8-H), 3.39 (m_c, 1 H, 2-H_b), 3.22 (m_c, 1 H, 6-H_a), 2.35 (m_c, 1 H, 6-H_b), 2.01 – 1.83 (m, 3 H, 4-H, 7-H), 1.77 (m, 2 H, 10-H), 1.45 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.21 (m_c, 1 H, 5-H_b), 1.06 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.4$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 147.23 (C-2'), 146.47 (C-8a'), 143.00 (C-6'), 142.73 (C-4'), 130.20 (C-8'), 121.11 (C-5'), 119.25 (C-4a'), 118.47 (C-3'), 116.03 (C-7'), 76.18 (C-3), 72.76 (C-9), 59.93 (C-8), 56.65 (C-9'), 53.54 (C-2), 46.00 (C-6), 32.25 (C-10), 27.35 (C-4), 21.49 (C-7), 20.31 (C-5), 7.29 (C-11) ppm.

6'-Trifluormethansulfonyl- β -isocupreidin (C33)^[385]

β -Isocupreidin **C13** (254 mg, 0.82 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (6.5 mL) gelöst. Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.21 mL, 1.23 mmol, 1.50 Äq.) und NEt_3 (0.32 mL, 2.30 mmol, 2.80 Äq.) wurden hinzugegeben und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 52 h wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) sowie gesättigter, wässriger NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen und mit CH_2Cl_2 (4x 30 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) gereinigt. Das Produkt **C33** wurde als beiges Harz (56.9 mg, 0.13 mmol, 16 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, ³ $J_{2'H,3'H} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.22 (d, ³ $J_{8'H,7'H} = 9.2$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.06 (d, ⁴ $J_{5'H,7'H} = 2.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.82 (d, ³ $J_{3'H,2'H} = 4.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.59 (d, ³ $J_{7'H,8'H} = 8.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 5.96 (s, 1 H, 9-H), 3.61 (d, ² $J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 13.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.53 (d, ³ $J_{8\text{H},7\text{H}} = 6.3$ Hz, 1 H, 8-H), 3.08 (t, ³ $J_{6\text{H},5\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 6-H), 2.76 (d, ² $J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 13.6$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.17 (m_c, 1 H, 7-H_b), 1.84 – 1.61 (m, 3 H, 4-H, 10-H), 1.57 (m_c, 1 H, 5-H_a), 1.34 (dd, ² $J_{5\text{Ha},5\text{Hb}} = 12.6$ Hz, ³ $J_{5\text{Hb},6\text{H}} = 6.3$ Hz, 1 H, 5-H_b), 1.02 (t, ³ $J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

6'-Phenyl- β -isocupreidin (C34)^[385]

6'-Trifluormethansulfonyl- β -isocupreidin **C33** (48.1 mg, 0.11 mmol, 1.00 Äq.), Phenylboron-säure (19.5 mg, 0.16 mmol, 1.50 Äq.) und K_3PO_4 (58.4 mg, 0.28 mmol, 2.50 Äq.) wurden in Toluol/ H_2O -Gemisch (1.20 mL Toluol, 0.4 mL H_2O) 3x mit der Vakuumpumpe entgast, bevor Ferrocen-*bis*(diphenylphosphino)-palladium(II)chlorid (4.5 mg, 5.5 μ mol, 5 mol%) dazu-gegeben und auf 80 °C erhitzt wurde. Nach 4 h wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, mit wässriger NaOH-Lösung (1.0 M, 10 mL) versetzt und mit CH_2Cl_2 (4x 20 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch ($CH_2Cl_2/MeOH$ 90:10) gereinigt. Das Produkt **C34** wurde als braunes Harz (23.9 mg, 65 μ mol, 59 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

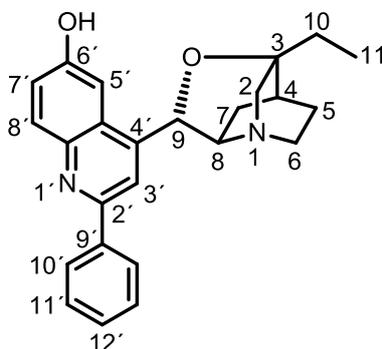
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (d, $^3J_{2'H,3'H} = 4.5$ Hz, 1 H, 2'-H), 8.20 (d, $^3J_{8'H,7'H} = 8.7$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.13 (s, 1 H, 5'-H), 7.97 (dd, $^3J_{7'H,8'H} = 8.7$ Hz, $^4J_{7'H,5'H} = 1.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.81 (d, $^3J_{3'H,2'H} = 4.5$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.73 (d, $^3J_{10'H,11'H} = 7.6$ Hz, 2 H, 10'-H), 7.50 (t, $^3J_{11'H,10'H,12'H} = 7.6$ Hz, 2 H, 11'-H), 7.40 (t, $^3J_{12'H,11'H} = 7.4$ Hz, 1 H, 12'-H), 6.12 (s, 1 H, 9-H), 3.67 – 3.53 (m, 2 H, 2- H_a , 8-H), 3.11 – 2.98 (m, 2 H, 6-H), 2.72 (d, $^2J_{2Hb,2Ha} = 13.3$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.18 (m_c , 1 H, 7- H_a), 1.78 (m_c , 1 H, 7- H_b), 1.72 – 1.64 (m, 3 H, 5- H_a , 10-H), 1.55 (m_c , 1 H, 4-H), 1.30 (m, 1 H, 5- H_b), 1.05 (t, $^3J_{11H,10H} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 150.14 (C-2'), 147.58 (C-8a'), 147.55 (C-4'), 140.17 (C-9'), 140.10 (C-6'), 131.08 (C-4a'), 131.03 (C-12'), 129.29 (C-5'), 129.12 (C-11'), 128.03 (C-10'), 125.71 (C-8'), 120.07 (C-7'), 119.70 (C-3'), 76.88 (C-9), 72.45 (C-3), 57.42 (C-2), 54.46 (C-6), 46.42 (C-8), 32.96 (C-10), 27.48 (C-4), 23.36 (C-7), 22.92 (C-5), 7.43 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{25}H_{26}N_2O+H^+$]: 371.2118, gefunden: 371.2118.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2974, 2923, 1710, 1360, 1221, 1147, 1031, 915, 730 cm^{-1} .

2'-Phenyl- β -isocupreidin (C35)^[132]



β -Isocupreidin **C13** (150 mg, 0.48 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (6.0 mL) gelöst und auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. PhLi (1.27 mL, 2.42 mmol, 5.00 Äq.) wurde dazugetropft und für 3 d bei $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde I_2 (365 mg, 1.44 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurden HOAc (1.0 mL), H_2O (10 mL) und EtOAc (10 mL) hinzugefügt. Danach wurden $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.00 g in 10 mL H_2O) und wässrige NH_4OH -Lösung (30 %ig, 10 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit wässriger HCl (1.0 M) auf pH 8 gebracht und das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (EtOAc/MeOH 80:20) gereinigt. Das Produkt **C35** wurde als gelber Feststoff (20.1 mg, 52 μmol , 11 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $^3J_{10'\text{H},11'\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 10'-H), 8.10 (s, 1 H, 3'-H), 8.05 (d, $^3J_{8'\text{H},7'\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H), 8.01 (s, 1 H, 5'-H), 7.52 (t, $^3J_{11'\text{H},10'\text{H},12'\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 11'-H), 7.43 (t, $^3J_{12'\text{H},11'\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12'-H), 7.29 (d, $^3J_{7'\text{H},8'\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 6.08 (s, 1 H, 9-H), 3.84 (d, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 13.5$ Hz, 1 H, 2- H_a), 3.69 (m_c, 1 H, 8-H), 3.40 (t, $^3J_{6\text{Ha},5\text{H}} = 6.8$ Hz, 1 H, 6- H_a), 3.26 (t, $^3J_{7\text{Ha},7\text{Hb},8\text{H}} = 10.9$ Hz, 1 H, 7- H_a), 3.13 (m_c, 1 H, 6- H_b), 2.85 (d, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 13.7$ Hz, 1 H, 2- H_b), 2.27 (m_c, 1 H, 7- H_b), 1.95 (dd, $^2J_{5\text{Ha},5\text{Hb}} = 13.2$ Hz, $^3J_{5\text{Ha},6\text{H}} = 6.6$ Hz, 1 H, 5- H_a), 1.87 – 1.71 (m, 2 H, 10-H), 1.68 (p, $^3J_{4\text{H},5\text{H},7\text{H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 4-H), 1.31 (dd, $^2J_{5\text{Hb},5\text{Ha}} = 13.1$ Hz, $^3J_{5\text{Hb},6\text{H}} = 6.3$ Hz, 1 H, 5- H_b), 1.07 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 7.5$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 156.53 (C-6'), 153.88 (C-2'), 143.57 (C-4'), 139.82 (C-8a'), 138.26 (C-9'), 132.61 (C-4a'), 132.35 (C-8'), 129.11 (C-12'), 128.93 (C-11'),

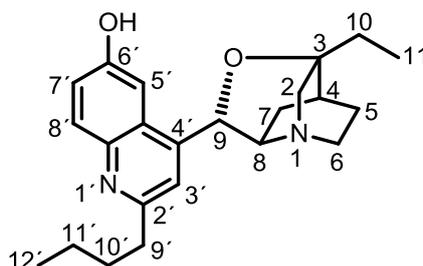
127.40 (C-10'), 122.52 (C-3'), 117.03 (C-7'), 102.71 (C-5'), 76.22 (C-9), 76.05 (C-3), 71.44 (C-), 70.03, 58.36 (C-2), 53.60 (C-6), 45.97 (C-8), 29.84 (C-10), 26.94 (C-4), 22.68 (C-7), 21.41 (C-5), 7.25 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{25}H_{26}N_2O_2+H^+$]: 387.2067, gefunden: 387.2067.

Smp.: >210 °C (Zersetzung).

IR: $\tilde{\nu}$ = 2972, 2919, 1738, 1621, 1463, 1365, 1218, 1103, 1073, 1020, 915, 695 cm^{-1} .

2'-*n*-Butyl- β -isocupreidin (C36)^[386]



β -Isocupreidin **C13** (100 mg, 0.32 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (4.0 mL) gelöst und auf -10 °C gekühlt. *n*-BuLi (0.65 mL, 2.5 M in Et₂O, 1.61 mmol, 5.00 Äq.) wurde dazugetropft und für 26 h bei 50 °C gerührt. Nachdem auf 0 °C abgekühlt wurde, wurde I₂ (244 mg, 0.96 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben und für 15 min gerührt. Anschließend wurden HOAc (1.0 mL), H₂O (10 mL) und EtOAc (10 mL) hinzugefügt. Danach wurden Na₂S₂O₅ (1.00 g in 10 mL H₂O) und wässrige NH₄OH-Lösung (30 %ig, 10 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit wässriger HCl (1.0 M) auf pH 7 gebracht und das Rohprodukt wurde mit CH₂Cl₂ (4x 50 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Celite[®] adsorbiert, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (CH₂Cl₂/MeOH 90:10) gereinigt. Das Produkt **C36** wurde als brauner Feststoff (75.5 mg, 0.21 mmol, 64 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, ³J_{8'H,7'H} = 9.0 Hz, 1 H, 8'-H), 7.78 (s, 1 H, 3'-H), 7.47 (s, 1 H, 5'-H), 7.22 (d, ³J_{7'H,8'H} = 9.1 Hz, 1 H, 7'-H), 5.96 (s, 1 H, 9-H), 3.80 (d, ²J_{2Ha,2Hb} = 13.4 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.72 (m_c, 1 H, 8-H), 3.28 (dd, ²J_{6Ha,6Hb} = 12.9 Hz, ³J_{6Ha,5H} = 8.7 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.18 (q, ²J_{9'Ha,9'Hb} = 10.0 Hz, ³J_{9'H,10'H} = 9.5 Hz, 1 H, 9'-H_a), 2.96 – 2.81 (m, 3 H, 2-H_b, 6-H_b, 9'-H_b), 2.24 (m_c, 1 H, 10'-H_a), 1.86 (dd, ²J_{7Ha,7Hb} = 13.2 Hz, ³J_{7Ha,8H} = 6.6 Hz, 1 H, 7-H_a), 1.82 – 1.54 (m, 6 H, 4-H, 5-H_a, 7-H_b, 10-H,

10'-H_b), 1.42 (m, 2 H, 5-H_b, 11'-H_a), 1.32 (m_c, 1 H, 11'-H_b), 1.00 (t, $^3J_{12'H,11'H} = 7.5$ Hz, 3 H, 12'-H), 0.93 (t, $^3J_{11'H,10'H} = 7.0$ Hz, 3 H, 11-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.38 (C-2'), 155.79 (C-6'), 143.10 (C-4'), 141.14 (C-8a'), 130.84 (C-8'), 125.24 (C-4a'), 122.02 (C-3'), 119.15 (C-7'), 105.73 (C-5'), 76.78 (C-3), 72.33 (C-9), 57.05 (C-8), 53.94 (C-2), 46.45 (C-6), 38.98 (C-9'), 32.98 (C-4), 32.34 (C-10), 27.47 (C-10'), 22.96 (C-11'), 22.78 (C-7), 22.75 (C-5), 14.06 (C-12'), 7.35 (C-11) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₃H₃₀N₂O₂+H⁺]: 367.2380, gefunden: 367.2383.

Smp.: 106 – 107 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2971, 2941, 1739, 1606, 1457, 1366, 1217, 1091, 1017, 905, 830$ cm⁻¹.

9.3 Dihydrofuran-Teil

9.3.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV1) für die Synthese der Michael-Systeme

Aldehyd **A** (2.00 mmol, 1.00 Äq.) wurde in Dichlormethan (3.0 mL) mit Molekularsieb (4 Å) gelöst. Bei 0 °C wurden Acetylaceton **AcAc** (0.26 mL, 2.50 mmol, 1.25 Äq.), Piperidin (9.9 µL, 0.10 mmol, 5 mol%), Essigsäure (5.7 µL, 0.10 mmol, 5 mol%) nacheinander hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach hohen Umsätzen wurde das Molekularsieb gefiltert und mit Dichlormethan (10 mL) gewaschen. Anschließend wurde gesättigte, wässrige NaCl-Lösung (10 mL) hinzugegeben und mit Dichlormethan (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **MA** säulenchromatographisch gereinigt.

9.3.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV2) zur Synthese von racemischen 2,3-Dihydrofuranen

Michael-System **MA** (0.10 mmol, 1.00 Äq.), K₂CO₃ (21.0 mg, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) und Bromacetophenon (**B1**) (20.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) wurden in einem 3 mL Vial vorgelegt und in THF (0.75 mL) gelöst. DMF (7.7 µL, 0.10 mmol, interner Standard) und Pyridin (12.0 µL, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) wurden hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 40 °C gerührt und der Umsatz mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, die Rohmischung mit wenig Dichlormethan auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **D** säulenchromatographisch gereinigt.

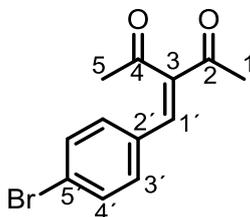
9.3.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV3) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit Ammoniumsalz

Michael-System **MA** (0.10 mmol, 1.00 Äq.), *N*-Acetophenon-9-*O*-benzyl-2'-methylcincho-nidiniumbromid **C4** (60.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.), K₂CO₃ (21.0 mg, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) wurden in einem 3 mL Vial in THF (0.75 mL) gelöst. DMF (7.7 µL, 0.10 mmol, interner Standard) wurde hinzugefügt. Die Reaktion wurde bei 40 °C gerührt und der Umsatz mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Nach vollständigem Umsatz wurde gesätt. NH₄Cl-Lösung (2 mL) hinzugegeben und die Rohmischung mit EtOAc (3x 2 mL) extrahiert. Die vereinigte, organische Phase wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Rohmischung wurde mit wenig Dichlormethan auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **D** säulenchromatographisch gereinigt.

9.3.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV4) zur Synthese von enantiomerenangereicherten 2,3-Dihydrofuranen mit *in situ* gebildetem Ammoniumsalz

Michael-System **MA** (0.10 mmol, 1.00 Äq.), 9-*O*-Benzyl-2'-methylcinchonidin **C1** (40 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.), K₂CO₃ (21.0 mg, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) und Bromacetophenon (**B1**) (20.0 mg, 0.15 mmol, 1.50 Äq.) wurden in einem 3 mL Vial in THF (0.75 mL) gelöst. DMF (7.7 µL, 0.10 mmol, interner Standard) wurde hinzugegeben. Die Reaktion wurde bei 40 °C gerührt und der Umsatz mittels ¹H-NMR-Analyse bestimmt. Nach vollständigem Umsatz wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt, die Rohmischung mit wenig Dichlormethan auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **D** säulenchromatographisch gereinigt.

3-(4-Brombenzyliden)-pentan-2,4-dion (**MA1**)^[387]



4-Brombenzaldehyd **A1** (1.85 g, 10.0 mmol), Acetylaceton (1.10 mL, 11.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA1** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellgelber Feststoff (8.18 mmol, 82 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (d, $^3J_{4'-\text{H},3'-\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 4'-H), 7.40 (s, 1 H, 1'-H), 7.26 (d, $^3J_{3'-\text{H},4'-\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 3'-H), 2.42 (s, 3 H, 5-H)*, 2.29 (s, 3 H, 1-H)* ppm.
* Zuordnung u. U. vertauschbar.

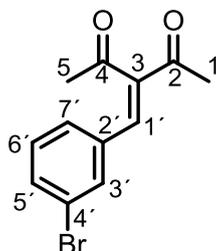
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 205.36 (C-4)*, 196.35 (C-2)*, 143.40 (C-3), 138.38 (C-1'), 132.45 (C-3'), 131.92 (C-2'), 131.16 (C-4'), 125.36 (C-5'), 31.79 (C-5)**, 26.66 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

Smb.: 57 – 60 °C

HR-MS: m/z berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2 + \text{H}^+]$: 267.0015; gefunden: 267.0020.

IR: $\tilde{\nu} = 1707, 1651, 1387, 1356, 1235, 1177, 1005, 922, 837, 813$ cm^{-1} .

3-(3-Brombenzyliden)-pentan-2,4-dion (**MA2**)^[388]



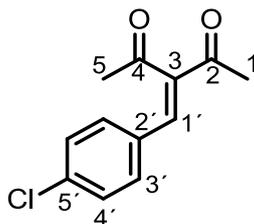
3-Brombenzaldehyd **A2** (1.85 g, 10.0 mmol), Acetylaceton (1.20 mL, 12.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA2** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 – 70:30) gereinigt und als gelboranges Harz (2.14 g, 8.00 mmol, 80 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (m, 2 H, 1-H', 5'-H), 7.39 (s, 1 H, 3'-H), 7.32 (d, $^3J_{7'-\text{H},6'-\text{H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.26 (t, $^3J_{6'-\text{H},5'-\text{H},7'-\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 6'-H), 2.42 (s, 3 H, C-5)*, 2.28 (s, 3 H, C-1)* ppm. * Zuordnung u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.96 (C-4)*, 196.31 (C-2)*, 144.05 (C-2'), 137.95 (C-1'), 135.13 (C-3), 133.57 (C-5'), 132.65 (C-3'), 130.65 (C-6'), 127.92 (C-7'), 123.22 (C-4'), 31.80 (C-5)**, 26.73 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_2 + \text{H}^+]$: 267.0015; gefunden: 267.0020.

IR: $\tilde{\nu} = 3061, 1709, 1657, 1617, 1379, 1239, 1172, 783, 685, 633$ cm^{-1} .

3-(4-Chlorbenzyliden)-pentan-2,4-dion (MA3)^[388]

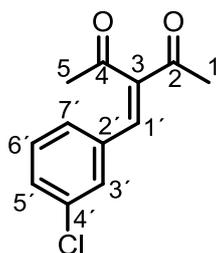
4-Chlorbenzaldehyd **A3** (1.41 g, 10.0 mmol), Acetylaceton (1.20 mL, 12.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA3** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 – 70:30) gereinigt und als gelbes Öl (1.24 g, 5.56 mmol, 56 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (s, 1 H, 1-H'), 7.37 (d, ³J_{4'-H,3'-H} = 8.6 Hz, 2 H, 4'-H), 7.33 (d, ³J_{3'-H,4'-H} = 8.6 Hz, 2 H, 3'-H), 2.42 (s, 3 H, C-5)*, 2.28 (s, 3 H, C-1)* ppm. * Zuordnung u. U. vertauschbar.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 205.43 (C-4)*, 196.37 (C-2)*, 143.33 (C-2'), 138.35 (C-1'), 136.99 (C-3), 131.50 (C-5'), 131.02 (C-3'), 129.50 (C-4'), 31.81 (C-5)**, 26.68 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet für [C₁₂H₁₁ClO₂+H⁺]: 223.0520; gefunden: 223.0517.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3002, 1917, 1709, 1656, 1616, 1240, 1173, 1092, 820, 734 cm⁻¹.

3-(3-Chlorbenzyliden)-pentan-2,4-dion (MA4)^[389]

3-Chlorbenzaldehyd **A4** (1.14 mL, 10.0 mmol), Acetylaceton (1.20 mL, 12.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA4** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 – 70:30) gereinigt und als gelbes Öl (1.71 g, 7.69 mmol, 77 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

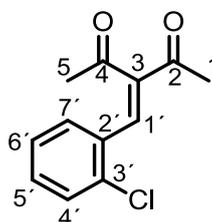
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.35 (m, 3 H, 1-H', 3'-H, 5'-H), 7.32 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 8.0$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.27 (d, $^3J_{7'H,6'H} = 7.1$ Hz, 1 H, 7'-H), 2.42 (s, 3 H, 5-H)*, 2.28 (s, 3 H, 1-H)* ppm. Zuordnung u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 205.00 (C-4)*, 196.36 (C-2)*, 144.01 (C-2'), 138.06 (C-1'), 135.19 (C-3), 134.86 (C-4'), 130.66 (C-5'), 130.42 (C-3'), 129.68 (C-6'), 127.55 (C-7'), 31.79 (C-5)**, 26.72 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2 + \text{H}^+]$: 223.0520; gefunden: 223.0520.

IR: $\tilde{\nu} = 3001, 1707, 1655, 1379, 1239, 1211, 1169, 785, 682, 633$ cm^{-1} .

3-(2-Chlorbenzyliden)-pentan-2,4-dion (MA5)^[389]



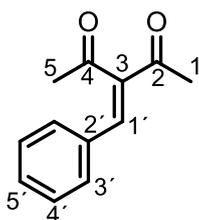
2-Chlorbenzaldehyd **A5** (1.13 mL, 10 mmol), Acetylaceton (1.20 mL, 12.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA5** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 90:10 – 80:20) gereinigt und als hellgelbes Öl (1.85 g, 8.32 mmol, 83 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (s, 1H, 1-H'), 7.46 (d, $^3J_{4'H,5'H} = 8.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 7.36 (td, $^3J_{5'H,4'H,6'H} = 7.6$ Hz, $^4J_{5'H,7'H} = 1.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.34 (dd, $^3J_{7'H,6'H} = 7.6$ Hz, $^4J_{7'H,5'H} = 1.8$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.25 (t, $^3J_{6'H,5'H,7'H} = 7.5$ Hz, 1 H, 6'-H), 2.46 (s, 3 H, 5-H)*, 2.17 (s, 3 H, 1-H)* ppm. *, * Zuordnung u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.43 (C-4)*, 196.51 (C-2)*, 144.55 (C-3), 136.70 (C-1'), 134.50 (C-3'), 131.85 (C-2'), 131.57 (C-5'), 130.35 (C-4'), 130.12 (C-7'), 127.37 (C-6'), 31.81 (C-5)**, 26.86 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet für $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClO}_2 + \text{H}^+]$: 223.0520; gefunden: 223.0522.

IR: $\tilde{\nu} = 3003, 1713, 1693, 1664, 1234, 1376, 1173, 1048, 758, 691$ cm^{-1} .

3-Benzylidenpentan-2,4-dion (MA6)^[390]

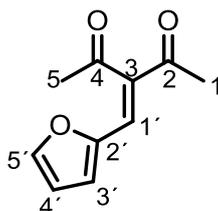
Benzaldehyd **A6** (1.0 mL, 10.0 mmol), Acetylaceton (1.10 mL, 11.0 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA6** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als farbloses Öl (1.39 g, 7.40 mmol, 74 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1 H, 1-H'), 7.44 - 7.35 (m, 5 H, 3'-H, 4'-H, 5'-H), 2.39 (s, 3 H, 5-H)*, 2.25 (s, 3 H, 1-H)* ppm. * Zuordnung u. U. vertauschbar.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 205.48 (C-4)*, 196.52 (C-2)*, 142.74 (C-3), 139.78 (C-1'), 132.85 (C-2'), 130.61 (C-5'), 129.65 (C-4'), 129.98 (C-3'), 31.58 (C-5)**, 26.41 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [C₁₂H₁₂O₂+H⁺]: 189.0910; gefunden: 189.0915.

IR: $\tilde{\nu}$ = 1707, 1654, 1613, 1383, 1350, 1244, 1211, 1173, 759, 690 cm⁻¹.

3-(Furan-2-yl-methylen)-pentan-2,4-dion (MA7)^[391]

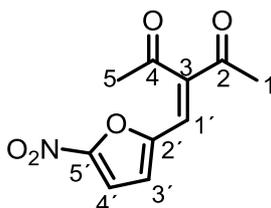
Furfural **A7** (166 μ L, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA7** umgesetzt und durch Waschen mit H₂O in quantitativer Ausbeute als gelbes Öl (0.36 g, 2.00 mmol) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (d, ³J_{3'H,4'H} = 1.7 Hz, 1 H, 3'H), 7.15 (s, 1 H, 1'-H), 6.77 (d, ³J_{5'H,4'H} = 3.5 Hz, 1 H, 5'H), 6.51 (dd, ³J_{4'H,5'H} = 3.6 Hz, ³J_{4'H,3'H} = 1.8 Hz, 1 H, 4'H), 2.44 (s, 3 H, 5-H)*, 2.37 (s, 3 H, 1-H)*. * Zuordnung u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.31 (C-2)*, 195.71 (C-4)*, 148.77 (C-2'), 146.46 (C-5'), 138.28 (C-3), 124.86 (C-1'), 118.21 (C-3'), 112.89 (C-4'), 31.42 (C-5)**, 26.09 (C-1)**. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3119, 1704, 1644, 1617, 1378, 1249, 1211, 1181, 1014, 764 cm^{-1} .

3-(5-Nitrofuran-2-yl-methylen)-pentan-2,4-dion (MA8)^[392]



5-Nitrofurfural **A8** (0.28 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA8** umgesetzt und durch Waschen mit H_2O als brauner Feststoff (0.42 g, 1.90 mmol, 95 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

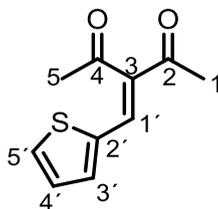
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 1.7$ Hz, 1 H, 3'H), 7.15 (s, 1 H, 1'-H), 6.77 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 5'H), 6.51 (dd, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 3.6$ Hz, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 1.8$ Hz, 1 H, 4'H), 2.44 (s, 3 H, 5-H)*, 2.37 (s, 3 H, 1-H)* ppm. * Zuordnung u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.31 (C-2)*, 195.71 (C-4)*, 148.77 (C-2'), 146.46 (C-5'), 138.28 (C-3), 124.86 (C-1'), 118.21 (C-3'), 112.89 (C-4'), 31.42 (C-5)**, 26.09 (C-1)** ppm. *, ** Zuordnung u. U. vertauschbar.

Smp.: 110 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3119, 1704, 1644, 1617, 1378, 1249, 1211, 1181, 1014, 764 cm^{-1} .

3-(Thiophen-2-yl-methylen)-pentan-2,4-dion (MA9)^[393]



Thiophen-2-carbaldehyd **A9** (0.28 mL, 3.00 mmol), Acetylaceton (0.31 mL, 3.00 mmol) wurde mit L-Lysin (88.0 mg, 20 mol%) in DMSO mit 4 Å Molekularsieb bei Raumtemperatur nach 5 d zum Produkt **MA9** umgesetzt und säulenchromatographisch

über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelbes Öl (0.41 g, 2.10 mmol, 70 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

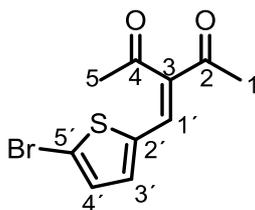
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (dt, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 5.1$ Hz, $^4J_{3\text{H},5\text{H}} = 0.9$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.52 (s, 1 H, 1-H'), 7.34 (dt, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 3.7$ Hz, $^4J_{5\text{H},4\text{H}} = 0.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.11 (dd, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.44 (s, 3 H, 5-H)*, 2.41 (s, 3 H, 1-H)* ppm. * u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 205.39 (C-2)*, 196.72 (C-4)*, 139.62 (C-7), 136.34 (C-3), 134.53 (C-10), 132.77 (C-9), 132.49 (C-6), 128.59 (C-8), 31.71 (C-1)**, 26.53 (C-5)** ppm.

*, ** Zuordnung u.U. vertauschbar.

IR: $\tilde{\nu} = 3104, 1702, 1649, 1413, 1355, 1264, 1201, 1168, 1057, 711$ cm^{-1} .

3-[(5-Bromthiophen-2-yl)-metylen]-pentan-2,4-dion (MA10)



5-Bromthiophen-2-carbaldehyd **A10** (238 μL , 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA10** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als oranger Feststoff (0.53 g, 1.95 mmol, 98 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1 H, 1-H'), 7.11 (d, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 3.9$ Hz, 1 H, 3'-H), 7.08 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 4.0$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.43 (s, 3 H, 1-H)*, 2.41 (s, 3 H, 5-H)* ppm. * u. U. vertauschbar.

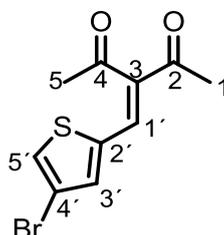
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.37 (C-2)*, 196.62 (C-4)*, 138.71 (C-2'), 137.57 (C-3), 135.54 (C-3'), 132.87 (C-4'), 131.05 (C-1'), 120.97 (C-5'), 31.44 (C-1)**, 26.48 (C-5)** ppm. *, ** u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{BrS}+\text{K}^+$]: 310.9144, gefunden: 310.9139.

Smp.: 97 – 98 $^\circ\text{C}$.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3042, 2923, 1697, 1644, 1596, 1413, 1352, 1315, 1255, 1199, 1175, 1000, 924, 804 cm^{-1} .

3-[(4-Bromthiophen-2-yl)-methylene]-pentan-2,4-dion (MA11)



4-Bromthiophen-2-carbaldehyd **A11** (0.38 g, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA11** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als oranger Feststoff (0.52 g, 1.91 mmol, 95 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $^4J_{5\text{H},3\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.39 (s, 1 H, 1-H'), 7.24 (dd, $^4J_{3\text{H},5\text{H}} = 1.4$ Hz, $^4J_{3\text{H},1\text{H}} = 0.7$ Hz, 1 H, 3'-H), 2.43 (s, 3 H, 1-H)*, 2.41 (s, 3 H, 5-H)* ppm. * u. U. vertauschbar.

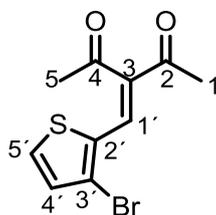
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.44 (C-2)*, 196.33 (C-4)*, 140.43 (C-2'), 136.97 (C-3), 135.61 (C-3'), 131.09 (C-1'), 129.01 (C-5'), 111.64 (C-4'), 31.44 (C-1)**, 26.41 (C-5)** ppm. *, ** u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{BrS}+\text{K}^+$]: 310.9144, gefunden: 310.9139.

Smp.: 76 – 78 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3081, 2991, 1694, 1647, 1607, 1352, 1261, 1219, 1171, 842, 753 cm^{-1} .

3-[(3-Bromthiophen-2-yl)-methylene]-pentan-2,4-dion (MA12)



3-Bromthiophen-2-carbaldehyd **A12** (217 μL , 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA12** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als farbloses Öl (0.36 g, 1.31 mmol, 66 %) erhalten.

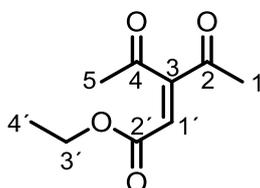
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $^5J_{1\text{H},5\text{H}} = 0.9$ Hz, 1 H, 1-H'), 7.51 (dd, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 5.4$ Hz, $^5J_{5\text{H},1\text{H}} = 0.9$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.12 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 5.4$ Hz, 1 H, 4'-H), 2.48 (s, 3 H, 1-H)*, 2.44 (s, 3 H, 5-H)* ppm. * u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 204.42 (C-2)*, 196.80 (C-4)*, 140.01 (C-2'), 131.46 (C-5')**, 131.06 (C-4')**, 130.92 (C-1'), 130.13 (C-3), 119.90 (C-3'), 31.46 (C-1)***, 26.15 (C-5)*** ppm. *, **, *** u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{BrS}+\text{K}^+$]: 310.9144, gefunden: 310.9139.

IR: $\tilde{\nu} = 2978, 1717, 1676, 1345, 1366, 1244, 1212, 1165, 1031, 883$ cm^{-1} .

3-Acetyl-4-oxopent-2-ensäureethylester (MA14)^[394]



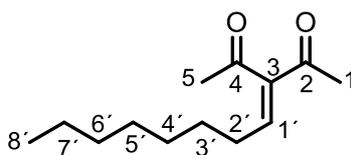
Ethylglyoxylat **A14** (0.40 mL, 50 % in Toluol, 2.00 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA14** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als farbloses Öl (0.17 g, 0.90 mmol, 45 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (s, 1 H), 4.25 (q, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.1$ Hz, 2 H, 3'-H), 2.41 (s, 3 H, 5-H*), 2.38 (s, 3H, 1-H*), 1.31 (t, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 4'-H). * u.U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 202.04 (C-4)*, 196.20 (C-2)*, 164.67 (C-2'), 153.39 (C-3'), 126.82 (C-1'), 62.17 (C-3'), 31.11 (C-1)**, 27.02 (C-5)**, 14.08 (C-4'). *, ** u.U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{H}^+$]: 185.0808, gefunden: 185.0808.

IR: $\tilde{\nu} = 2978, 1717, 1676, 1366, 1345, 1244, 1212, 1165, 1031, 883, 681$ cm^{-1} .

3-Octylidenpentan-2,4-dion (MA15)

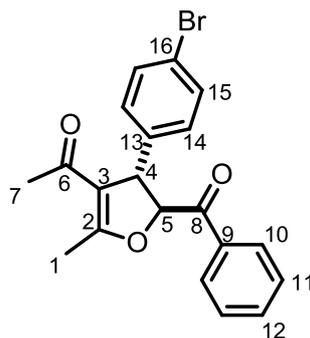
n-Octanal **A15** (0.78 mL, 5.00 mmol), Acetylaceton (0.56 mL, 5.50 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV1 zum Produkt **MA15** umgesetzt und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelbes Öl (0.37 g, 1.78 mmol, 36 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (t, $^3J_{1\text{H},2\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 1'-H), 2.32 (s, 3 H, 1-H)*, 2.32 (s, 3 H, 5-H)*, 2.23 (q, $^3J_{2\text{H},1\text{H},3\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 2'-H), 1.48 (p, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 3'-H), 1.35 – 1.23 (m, 8 H, 4'-H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 0.87 (t, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 6.9$ Hz, 3 H, 8'-H). * u. U. vertauschbar.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 203.70 (C-4)*, 197.25 (C-2)*, 147.07 (C-1'), 145.29 (C-3), 31.87 (C-6'), 31.81 (C-2'), 29.81 (C-5'), 29.43 (C-3'), 29.12 (C-1)**, 28.83 (C-5)**, 26.17 (C-4'), 22.73 (C-7'), 14.19 (C-8'). *, ** u. U. vertauschbar.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 211.1693, gefunden: 211.1690.

IR: $\tilde{\nu} = 2928, 2857, 1711, 1377, 1232, 936, 732, 607$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-benzoyl-3-(4-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D1)

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D1** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (20.0 mg, 51.9 μmol 52 %) erhalten.

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D1** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc

85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (20.0 mg, 51.9 μmol 52 %, e.r. 89:11) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.5 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 7.63 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.53 - 7.40 (m, 4 H, 10-H, 11-H), 7.13 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 5.59 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.52 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.45 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.81 (C-8), 193.15 (C-6), 168.54 (C-2), 141.45 (C-13), 134.31 (C-9), 133.52 (C-12), 132.39 (C-15), 129.42 (C-14), 129.20 (C-10), 129.04 (C-11), 121.74 (C-16), 116.08 (C-3), 89.21 (C-5), 51.51 (C-4), 29.71 (C-7), 15.18 (C-1) ppm.

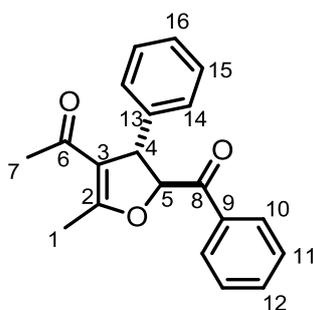
HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_3 + \text{H}^+]$: 385.0434; gefunden: 385.0441.

IR: $\tilde{\nu} = 1671, 1623, 1595, 1378, 1219, 1181, 1009, 923, 726, 688$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (98:2), 245 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 36.2$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 52.2$ min (e.r. 89:11).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3$ (c 0.15, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-5-methyl-3-phenyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (**D2**)^[156]



Akzeptor **MA6** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D2** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und in als hellbrauner Feststoff (18.1 mg, 59.0 μmol , 59 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

Akzeptor **MA6** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D2** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und in als hellbrauner Feststoff (17.5 mmol, 57.0 μmol , 57 %, e.r. 93:7) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.62 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.47 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.38 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H},16\text{H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 15-H), 7.31 (t, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 16-H), 7.25 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H), 5.65 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.54 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.47 (s, 3 H, 7-H), 1.94 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.33 (C-8), 193.42 (C-6), 168.51 (C-2), 142.31 (C-13), 134.17 (C-9), 133.60 (C-12), 129.28 (C-10), 129.23 (C-11), 128.95 (C-15), 127.83 (C-16), 127.71 (C-14), 115.93 (C-3), 89.59 (C-5), 52.08 (C-4), 29.74 (C-7), 15.08 (C-1) ppm.

Smb.: 113 – 115 °C.

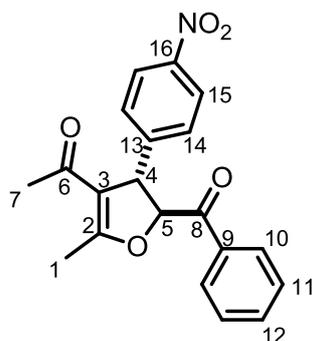
HR-MS (ESI): m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3 + \text{H}^+$]: 307.1329; gefunden: 307.1335.

IR: $\tilde{\nu} = 1694, 1678, 1630, 1610, 1383, 1218, 934, 703, 687, 657$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (90:10), 247 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 16.4$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 20.9$ min (e.r. 93:7).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19$ (c 0.23, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-5-methyl-3-(4-nitrophenyl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D3)^[395]



Akzeptor **MA18** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D3** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (33.5 mg, 95.0 μmol , 95 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den Daten in der oben genannten Literatur.

Akzeptor **MA18** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D3** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel

(Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (14.8 mg, 42.0 μmol , 42 %, e.r. 97:3) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 7.86 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.65 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 11-H), 7.45 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 14-H), 5.61 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.74 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 2.48 (s, 3 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ 193.06 (C-8), 192.70 (C-6), 168.53 (C-2), 149.79 (C-13), 147.50 (C-16), 134.48 (C-9), 133.41 (C-12), 129.17 (C-10), 129.11 (C-14), 128.65 (C-11), 124.46 (C-15), 116.62 (C-3), 88.60 (C-5), 51.56 (C-4), 29.59 (C-7), 15.30 (C-1) ppm.

Smb.: 125 – 126 $^\circ\text{C}$.

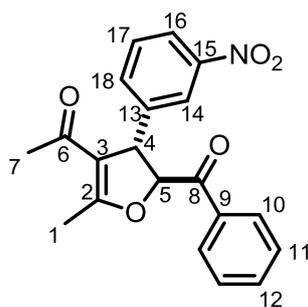
HR-MS (ESI): m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{H}^+$]: 352.1179; gefunden: 352.1182.

IR: $\tilde{\nu} = 1698, 1617, 1596, 1511, 1345, 1216, 1181, 952, 691, 655$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (95:5), 256 nm]; R_t (major) = 126.2 min, R_t (minor) = 142.2 min (e.r. 97:3).

$[\alpha]_D^{20} = -32$ (c 0.15, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-5-methyl-3-(3-nitrophenyl)-2H,3H-dihydrofuran (D4)



Akzeptor **MA19** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D4** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als oranges Öl (13.4 mg, 38.0 μmol , 38 %, e.r. 86:14) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (dd, $^3J_{16\text{H},17\text{H}} = 8.1$ Hz, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 2.4$ Hz, 1 H, 16-H), 8.12 (t, $^4J_{14\text{H},16\text{H},18\text{H}} = 2.0$ Hz, 1 H, 14-H), 7.87 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 10-H), 7.68 – 7.60 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 7.55 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (m, 2 H,

11-H), 5.63 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.75 (d, $^3J_{4H,5H} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.49 (s, 3 H, 7-H), 2.09 (s, 3 H, 1-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 193.03 (C-8), 192.75 (C-6), 168.59 (C-2), 148.89 (C-15), 144.64 (C-13), 134.44 (C-9), 134.08 (C-12), 133.42 (C-18), 130.10 (C-17), 129.15 (C-10), 129.08 (C-11), 122.78 (C-14), 122.39 (C-16), 116.57 (C-3), 88.74 (C-5), 51.38 (C-4), 29.60 (C-7), 15.34 (C-1) ppm.

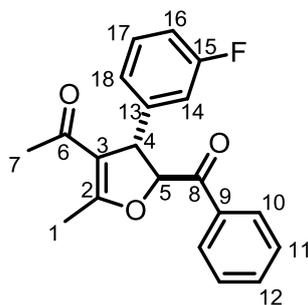
HR-MS: m/z berechnet für $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{H}^+]$: 352.1179; gefunden: 352.1181

IR: $\tilde{\nu} = 1700, 1664, 1584, 1524, 1345, 1221, 938, 741, 685, 655$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (98:2), 252 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 32.6$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 56.0$ min (e.r. 86:14).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -21$ (c 0.12, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-3-(3-fluorophenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D5)



Akzeptor **M20** (21.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D5** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als oranges Öl (18.2 mg, 56 %, e.r. 85:15) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (d, $^3J_{10H,11H} = 7.1$ Hz, 2 H, 10-H), 7.63 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (m, 2 H, 11-H), 7.31 (m_{c} , 1 H, 18-H), 7.05 (m_{c} , 1 H, 17-H), 7.01 (m_{c} , 1 H, 14-H), 6.96 (m_{c} , 1 H, 16-H), 5.62 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.58 (d, $^3J_{4H,5H} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.46 (s, 3 H, 7-H), 1.99 (s, 3 H, 1-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ 193.85 (C-8), 193.12 (C-6), 168.60 (C-2), 163.38 (d, $^1J_{15\text{C},\text{F}} = 247.3$ Hz, C-15), 144.94 (d, $^3J_{13\text{C},\text{F}} = 6.6$ Hz, C-13), 134.27 (C-9), 133.52 (C-12), 130.78 (d, $^3J_{17\text{C},\text{F}} = 8.2$ Hz, C-17), 129.20 (C-10), 129.00 (C-11), 123.40 (d, $^4J_{\text{C}10,\text{F}} = 2.9$ Hz, C-18), 115.89 (C-3), 114.81 (d, $^2J_{14\text{C},\text{F}} = 21.0$ Hz, C-14), 114.62 (d, $^2J_{16\text{C},\text{F}} = 21.6$ Hz, C-16), 89.18 (C-5), 51.57 (C-4), 29.67 (C-7), 15.12 (C-1) ppm.

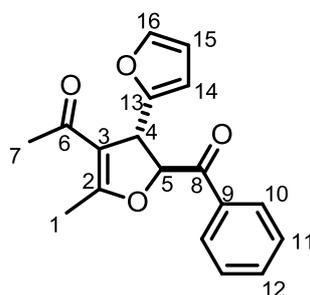
HRMS: m/z berechnet für $[C_{20}H_{17}FO_3+H^+]$: 325.1234; gefunden: 325.1240.

IR: $\tilde{\nu}$ = 1694, 1671, 1590, 1449, 1378, 1224, 1209, 943, 923, 688 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (98:2), 250 nm]; R_t (major) = 32.6 min, R_t (minor) = 56.0 min (e.r. 85:15).

$[\alpha]_D^{20} = -8$ (c 0.43, $CHCl_3$).

4-Acyl-2-benzoyl-3-(2-furyl)-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D6)



Akzeptor **MA7** (18.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D6** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und in als oranges Harz (21.9 mg, 74.0 μ mol, 74 %) erhalten.

Akzeptor **MA7** (18.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D6** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als farbloses Öl (19.3 mg, 65.0 μ mol, 65 %e.r 83:17) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (dd, $^3J_{10H,11H} = 8.2$ Hz, $^4J_{10H,12H} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.64 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.51 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 7.42 (d, $^3J_{16H,15H} = 1.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.37 (dd, $^3J_{15H,14H} = 3.2$ Hz, $^3J_{15H,16H} = 1.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.19 (d, $^3J_{14H,15H} = 3.2$ Hz, 1 H, 14-H), 5.79 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.74 (dd, $^3J_{4H,5H} = 4.7$ Hz, $^3J_{4H,14H} = 1.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.07 (s, 3 H, 1-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 193.96 (C-8), 193.01 (C-6), 169.17 (C-2), 154.09 (C-13), 142.56 (C-16), 133.28 (C-12), 133.51 (C-9), 129.30 (C-10), 129.03 (C-11), 113.00 (C-3), 110.88 (C-15), 107.49 (C-14), 86.35 (C-5), 45.36 (C-4), 29.41 (C-7), 15.25 (C-1) ppm.

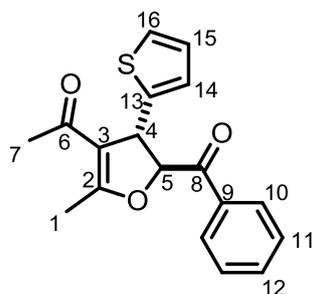
HRMS: m/z berechnet für $[C_{18}H_{16}O_4+H^+]$: 297.1121, gefunden: 297.1122.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2927, 1724, 1598, 1449, 1376, 1272, 1120, 1072, 738, 690 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 249 nm]; R_t (major) = 16.0 min, R_t (minor) = 23.3 min (e.r. 83:17).

$[\alpha]_D^{20} = -16$ (c 0.48, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-5-methyl-3-(thiophen-2-yl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (**D7**)



Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D7** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (27.9 mg, 90.0 μmol , 90 %) erhalten.

Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D7** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (15.8 mg, 51.0 μmol , 51 %, e.r. 99:1) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{10\text{H},12\text{H}} = 1.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.64 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.51 (dd, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.28 (dd, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.1$ Hz, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 16-H), 6.99 (dd, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 15-H), 6.95 (dd, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.5$ Hz, $^4J_{14\text{H},16\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 14-H), 5.69 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.50 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 2.03 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 193.40 (C-8), 193.09 (C-6), 168.13 (C-2), 146.03 (C-13), 134.16 (C-12), 133.19 (C-9), 128.97 (C-10), 128.95 (C-11), 127.33 (C-14), 125.47 (C-16), 125.13 (C-15), 115.52 (C-3), 88.29 (C-5), 46.22 (C-4), 29.17 (C-7), 14.68 (C-1) ppm.

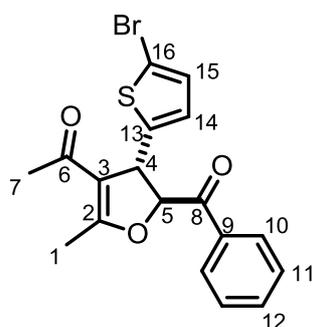
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 313.0893, gefunden: 313.0893.

IR: $\tilde{\nu} = 1740$ 1692, 1676, 1603, 1446, 1373, 1224, 946, 923, 721, 680 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 272 nm]; R_t (major) = 17.2 min, R_t (minor) = 22.6 min (e.r. 99:1).

$[\alpha]_D^{20} = -21$ (c 0.12, CHCl₃).

4-Acyl-2-benzoyl-3-(5-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D8)



Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D8** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und in quantitativer Ausbeute als hellbrauner Feststoff (40.5 mg, 0.10 mmol) erhalten.

Akzeptor **MA10** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D8** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (20.3 mg, 52.0 μ mol, 52 %, e.r. 89:11) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, $^3J_{10H,11H} = 7.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.64 (d, $^3J_{12H,11H} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.50 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 6.92 (d, $^3J_{15H,14H} = 3.7$ Hz, 1 H, 15-H), 6.70 (d, $^3J_{14H,15H} = 3.7$ Hz, 1 H, 14-H), 5.66 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.82 (d, $^3J_{4H,5H} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.07 (s, 3 H, 1-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 193.51 (C-8), 192.57 (C-6), 168.73 (C-2), 147.72 (C-13), 134.30 (C-12), 133.33 (C-9), 130.08 (C-14), 129.15 (C-10), 128.98 (C-11), 125.41 (C-15), 115.30 (C-3), 111.67 (C-16), 88.60 (C-5), 47.05 (C-4), 29.39 (C-7), 15.06 (C-1) ppm.

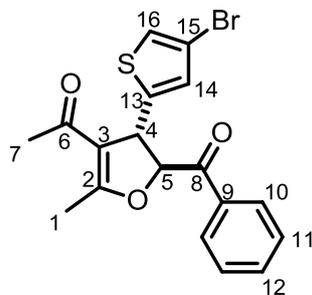
HR-MS: m/z berechnet [C₁₈H₁₅O₃BrS+H⁺]: 391.0004, gefunden: 390.9999.

IR: $\tilde{\nu} = 3107, 2924, 1695, 1597, 1451, 1380, 1214, 970, 923, 821, 640$ cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 245 nm]; R_t (major) = 17.4 min, R_t (minor) = 22.6 min (e.r. 89:11).

$[\alpha]_D^{20} = -28$ (c 0.18, CHCl₃).

4-Acyl-2-benzoyl-3-(4-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D9)



Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D9** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (34.5 mg, 88.0 μ mol, 88 %) erhalten.

Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D9** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (27.0 mg, 69.0 μ mol, 69 %, e.r. 96:4) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, $^3J_{10H,11H} = 7.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.65 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.52 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 7.16 (d, $^4J_{16H,14H} = 1.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.88 (d, $^4J_{14H,16H} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H), 5.65 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.88 (d, $^3J_{4H,5H} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 193.46 (C-8), 192.50 (C-6), 168.84 (C-2), 147.44 (C-13), 134.34 (C-12), 133.33 (C-9), 129.18 (C-10), 128.99 (C-11), 127.64 (C-14), 122.35 (C-16), 115.28 (C-3), 109.87 (C-15), 88.72 (C-5), 46.48 (C-4), 29.41 (C-7), 15.07 (C-1) ppm.

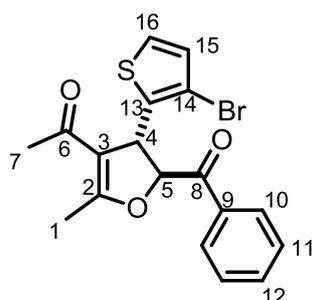
HR-MS: m/z berechnet [C₁₈H₁₅O₃BrS+H⁺]: 391.0004, gefunden: 390.9999.

IR: $\tilde{\nu} = 3105, 2926, 1694, 1596, 1449, 1378, 1217, 971, 924, 822, 639$ cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralcel ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 245 nm]; R_t (major) = 18.3 min, R_t (minor) = 25.1 min (e.r. 96:4).

$[\alpha]_D^{20} = -24$ (c 0.12, CHCl_3).

4-Acyl-2-benzoyl-3-(3-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D10)



Akzeptor **MA12** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D10** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (34.4 mg, 88.0 μmol , 88 %) erhalten.

Akzeptor **MA12** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D10** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (9.4 mg, 24.0 μmol , 24 %, e.r. 90:10) erhalten.

Akzeptor **MA12** (19.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D10** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (12.2 mg, 31.0 μmol , 31 %, e.r. 74:26) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.62 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 7.28 (d, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.95 (d, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 15-H), 5.68 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.15 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

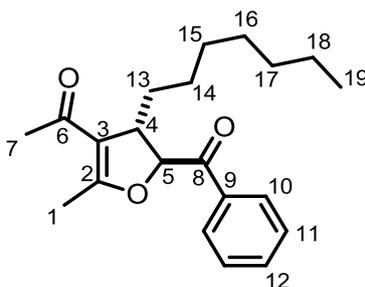
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.81 (C-8), 192.33 (C-6), 168.97 (C-2), 141.02 (C-13), 134.17 (C-12), 133.46 (C-9), 130.43 (C-16), 129.31 (C-10), 128.89 (C-11), 125.57 (C-15), 115.11 (C-3), 109.25 (C-14), 88.07 (C-5), 45.77 (C-4), 29.33 (C-7), 14.92 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{18}H_{15}O_3BrS+H^+$]: 391.0004, gefunden: 390.9999.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 245 nm]; R_t (major) = 19.5 min, R_t (minor) = 26.3 min (e.r. 90:10).

$[\alpha]_D^{20} = -18$ (c 0.15, $CHCl_3$).

4-Acyl-2-benzoyl-3-*n*-heptyl-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D13)



Akzeptor **MA15** (21.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 in MeCN nach 4 d zum Produkt **D13** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 90:10) gereinigt und als hellbraunes Harz (18.0 mg, 54.8 μ mol, 55 %) erhalten.

Akzeptor **MA15** (21.0 mg, 0.10 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 in DMSO mit 2.0 Äq. K_2CO_3 und bei RT 4 d gerührt und das Produkt **D13** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 90:10) gereinigt und als hellbraunes Harz (5.9 mg, 18.0 μ mol, 18 %, e.r. 54:46) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (dd, $^3J_{10H,11H} = 8.3$ Hz, $^4J_{10H,12H} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.61 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 5.46 (d, $^3J_{5H,4H} = 3.7$ Hz, 1 H, 5-H), 3.49 (dtd, $^3J_{4H,13Ha} = 7.6$ Hz, $^3J_{4H,5H} = 3.6$ Hz, $^3J_{4H,13Hb} = 1.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.32 (s, 3 H, 7-H)*, 2.24 (s, 3 H, 1-H)*, 1.73 (tt, $^3J_{13Ha,4H} = 8.6$ Hz, $^3J_{13Ha,14H} = 3.9$ Hz, 1 H, 13-H_a), 1.66 (m_c, 1 H, 13-H_b), 1.41 – 1.10 (m, 10 H, 14-H, 15-H, 16-H, 17-H, 18-H), 0.88 (t, $^3J_{19H,18H} = 7.1$ Hz, 3 H, 19-H) ppm. * u. U. vertauschbar.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 194.92 (C-8)*, 194.04 (C-6)*, 167.69 (C-2), 134.20 (C-9), 133.88 (C-12), 128.94 (C-10), 128.93 (C-11), 116.57 (C-3), 86.42 (C-5), 46.03 (C-4), 33.56 (C-13), 31.96 (C-14), 29.71 (C-15), 29.42 (C-7), 29.39 (C-16), 26.02 (C-17), 22.78 (C-18), 15.44 (C-1), 14.23 (C-19) ppm. * u. U. vertauschbar.

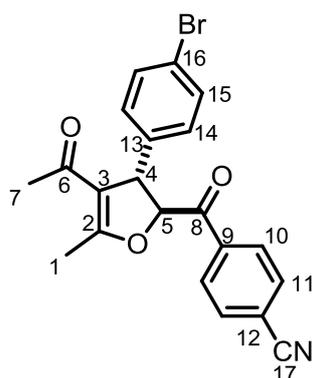
HR-MS: m/z berechnet [$C_{21}H_{28}O_3+H^+$]: 329.2111, gefunden: 329.2115.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2957, 2927, 2852, 1705, 1591, 1450, 1375, 1268, 1227, 1178, 1118, 1065, 1020, 938, 765, 713 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule ODH bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 247 nm]; $R_{\text{t (major)}}$ = 12.6 min, $R_{\text{t (minor)}}$ = 23.8 min (e.r. 54:46).

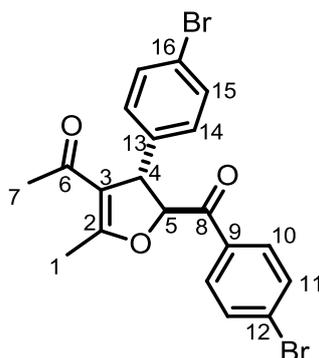
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -4 (c 0.13, CHCl_3).

4-Acetyl-3-(4-bromphenyl)-2-(4-cyanobenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D14)



Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B2** (22.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D14** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbraunes Harz (15.5 mg, 37.8 μmol , 38 %) erhalten. Das Produkt wurde für weitere Analysen nicht ausreichend rein erhalten, wurde aber zur Tendenzentwicklung herangezogen.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}}$ = 8.5 Hz, 2 H, 11-H), 7.79 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}}$ = 8.4 Hz, 2 H, 10-H), 7.50 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}}$ = 8.4 Hz, 2 H, 15-H), 7.14 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}}$ = 8.4 Hz, 2 H, 14-H), 5.51 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}}$ = 4.9 Hz, 1 H, 5-H), 4.63 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}}$ = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(5-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D15)

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D15** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (22.0 mg, 47.0 μ mol, 47 %) erhalten.

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D15** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (10.2 mg, 22.0 μ mol, 22 %, e.r. 87:13) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 11-H), 7.62 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.50 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.0$ Hz, 2 H, 15-H), 7.13 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 14-H), 5.51 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.56 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H) ppm.

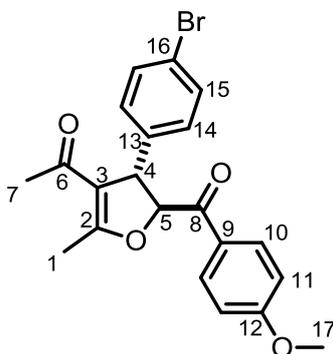
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.84 (C-8), 192.36 (C-6), 168.22 (C-2), 141.29 (C-13), 132.48 (C-11), 132.42 (C-15), 132.35 (C-9), 130.69 (C-10), 129.76 (C-12), 129.41 (C-14), 121.86 (C-16), 116.06 (C-3), 89.18 (C-5), 51.25 (C-4), 29.74 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 462.9544, gefunden: 462.9540.

IR: $\tilde{\nu} = 2972, 2927, 1741, 1707, 1616, 1581, 1486, 1380, 1217, 1067, 1009, 967, 812, 519$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (99:1), 264 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 46.0$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 53.6$ min (e.r. 87:13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6$ (c 0.66, CHCl_3).

**4-Acyl-3-(5-bromophenyl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran
(D16)**

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D16** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (25.5 mg, 61.4 μ mol, 61 %) erhalten.

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D16** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 bis 80:20) als hellbrauner Feststoff (34.1 mg, 82.0 μ mol, 82 %, e.r. 87:13) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.49 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 15-H), 7.14 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 14-H), 6.94 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 11-H), 5.55 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.53 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 3.89 (s, 3 H, 17-H), 2.45 (s, 1 H, 7-H), 1.97 (s, 3 H, 1-H) ppm.

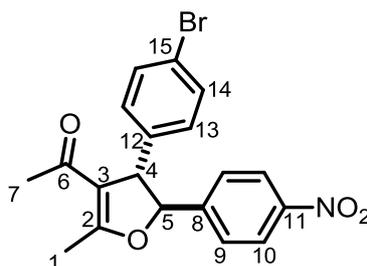
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.90 (C-8), 191.65 (C-6), 168.61 (C-2), 164.45 (C-12), 141.63 (C-13), 132.36 (C-15), 131.55 (C-10), 129.47 (C-14), 126.43 (C-9), 121.66 (C-16), 116.06 (C-3), 114.27 (C-11), 89.10 (C-5), 55.72 (C-4), 51.66 (C-17), 29.70 (C-7), 15.19 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrO}_4 + \text{H}^+]$: 415.0545, gefunden: 415.0540.

IR: $\tilde{\nu} = 2972, 2844, 1710, 1673, 1589, 1361, 1253, 1221, 1171, 1010, 834, 529$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 220 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 23.3$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 26.6$ min (e.r. 87:13).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14$ (c 0.16, CHCl_3).

4-Acyl-3-(4-bromphenyl)-5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-2H,3H-dihydrofuran (D17)

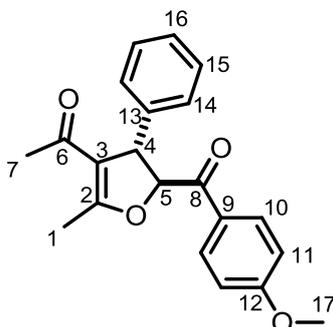
Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B5** (17.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D17** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (12.4 mg, 31.0 μ mol, 31 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $^3J_{10\text{H},9\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.52 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 7.40 (d, $^3J_{9\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 9-H), 7.12 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 5.39 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 5-H), 4.21 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 6.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.50 (s, 3 H, 7-H), 1.92 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.34 (C-6), 168.57 (C-2), 148.05 (C-8), 147.58 (C-11), 141.63 (C-12), 132.62 (C-14), 129.18 (C-13), 125.93 (C-9), 124.40 (C-10), 121.86 (C-15), 115.30 (C-3), 90.15 (C-5), 58.15 (C-4), 29.82 (C-7), 15.21 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4 + \text{H}^+]$: 402.0335, gefunden: 402.0339.

IR: $\tilde{\nu} = 2927, 2849, 1673, 1597, 1518, 1344, 1217, 1185, 1008, 931, 839, 813, 633, 555$ cm^{-1} .

**4-Acyl-3-(5-bromphenyl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran
(D18)**

Akzeptor **MA6** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D18** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (32.2 mg, 95.7 μ mol, 96 %) erhalten.

Akzeptor **MA6** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV3 zum Produkt **D18** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbraunes Harz (14.1 mg, 42.0 μ mol, 42 %, e.r. 87:13) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.37 (t, $^3J_{15\text{H},14\text{H},16\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 15-H), 7.30 (t, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 16-H), 7.25 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.4$ Hz, 2 H, 14-H), 6.93 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 5.60 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.54 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, 17-H), 2.46 (s, 3 H, 7-H), 1.93 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.45 (C-8), 191.98 (C-6), 168.60 (C-2), 164.38 (C-12), 142.52 (C-13), 131.61 (C-10), 129.28 (C-15), 127.78 (C-14), 126.57 (C-9), 115.96 (C-3), 114.21 (C-11), 89.51 (C-5), 55.71 (C-4), 52.25 (C-17), 29.77 (C-7), 15.12 (C-1) ppm.

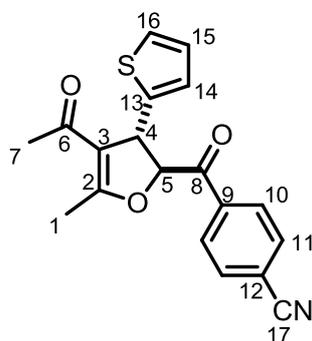
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{H}^+$]: 337.1434, gefunden: 337.1434.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 2941, 2837, 1739, 1674, 1512, 1422, 1378, 1313, 1259, 1223, 1170, 1117, 1027, 974, 930, 884, 838, 729$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak ODH bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (90:10), 249 nm]; R_t (major) = 16.1 min, R_t (minor) = 20.0 min (e.r. 87:13).

$[\alpha]_D^{20} = -10$ (c 0.11, CHCl_3).

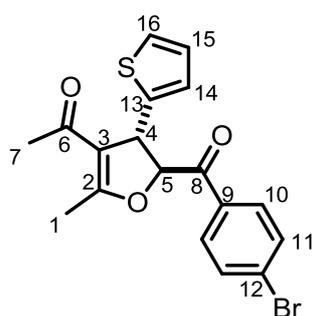
4-Acyl-2-(4-cyanobenzoyl)-5-methyl-3-(thiophen-2-yl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D19)



Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B2** (22.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D19** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbraunes Harz (6.4 mg, 19.0 μmol , 16 %) erhalten. Das Produkt wurde für weitere Analysen nicht ausreichend rein erhalten, wurde aber zur Tendenzentwicklung herangezogen.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.81 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.27 (dd, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.2$ Hz, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 15-H), 7.00 (dd, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 15-H), 6.95 (dd, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.5$ Hz, $^4J_{14\text{H},16\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 14-H), 5.62 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 5-H), 4.99 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.40 (s, 3 H, 7-H), 2.04 (s, 3 H, 1-H) ppm.

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-5-methyl-3-(thiophen-2-yl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D20)



Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D20** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (23.1 mg, 59.0 μmol , 59 %) erhalten.

Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D20** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (12.1 mg, 31.0 μ mol, 31 %, e.r. 97:3) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.65 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.26 (dd, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.2$ Hz, $^4J_{16\text{H},14} = 1.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.99 (dd, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 15-H), 6.94 (dd, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.6$ Hz, $^4J_{14\text{H},16\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 14-H), 5.61 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.93 (dd, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.6$, 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.03 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.14 (C-8), 192.22 (C-6), 168.39 (C-2), 146.06 (C-9), 132.40 (C-11), 132.38 (C-13), 130.80 (C-10), 129.76 (C-12), 127.52 (C-16), 125.41 (C-15), 125.36 (C-14), 115.66 (C-3), 89.19 (C-5), 46.69 (C-4), 29.54 (C-7), 15.10 (C-1) ppm.

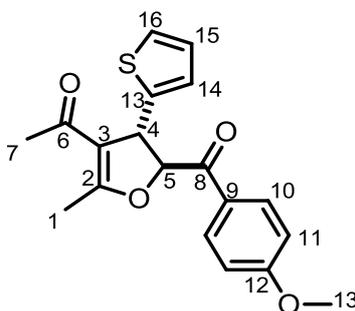
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 390.9998, gefunden: 390.0002.

IR: $\tilde{\nu} = 2936, 1694, 1673, 1584, 1377, 1218, 1069, 926, 820, 700$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 264 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 20.3$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 22.6$ min (e.r. 97:3).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15$ (c 0.8, CHCl_3).

4-Acyl-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-3-(thiophen-2-yl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D21)



Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D21** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und in quantitativer Ausbeute als gelbes Harz (35.4 mg, 0.10 mmol) erhalten.

Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D21** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 bis 80:20) als gelbes Harz (20.5 mg, 60.0 μ mol, 60 %, e.r. 95:5) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 10-H), 7.25 (dd, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.2$ Hz, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.99 (dd, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 15-H), 6.97 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 11-H), 6.94 (dd, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.5$ Hz, $^4J_{14\text{H},16\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 14-H), 5.65 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.91 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 3.89 (s, 3 H, 13-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 2.02 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.23 (C-8), 191.51 (C-6), 168.79 (C-2), 164.48 (C-12), 146.47 (C-13), 131.68 (C-10), 127.43 (C-16), 126.51 (C-9), 125.24 (C-15), 125.23 (C-14), 115.68 (C-3), 114.27 (C-11), 89.12 (C-5), 55.72 (C-4), 47.05 (C-13), 29.50 (C-7), 15.14 (C-1) ppm.

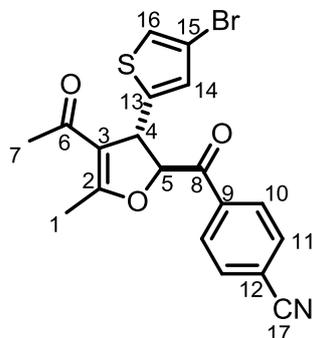
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$]: 343.0999, gefunden: 343.1003.

IR: $\tilde{\nu} = 2964, 2925, 2844, 1726, 1675, 1597, 1511, 1377, 1259, 1228, 1170, 1025, 927, 833$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 277 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 21.5$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 24.6$ min (e.r. 95:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$ (c 0.10, CHCl_3).

4-Acyl-3-(4-bromthiophen-2-yl)-2-(4-cyanobenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D22)



Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B2** (22.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D22** umgesetzt,

säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als hellbraunes Harz (21.5 mg, 52.0 μmol , 52 %) erhalten.

Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B2** (22.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D22** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) als hellbraunes Harz (5.8 mg, 14.0 μmol , 14 %, e.r. 88:12) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 11-H), 7.82 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.16 (d, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.88 (d, $^4J_{14\text{H},16\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H), 5.57 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.98 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.38 (s, 3 H, 7-H), 2.10 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.59 (C-8), 191.77 (C-6), 168.17 (C-2), 147.02 (C-9), 136.69 (C-13), 132.81 (C-11), 129.81 (C-10), 127.92 (C-14), 122.64 (C-16), 117.68 (C-17), 117.61 (C-3), 115.42 (C-12), 110.16 (C-15), 88.94 (C-5), 45.94 (C-4), 29.56 (C-7), 15.09 (C-1) ppm.

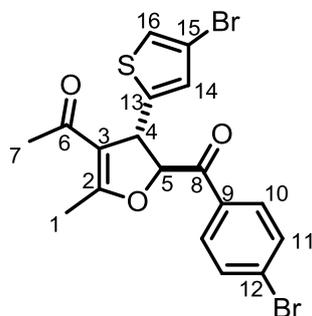
HR-MS (ESI): m/z berechnet $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{S}+\text{H}^+]$: 415.9956; gefunden: 415.9950.

IR: $\tilde{\nu} = 2963, 2926, 2232, 1740, 1712, 1671, 1602, 1376, 1360, 1213, 1173, 923, 892, 848, 831, 745$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt (n -Heptan/ i -PrOH (80:20), 253 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 28.0$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 32.6$ min (e.r. 88:12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24$ (c 0.10, CHCl_3).

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(4-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D23)



Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D23** umgesetzt,

säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (61 %) erhalten.

Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D23** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (23.0 mg, 23.0 μ mol, 49 %, e.r. 90:10) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 11-H), 7.66 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.16 (s, 1 H, 16-H), 6.88 (s, 1 H, 14-H), 5.56 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.92 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.40 (s, 3 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.60 (C-8), 191.84 (C-6), 168.59 (C-2), 147.38 (C-9), 132.48 (C-11), 132.29 (C-13), 130.79 (C-10), 129.92 (C-3), 127.83 (C-14), 122.55 (C-16), 115.39 (C-12), 110.09 (C-15), 88.83 (C-5), 46.30 (C-4), 29.56 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

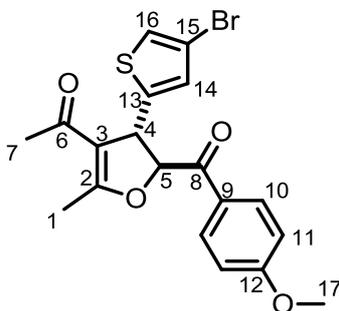
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Br}_2\text{S}+\text{H}^+$]: 468.9109, gefunden: 468.9103.

IR: $\tilde{\nu} = 3098, 2911, 1695, 1674, 1584, 1379, 1203, 1179, 1070, 973, 927, 820$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 363 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 48.6$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 42.7$ min (e.r. 90:10).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19$ (c 0.55, CHCl_3).

4-Acyl-3-(4-bromthiophen-2-yl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D24)



Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D24** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (32.5 mg, 77.0 μ mol, 77 %) erhalten.

Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D24** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (29.1 mg, 29.0 μmol , 69 %, e.r. 98:2) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.15 (s, 1 H, 16-H), 6.98 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 6.87 (s, 1 H, 14-H), 5.60 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 4.89 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.89 (s, 3 H, 17-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.07 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.65 (C-8), 191.06 (C-6), 169.00 (C-2), 164.57 (C-12), 147.80 (C-13), 131.68 (C-10), 127.71 (C-14), 126.37 (C-9), 122.41 (C-16), 115.39 (C-3), 114.34 (C-11), 109.95 (C-15), 88.74 (C-5), 55.75 (C-4), 46.72 (C-17), 29.52 (C-7), 15.20 (C-1) ppm.

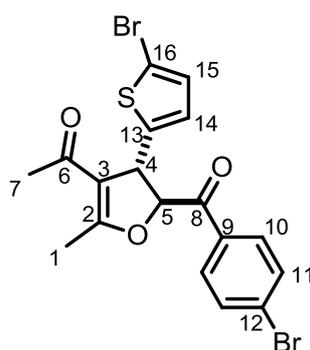
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{BrS} + \text{K}^+$]: 458.9668, gefunden: 458.9664.

IR: $\tilde{\nu} = 3107, 2927, 2837, 1741, 1674, 1596, 1568, 1422, 1377, 1259, 1227, 1169, 1025, 927, 832$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 221 nm]; $R_{\text{t}(\text{major})} = 22.3$ min, $R_{\text{t}(\text{minor})} = 27.0$ min (e.r. 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13$ (c 0.19, CHCl_3).

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(5-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D25)



Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D25** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (21.9 mg, 47.0 μmol , 47 %) erhalten.

Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D25** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (11.8 mg, 25.0 μmol , 25 %, e.r. 80:20) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.66 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 6.93 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 15-H), 6.71 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 14-H), 5.58 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.86 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.39 (s, 3 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.63 (C-8), 191.91 (C-6), 168.48 (C-2), 147.64 (C-9), 132.46 (C-11), 132.26 (C-13), 130.74 (C-10), 130.25 (C-15), 129.88 (C-12), 125.61 (C-14), 115.39 (C-16), 111.91 (C-3), 88.69 (C-5), 46.90 (C-4), 29.53 (C-7), 15.13 (C-1) ppm.

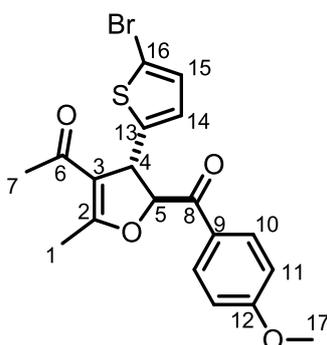
HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Br}_2\text{S}+\text{H}^+]$: 468.9109, gefunden: 468.9104.

IR: $\tilde{\nu} = 2949, 2919, 1733, 1696, 1670, 1598, 1586, 1382, 1225, 1208, 1071, 991, 952, 928, 807$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (95:5), 263 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 21.7$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 24.9$ min (e.r. 80:20).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18$ (c 0.36, CHCl_3).

4-Acyl-3-(5-bromthiophen-2-yl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D26)



Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D26** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (39.6 mg, 94.0 μmol , 94 %) erhalten.

Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D26** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (20.6 mg, 49.0 μ mol, 49 %, e.r. 85:15) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 10-H), 6.97 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.93 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.71 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 14-H), 5.62 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 5-H), 4.83 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (s, 3 H, 17-H), 2.41 (s, 2 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.71 (C-8), 191.18 (C-6), 168.89 (C-2), 164.56 (C-12), 148.10 (C-9), 131.66 (C-10), 130.20 (C-15), 126.39 (C-13), 125.50 (C-14), 115.43 (C-16), 114.35 (C-11), 111.72 (C-3), 88.64 (C-5), 55.76 (C-4), 47.32 (C-17), 29.52 (C-7), 15.20 (C-1) ppm.

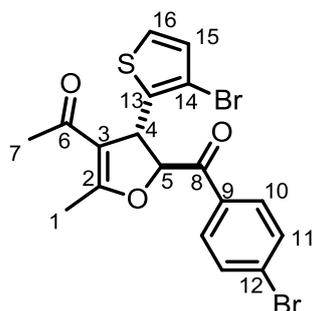
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{BrS} + \text{Na}^+$]: 442.9929, gefunden: 442.9924.

IR: $\tilde{\nu} = 2925, 2844, 1712, 1674, 1597, 1512, 1422, 1362, 1260, 1220, 1170, 966, 926, 798$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 274 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 21.9$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 24.9$ min (e.r. 85:15).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18$ (c 0.30, CHCl_3).

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(3-bromthiophen-2-yl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D27)



Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D27** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (44.0 mg, 94.0 μ mol, 94 %) erhalten.

Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (28.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D27** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (14.6 mg, 31.0 μmol , 31 %, e.r. 90:10) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.63 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.29 (d, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 16-H), 6.96 (d, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 15-H), 5.60 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.16 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.39 (s, 3 H, 7-H), 2.01 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.87 (C-8), 191.61 (C-6), 168.85 (C-2), 140.94 (C-13), 132.37 (C-11), 132.34 (C-9), 130.89 (C-10), 130.60 (C-16), 129.75 (C-12), 125.78 (C-15), 115.20 (C-3), 109.41 (C-14), 88.11 (C-5), 45.70 (C-4), 29.46 (C-7), 15.01 (C-1) ppm.

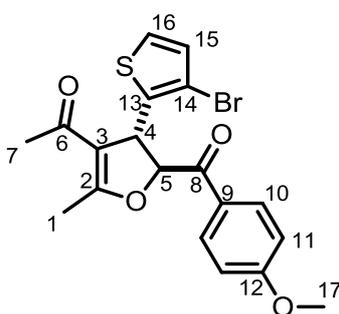
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrO}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 468.9103, gefunden: 468.9106.

IR: $\tilde{\nu} = 3093, 2953, 1673, 1584, 1377, 1204, 1070, 924, 879, 712, 624$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Lux Amylose 1 bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 263 nm]; R_t (major) = 33.0 min, R_t (minor) = 39.0 min (e.r. 90:10).

$[\alpha]_D^{20} = -77$ (c 0.14, CHCl_3).

4-Acyl-3-(3-bromthiophen-2-yl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D28)



Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D28** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (42.7 mg, 99.4 μmol , 99 %) erhalten.

Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (23.0 mg, 0.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D28** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbrauner Feststoff (20.6 mg, 49.0 μmol , 49 %, e.r. 95:5) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.28 (d, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 5.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.95 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}/15\text{H},16\text{H}} = 7.2$ Hz, 3 H, 11-H, 15-H), 5.64 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.15 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.88 (s, 3 H, 17-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.02 (C-8), 190.91 (C-6), 169.18 (C-12), 164.48 (C-13), 141.37 (C-9), 131.82 (C-10), 130.54 (C-16), 126.56 (C-), 125.65 (C-15), 115.27 (C-3), 114.26 (C-11), 109.31 (C-14), 88.11 (C-5), 55.72 (C-4), 46.01 (C-17), 29.45 (C-7), 15.07 (C-1) ppm.

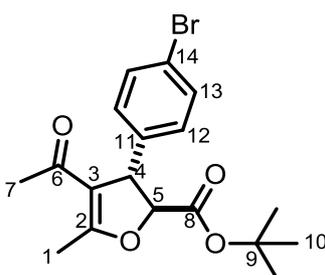
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrO}_4\text{S} + \text{H}^+$]: 421.0109, gefunden: 421.0110.

IR: $\tilde{\nu} = 2936, 2831, 1673, 1596, 1377, 1261, 1226, 1169, 925, 880, 713, 622$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (98:2), 277 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 45.7$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 53.6$ min (e.r. 95:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13$ (c 0.16, CHCl_3).

4-Acyl-3-(4-bromphenyl)-2-carbonsäure-*tert*-butylester-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D29)



Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 die Reaktion mit Cs_2CO_3 durchgeführt, das Produkt **D29** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (31.7 mg, 83.0 μmol , 83 %) erhalten.

Akzeptor **MA1** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D29** umgesetzt, säulenchromatographisch

über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (27.8 mg, 73.0 μ mol, 73 %, 45 % *trans*, e.r. 97:3; 28 % *cis*, e.r. 99:1) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (d, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 13-H), 7.11 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 12-H), 4.61 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.38 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H), 1.52 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.04 (C-6), 169.17 (C-2), 168.80 (C-8), 141.65 (C-11), 132.29 (C-13), 129.02 (C-12), 121.59 (C-14), 115.26 (C-3), 86.06 (C-5), 83.25 (C-9), 53.09 (C-4), 29.74 (C-7), 28.18 (C-10), 15.24 (C-1) ppm.

cis-Nebenprodukt:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 13-H), 7.06 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 12-H), 5.19 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.52 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 1.95 (s, 3 H, 1-H), 1.08 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.04 (C-6), 169.17 (C-2), 168.80 (C-8), 141.65 (C-11), 132.29 (C-13), 129.02 (C-12), 121.59 (C-14), 115.26 (C-3), 86.06 (C-5), 83.25 (C-9), 53.09 (C-4), 29.74 (C-7), 28.18 (C-10), 15.24 (C-1) ppm.

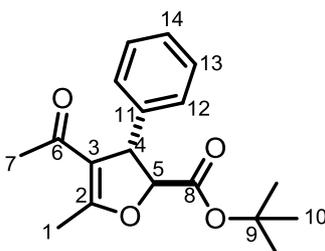
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrO}_4 + \text{H}^+$]: 381.0696, gefunden: 381.0697.

IR: $\tilde{\nu} = 2979, 1747, 1675, 1602, 1488, 1369, 1222, 1151, 1071, 1010, 930, 828$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 267 nm]; *trans*: R_t (major) = 26.2 min, R_t (minor) = 19.3 min, *cis*: R_t (major) = 42.7 min, R_t (minor) = 30.3 min.

$[\alpha]_D^{20} = -26$ (c 0.20, CHCl_3 , *trans*).

$[\alpha]_D^{20} = +35$ (c 0.27, CHCl_3 , *cis*).

4-Acyl-2-carbonsäure-tert-butylester-5-methyl-3-phenyl-2H,3H-dihydrofuran (D30)

Akzeptor **MA6** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 die Reaktion mit Cs_2CO_3 durchgeführt, das Produkt **D30** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (19.0 mg, 63.0 μ mol, 63 %) erhalten.

Akzeptor **MA6** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D30** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als weißes Harz (11.5 mg, 38.0 μ mol, 38 %, 21 % *trans*, e.r. 72:28; 17 % *cis*, e.r. 81:19) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (t, $^3J_{13\text{H},12\text{H},14\text{H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 13-H), 7.27 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 14-H), 7.22 (dd, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{12\text{H},14\text{H}} = 1.6$ Hz, 2 H, 12-H), 4.66 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 5-H), 4.41 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 5.2$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 1.95 (s, 3 H, 1-H), 1.52 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.43 (C-6), 169.08 (C-8), 168.94 (C-2), 142.57 (C-11), 129.17 (C-13), 127.66 (C-14), 127.29 (C-12), 115.14 (C-3), 86.40 (C-5), 82.98 (C-9), 53.62 (C-4), 29.80 (C-7), 28.17 (C-1), 15.12 (C-10) ppm.

cis-Nebenprodukt:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (dd, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 8.7$ Hz, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 8.0$ Hz, 2 H, 13-H), 7.23 (t, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 14-H), 7.17 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 5.22 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.54 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 10.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 1.89 (s, 3 H, 1-H), 1.04 (s, 9 H, 10-H).

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4 + \text{H}^+$]: 303.1591, gefunden: 303.1592.

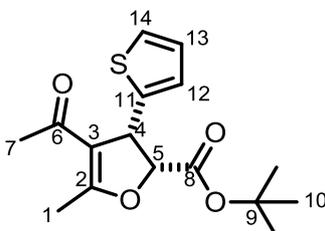
IR: $\tilde{\nu} = 2971, 1742, 1665, 1594, 1366, 1218, 1149, 1021, 928, 703, 626, 528$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 268 nm]; *trans*: R_t (major) = 27.3 min, R_t (minor) = 20.4 min, *cis*: R_t (major) = 49.7 min, R_t (minor) = 33.3 min.

$[\alpha]_D^{20} = -23$ (c 0.17, CHCl_3 , *trans*)

$[\alpha]_D^{20} = +31$ (c 0.36, CHCl_3 , *cis*)

4-Acyl-2-carbonsäure-*tert*-butylester-5-methyl-3-(thiophen-2-yl)-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D31)



Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 die Reaktion mit DABCO durchgeführt und das Produkt **D31** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (12.1 mg, 39.0 μmol , 39 %, *cis*) erhalten.

Akzeptor **MA9** (19.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D31** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (7.4 mg, 24.0 μmol , 24 %, *cis*, e.r. 81:19) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 5.1$ Hz, 1 H, 14-H), 6.94 (t, $^3J_{13\text{H},12\text{H},14\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 13-H), 6.89 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 3.5$ Hz, 1 H, 12-H), 5.15 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 10.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.84 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 10.1$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H), 1.19 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.17 (C-6), 169.10 (C-2), 168.65 (C-8), 146.54 (C-11), 127.41 (C-12), 124.98 (C-14), 124.69 (C-13), 86.26 (C-5), 83.25 (C-9), 48.56 (C-4), 29.56 (C-7), 28.18 (C-10), 15.17 (C-1) pp.,.

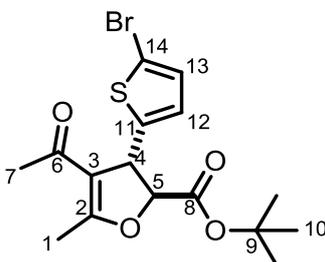
HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+]$: 309.1155, gefunden: 309.1155.

IR: $\tilde{\nu} = 2974, 2940, 1739, 1666, 1591, 1364, 1241, 1204, 1158, 1111, 1073, 1032, 938, 842, 716$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 267 nm]; *cis*: $R_{\text{t}(\text{major})} = 65.0$ min, $R_{\text{t}(\text{minor})} = 36.9$ min.

$[\alpha]_D^{20} = -9$ (c 0.39, CHCl_3 , *cis*).

4-Acyl-3-(5-bromthiophen-2-yl)-2-carbonsäure-*tert*-butylester-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D32)



Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 die Reaktion mit Cs_2CO_3 durchgeführt und das Produkt **D32** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (23.6 mg, 61.0 μ mol, 61 %) erhalten.

Akzeptor **MA10** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 zum Produkt **D32** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (32.1 mg, 83.0 μ mol, 83 %, 48 % *trans*, e.r. 82:18; 35 % *cis*, e.r. 87:13) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.91 (d, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 13-H), 6.69 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 12-H), 4.70 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.63 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.39 (s, 3 H, 7-H), 2.11 (s, 3 H, 1-H), 1.52 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.65 (C-6), 169.30 (C-8), 168.34 (C-2), 148.06 (C-11), 130.17 (C-13), 124.98 (C-12), 114.86 (C-3), 111.50 (C-14), 85.77 (C-5), 83.48 (C-9), 48.82 (C-4), 29.56 (C-7), 28.17 (C-10), 15.24 (C-1) ppm.

cis-Nebenprodukt

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6.89 (d, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 13-H), 6.66 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 12-H), 5.11 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 10.0$ Hz, 1 H, 5-H), 4.75 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 10.0$ Hz, 1 H, 4-H), 2.40 (s, 3 H, 7-H), 2.05 (s, 3 H, 1-H), 1.25 (s, 9 H, 10-H) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{S}+\text{H}^+]$: 387.0260, gefunden: 387.0262.

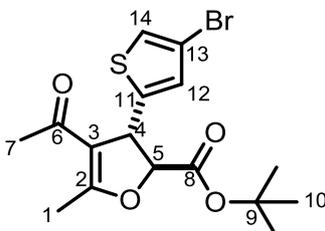
IR: $\tilde{\nu} = 2971, 1740, 1593, 1375, 1217, 1157, 930, 529$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 259 nm]; *trans*: R_t (major) = 18.6 min, R_t (minor) = 22.2 min, *cis*: R_t (major) = 27.2 min, R_t (minor) = 54.1 min.

$[\alpha]_D^{20} = +39$ (c 0.34, CHCl_3 , *trans*)

$[\alpha]_D^{20} = -45$ (c 0.28, CHCl_3 , *cis*)

4-Acyl-3-(4-bromthiophen-2-yl)-2-carbonsäure-*tert*-butylester-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D33)



Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D33** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (13.6 mg, 35.0 μmol , 35 %) erhalten.

Akzeptor **MA11** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 die Reaktion mit 9-*O*-Benzylcinchonidin-*N'*-oxid **C8** (8.0 mg, 20 mol%) durchgeführt und das Produkt **D33** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (13.2 mg, 34.0 μmol , 34 %, 16 % *trans*, e.r. 99:1, 18 % *cis*, e.r. 99:1) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $^4J_{14\text{H},12\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 14-H), 6.85 (d, $^4J_{12\text{H},14\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 12-H), 4.69 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 5-H), 4.66 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.11 (s, 3 H, 1-H), 1.52 (s, 9 H, 10-H) ppm.

cis-Nebenprodukt

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (d, $^4J_{14\text{H},12\text{H}} = 1.7$ Hz, 1 H, 14-H), 6.82 (s, 1 H, 12-H), 5.13 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 9.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.79 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 9.9$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.05 (s, 3 H, 1-H), 1.25 (s, 9 H, 10-H) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_4\text{S}+\text{H}^+]$: 387.0260, gefunden: 387.0262.

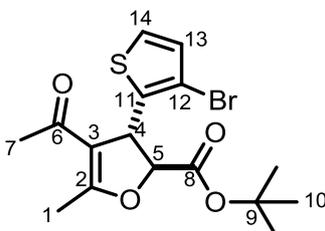
IR: $\tilde{\nu} = 2962, 2849, 1739, 1597, 1367, 1211, 1149, 1019, 924, 822, 624$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 259 nm]; *trans*: $R_{\text{t}}(\text{major}) = 24.2$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 20.2$ min, *cis*: $R_{\text{t}}(\text{major}) = 68.2$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 32.8$ min.

$[\alpha]_D^{20} = +5$ (c 0.11, CHCl_3 , *trans*)

$[\alpha]_D^{20} = +10$ (c 0.21, CHCl_3 , *cis*)

4-Acyl-3-(3-bromthiophen-2-yl)-2-carbonsäure-*tert*-butylester-5-methyl-2*H*,3*H*-dihydrofuran (D34)



Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 die Reaktion mit Cs_2CO_3 durchgeführt und das Produkt **D34** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (21.5 mg, 56.0 μmol , 56 %) erhalten.

Akzeptor **MA12** (27.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μL , 0.15 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV4 die Reaktion mit 2'-Methyl- α -isocinchonidin **C14** (6.2 mg, 20 mol%) durchgeführt, das Produkt **D34** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als hellbraunes Harz (6.2 mg, 16.0 μmol , 16 %, *cis*, e.r. 72:28) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 14-H), 6.96 (d, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 4.87 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.70 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H), 1.53 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.72 (C-6), 169.82 (C-8), 168.15 (C-2), 141.22 (C-11), 130.57 (C-14), 125.36 (C-13), 114.87 (C-3), 109.05 (C-12), 85.42 (C-5), 83.42 (C-9), 47.81 (C-4), 29.42 (C-7), 28.14 (C-10), 15.10 (C-1) ppm.

cis-Produkt:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 14-H), 6.96 (d, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 5.3$ Hz, 1 H, 13-H), 5.19 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 10.2$ Hz, 1 H, 5-H), 5.09 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 10.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.41 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H), 1.22 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.72 (C-6), 169.82 (C-8), 168.15 (C-2), 141.22 (C-11), 130.57 (C-14), 125.36 (C-13), 114.87 (C-3), 109.05 (C-12), 85.42 (C-5), 83.42 (C-9), 47.81 (C-4), 29.42 (C-7), 28.14 (C-10), 15.10 (C-1) ppm.

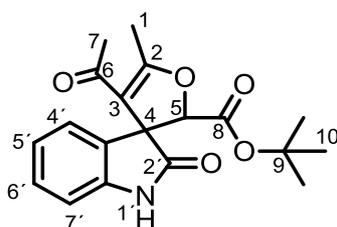
HR-MS: m/z berechnet [$C_{16}H_{19}BrO_4S+H^+$]: 387.0260, gefunden: 387.0259.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 1739, 1366, 1200, 1148, 529 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (90:10), 250 nm]; *cis*: $R_{t(\text{major})}$ = 57.8 min, $R_{t(\text{minor})}$ = 49.0 min.

$[\alpha]_D^{20}$ = +0.3 (c 0.36, $CHCl_3$, *cis*)

tert-Butyl-4-acetyl-5-methyl-2'-oxo-2H-spiro[furan-3,3'-indolin]-2-carboxylat (D35)



Akzeptor **MA16** (23.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D35** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 40:60) gereinigt und als hellbraunes Harz (24.9 mg, 73.0 μ mol, 73 %, d.r. 83:17) erhalten.

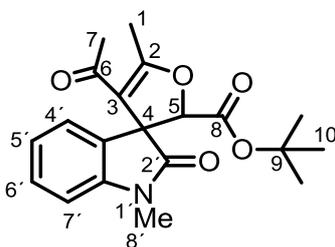
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (s, 1 H, 1-H'), 7.22 (m_c , 1 H, 5'-H), 7.04 (d, $^3J_{4'H,5'H}$ = 7.4 Hz, 1 H, 4'-H), 6.97 (m_c , 1 H, 6'-H), 6.88 (d, $^3J_{7'H,6'H}$ = 7.7 Hz, 1 H, 7'-H), 5.25 (s, 1 H, 5-H), 2.46 (s, 3 H, 7-H), 2.13 (s, 3 H, 1-H), 1.00 (s, 9 H, 10-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 191.48 (C-6), 178.77 (C-2'), 169.73 (C-8), 164.85 (C-2), 141.08 (C-7a'), 129.52 (C-4'), 128.72 (C-6'), 124.64 (C-4a), 124.38 (C-5'), 122.74 (C-7'), 109.87 (C-3), 86.50 (C-9), 85.81 (C-5), 83.40 (C-4), 28.71 (C-7), 27.24 (C-10), 15.45 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{19}H_{21}NO_5+H^+$]: 344.1492, gefunden: 344.1490.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3334, 3302, 2979, 2927, 1724, 1623, 1472, 1370, 1336, 1220, 1160, 1133, 1103, 1055, 944, 760, 626 cm^{-1} .

tert-Butyl-4-acetyl-1',5-dimethyl-2'-oxo-2H-spiro[furan-3,3'-indolin]-2-carboxylat (D36)



Akzeptor **MA17** (24.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B6** (22.0 μ L, 0.15 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D36** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 40:60) gereinigt und als hellbraunes Harz (34.7 mg, 97.0 μ mol, 97 %, d.r. 89:11) erhalten.

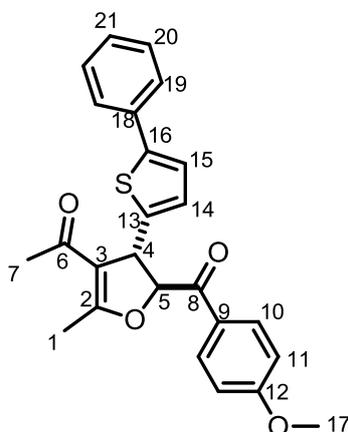
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (td, $^3J_{5'\text{H},4'\text{H},6'\text{H}} = 7.7$ Hz, $^4J_{5'\text{H},7'\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.04 (dd, $^3J_{4'\text{H},5'\text{H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{4'\text{H},6'\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 4'-H), 6.98 (m_c, 1 H, 6'-H), 6.85 (d, $^3J_{7'\text{H},6'\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 7'-H), 5.25 (s, 1 H, 5-H), 3.30 (s, 3 H, 8'-H), 2.45 (s, 3 H, 7-H), 2.07 (s, 3 H, 1-H), 0.95 (s, 9 H, 10-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 191.33 (C-6), 176.89 (C-2'), 169.53 (C-8), 164.83 (C-2), 143.96 (C-7a'), 129.61 (C-4a), 129.35 (C-6'), 128.26 (C-4'), 123.91 (C-5'), 123.04 (C-7'), 108.03 (C-3), 86.43 (C-9), 85.74 (C-5), 82.91 (C-4), 28.54 (C-7), 27.67 (C-8'), 27.42 (C-10), 15.42 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_5 + \text{H}^+$]: 358.1649, gefunden: 358.1654.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2979, 2927, 1749, 1707, 1611, 1496, 1471, 1372, 1224, 1141, 1052, 953, 754 cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-3-(5-phenylthiophen-2-yl)-2H,3H-dihydrofuran (D37)



In einem 3 mL Vial wurde 4-Acyl-3-(5-bromthiophen-2-yl)-2-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran **D26** (42.0 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in THF (1.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Phenylboronsäure (15.0 mg, 0.12 mmol, 1.20 Äq.) wurde in THF (1.0 mL) gelöst und tropfenweise zur Dihydrofuranlösung zugegeben. Danach wurde Cs_2CO_3 (81.0 mg, 0.25 mmol, 2.50 Äq.) zur Reaktion gegeben und für 30 min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.8 mg, 0.005 mmol, 5 mol%) zugefügt und die Reaktion auf 40 °C geheizt. Nach 23 h war die Reaktion vollständig umgesetzt und 0.1 N HCl (2.0 mL) wurde zugegeben, bevor das Rohprodukt mit EtOAc (5 x 10 mL) extrahiert wurde. Die vereinigte, organische Phase wurden mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde mit CH_2Cl_2 aufgenommen, auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt. Das Produkt **D37** wurde als farbloses Harz (32.2 mg, 0.08 mmol, 77 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 10-H), 7.57 (dd, $^3J_{19\text{H},20\text{H}} = 7.8$ Hz, $^4J_{19\text{H},21\text{H}} = 1.3$ Hz, 2 H, 19-H), 7.37 (t, $^3J_{20\text{H},19\text{H},21\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 20-H), 7.28 (t, $^3J_{21\text{H},20\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 21-H), 7.19 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 15-H), 6.98 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 11-H), 6.91 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 14-H), 5.71 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.88 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.90 (s, 3 H, 17-H), 2.45 (s, 3 H, 7-H), 2.08 (s, 3 H, 1-H) ppm.

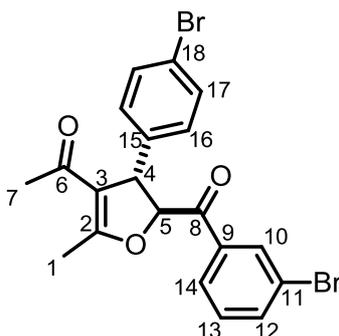
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.03 (C-8), 191.35 (C-6), 168.72 (C-2), 164.38 (C-12), 145.71 (C-16), 144.08 (C-13), 134.13 (C-18), 131.57 (C-10), 128.92 (C-20), 127.63

(C-14), 126.37 (C-9), 126.10 (C-21), 125.63 (C-19), 123.05 (C-15), 115.47 (C-3), 114.18 (C-11), 88.88 (C-5), 55.61 (C-4), 47.34 (C-17), 29.44 (C-7), 15.07 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{25}H_{22}O_4S+H^+$]: 419.1312, gefunden: 419.1312.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3060, 2963, 2934, 1738, 1672, 1596, 1511, 1422, 1377, 1263, 1229, 1169, 1026, 972, 925, 755 cm^{-1} .

4-Acyl-2-(3-brombenzoyl)-3-(4-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D38)



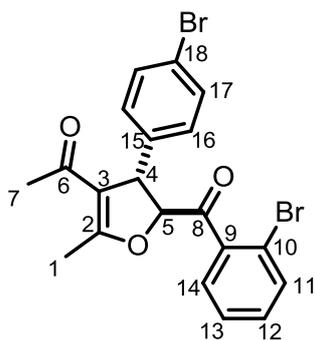
Akzeptor **MA1** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B7** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D38** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15 – 75:25) gereinigt und als hellgelbes Harz (90.9 mg, 195 μ mol, 78 %) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (t, $^4J_{10H,12H} = 1.7$ Hz, 1 H, 10-H), 7.77 (d, $^3J_{14H,13H} = 7.8$ Hz, 1 H, 14-H), 7.75 (d, $^3J_{12H,13H} = 8.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.51 (d, $^3J_{17H,16H} = 8.4$ Hz, 2 H, 17-H), 7.36 (t, $^3J_{13H,12H,14H} = 7.9$ Hz, 1 H, 13-H), 7.13 (d, $^3J_{16H,17H} = 8.4$ Hz, 2 H, 16-H), 5.50 (d, $^3J_{5H,4H} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.55 (d, $^3J_{4H,5H} = 4.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 193.82 (C-8), 192.05 (C-6), 168.29 (C-2), 141.15 (C-15), 137.14 (C-12), 135.33 (C-9), 132.50 (C-17), 132.29 (C-10), 130.58 (C-13), 129.40 (C-16), 127.70 (C-14), 123.38 (C-11), 121.91 (C-18), 115.95 (C-3), 89.26 (C-5), 51.30 (C-4), 29.74 (C-7), 15.14 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{20}H_{16}Br_2O_3+H^+$]: 462.9539, gefunden: 462.9533.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3062, 1903, 1623, 1596, 1213, 1183, 1012, 926, 735, 714 cm^{-1} .

4-Acyl-2-(2-brombenzoyl)-3-(4-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D39)

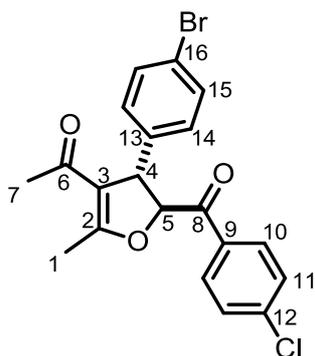
Akzeptor **MA1** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B8** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D39** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (68.9 mg, 148 μ mol, 59 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (dd, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.0$ Hz, $^4J_{11\text{H},13\text{H}} = 1.8$ Hz, 1 H, 11-H), 7.44 (d, $^3J_{17\text{H},16\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 17-H), 7.38 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H},13\text{H}} = 7.9$ Hz, $^3J_{13\text{H},12\text{H},14\text{H}} = 6.8$ Hz, $^4J_{12\text{H},14\text{H}/13\text{H},11\text{H}} = 1.6$ Hz, 2 H, 12-H, 13-H), 7.30 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 6.6$ Hz, 1 H, 14-H), 7.02 (d, $^3J_{16\text{H},17\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 16-H), 5.37 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.59 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.32 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 199.59 (C-8), 194.00 (C-6), 168.57 (C-2), 141.18 (C-9), 138.41 (C-15), 133.87 (C-11), 132.52 (C-14), 132.37 (C-17), 131.18 (C-12), 129.08 (C-16), 129.00 (C-13), 121.71 (C-10), 119.75 (C-18), 115.44 (C-3), 90.93 (C-5), 51.54 (C-4), 29.80 (C-7), 15.03 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3+\text{H}^+]$: 462.9539, gefunden: 462.9540.

IR: $\tilde{\nu} = 2922, 1710, 1601, 1585, 1379, 1216, 1073, 1008, 817, 641$ cm^{-1} .

4-Acyl-3-(4-bromphenyl)-2-(4-chlorbenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D40)

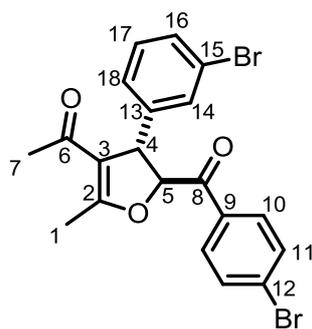
Akzeptor **MA1** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B9** (58.4 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D40** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellgelber Feststoff (96.5 mg, 230 μ mol, 92 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.50 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 15-H), 7.46 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2H, 8-H, 10-H), 7.14 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 14-H), 5.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.56 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, C-7), 1.99 (s, 3 H, C-1) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.86 (C-8), 192.15 (C-6), 168.24 (C-2), 141.30 (C-12), 132.48 (C-15), 131.94 (C-9), 130.63 (C-11), 129.42 (C-10), 129.41 (C-14), 121.86 (C-16), 116.06 (C-3), 89.20 (C4-), 51.26 (C-4), 29.74 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClO}_3 + \text{H}^+$]: 419.0044, gefunden: 419.0039.

IR: $\tilde{\nu} = 2904, 1899, 1586, 1226, 1011, 940, 930, 814, 635, 489$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(3-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D41)

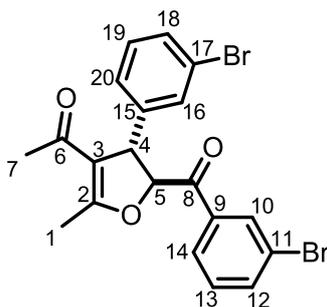
Akzeptor **MA2** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D41** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloses Harz (95.7 mg, 205 μ mol, 82 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.62 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 11-H), 7.44 (d, $^3J_{16\text{H},17\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 16-H), 7.38 (s, 1 H, 14-H), 7.24 (t, $^3J_{17\text{H},16\text{H},18\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 17-H), 7.18 (d, $^3J_{18\text{H},17\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 18-H), 5.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.59 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.43 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.81 (C-8), 192.27 (C-6), 168.29 (C-2), 144.56 (C-13), 132.37 (C-11), 132.35 (C-9), 131.08 (C-16), 130.82 (C-14), 130.72 (C-10), 130.56 (C-17), 129.74 (C-12), 126.50 (C-18), 123.49 (C-15), 115.86 (C-3), 89.15 (C-5), 51.17 (C-4), 29.76 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 462.9539, gefunden: 462.9539.

IR: $\tilde{\nu} = 2913, 2244, 1585, 1215, 1070, 974, 929, 730, 701, 625$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(3-brombenzoyl)-3-(3-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D42)

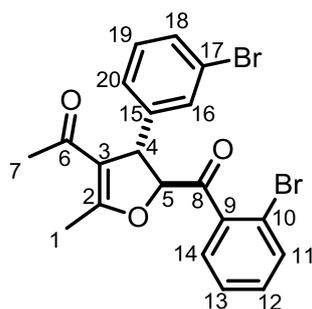
Akzeptor **MA2** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B7** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D42** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (104.8 mg, 225 μ mol, 90 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H, 7-H), 7.79 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 14-H), 7.75 (d, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 12-H), 7.44 (d, $^3J_{18\text{H},19\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 18-H), 7.38 (s, 1 H, 16-H), 7.36 (t, $^3J_{13\text{H},12\text{H},14\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 13-H), 7.25 (t, $^3J_{19\text{H},18\text{H},20\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 19-H), 7.18 (d, $^3J_{20\text{H},19\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 2-H), 5.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.57 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.75 (C-8), 191.92 (C-6), 168.37 (C-2), 144.39 (C-15), 137.10 (C-12), 135.27 (C-9), 132.27 (C-10), 131.11 (C-18), 130.84 (C-13), 130.56 (C-16), 130.54 (C-19), 127.72 (C-14), 126.45 (C-20), 123.48 (C-11), 123.30 (C-17), 115.73 (C-3), 89.19 (C-5), 51.26 (C-4), 29.74 (C-7), 15.13 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$]: 462.9539, gefunden: 462.9537.

IR: $\tilde{\nu} = 3065, 1674, 1599, 1223, 992, 933, 786, 700, 677, 624 \text{ cm}^{-1}$.

4-Acyl-2-(2-brombenzoyl)-3-(3-bromphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D43)

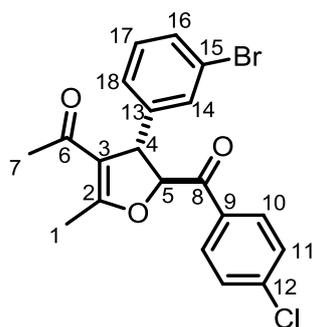
Akzeptor **MA2** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B8** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D43** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (66.8 mg, 145 μ mol, 58 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 11-H), 7.41 – 7.37 (m, 3 H, 12-H, 13-H, 2-H), 7.31 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 6.6$ Hz, 1 H, 14-H), 7.25 (s, 1 H, 16-H), 7.19 (t, $^3J_{19\text{H},18\text{H},20\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 19-H), 7.08 (d, $^3J_{18\text{H},19\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 5.39 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.5$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.33 (s, 3H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 199.56 (C-8), 193.95 (C-6), 168.71 (C-2), 144.43 (C-15), 138.30 (C-9), 133.87 (C-18), 132.55 (C-11), 130.98 (C-16), 130.80 (C-14), 130.34 (C-12), 129.01 (C-19), 127.51 (C-13), 126.11 (C-20), 123.37 (C-10), 119.76 (C-17), 115.28 (C-3), 90.92 (C-5), 51.68 (C-4), 29.85 (C-7), 15.06 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 462.9539, gefunden: 462.9536.

IR: $\tilde{\nu} = 3059, 1625, 1593, 1214, 929, 734, 760, 692, 643, 625 \text{ cm}^{-1}$.

4-Acyl-3-(3-bromphenyl)-2-(4-chlorbenzoyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D44)

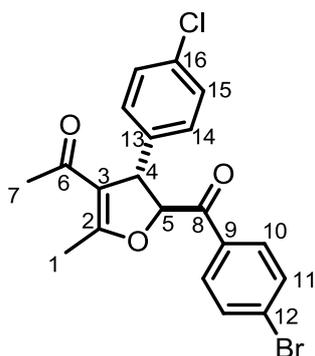
Akzeptor **MA2** (66.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B9** (58.4 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D44** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelbes Harz (96.0 mg, 228 μ mol, 91 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.46 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.44 (d, $^3J_{16\text{H},17\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 16-H), 7.39 (s, 1 H, 14-H), 7.24 (t, $^3J_{17\text{H},16\text{H},18\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 17-H), 7.18 (d, $^3J_{18\text{H},17\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 18-H), 5.53 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.86 (C-8), 192.08 (C-6), 168.33 (C-2), 144.60 (C-13), 140.98 (C-12), 131.97 (C-9), 131.12 (C-16), 130.85 (C-14), 130.70 (C-11), 130.59 (C-17), 129.42 (C-10), 126.53 (C-18), 123.52 (C-15), 115.90 (C-3), 89.21 (C-5), 51.22 (C-4), 29.79 (C-7), 15.18 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClO}_3 + \text{H}^+]$: 419.0044, gefunden: 419.0044.

IR: $\tilde{\nu} = 3062, 2251, 1625, 1590, 1217, 1091, 930, 730, 706, 687$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(4-chlorophenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D45)

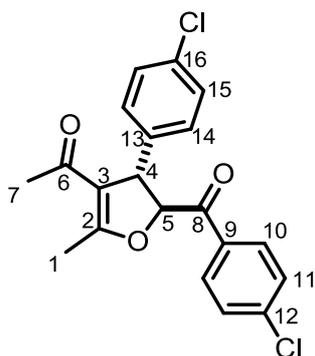
Akzeptor **MA3** (55.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D45** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (85.7 mg, 205 μ mol, 82 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.61 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 11-H), 7.33 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 14-H), 7.18 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 15-H), 5.51 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.56 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 1.97 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.81 (C-8), 192.33 (C-6), 168.17 (C-2), 140.71 (C-13), 133.69 (C-9), 132.34 (C-11), 132.30 (C-16), 130.63 (C-10), 129.67 (C-12), 129.45 (C-15), 129.00 (C-14), 116.03 (C-3), 89.19 (C-5), 51.11 (C-4), 29.67 (C-7), 15.09 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClO}_3 + \text{H}^+$]: 419.0044, gefunden: 419.0045.

IR: $\tilde{\nu} = 2899, 1909, 1586, 1362, 1225, 1013, 1092, 940, 813, 636$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-chlorbenzoyl)-3-(4-chlorphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D46)

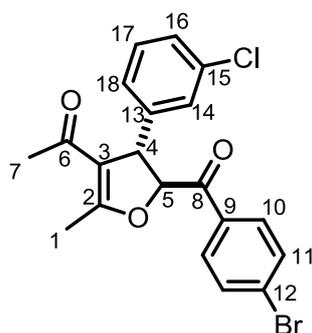
Akzeptor **MA3** (55.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B9** (58.4 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 wurde das Produkt **D46** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als hellgelber Feststoff (81.8 mg, 218 μmol , 87 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.46 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.35 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 7.19 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 5.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.9$ Hz, 1 H, 5-H), 4.57 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.7$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 1.98 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.91 (C-8), 192.18 (C-6), 168.23 (C-2), 140.97 (C-12), 140.78 (C-13), 133.78 (C-9), 131.96 (C-16), 130.64 (C-11), 129.53 (C-10), 129.42 (C-15), 129.06 (CC-14), 116.10 (C-3), 89.29 (C-5), 51.20 (C-4), 29.74 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$]: 375.0549, gefunden: 375.0550.

IR: $\tilde{\nu} = 2905, 1900, 1586, 1225, 1092, 1013, 939, 838, 814, 636$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-brombenzoyl)-3-(3-chlorophenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D47)

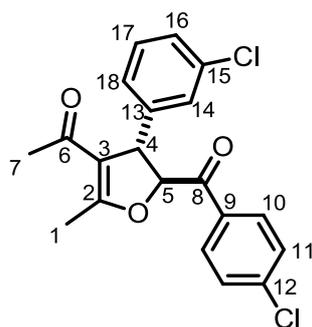
Akzeptor **MA4** (55.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (69.5 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D47** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als farbloses Harz (84.4 mg, 200 μ mol, 80 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.63 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.34 – 7.27 (m, 3 H, 16-H, 17-H, 18-H), 7.24 (s, 1 H, 14-H), 5.52 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.6$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.86 (C-8), 192.32 (C-6), 168.31 (C-2), 144.32 (C-13), 135.32 (C-9), 132.41 (C-11), 130.74 (C-10), 130.58 (C-16), 129.78 (C-15), 128.19 (C-14), 127.69 (C-17), 126.53 (C-12), 126.05 (C-18), 115.91 (C-3), 89.18 (C-5), 51.25 (C-4), 29.78 (C-7), 15.16 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrClO}_3 + \text{H}^+$]: 419.0044, gefunden: 419.0045.

IR: $\tilde{\nu} = 3070, 2258, 1585, 1379, 1217, 1071, 975, 909, 730, 701$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-chlorbenzoyl)-3-(3-chlorphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D48)

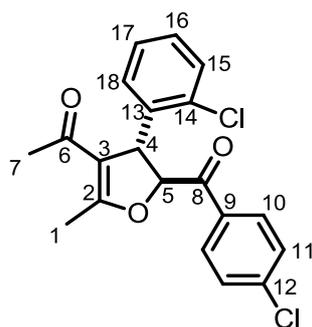
Akzeptor **MA4** (55.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B9** (58.4 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D48** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als farbloses Harz (76.5 mg, 205 μ mol, 82 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.46 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.32 – 7.27 (m, 2 H, 16-H, 17-H), 7.23 (s, 1 H, 14-H), 7.14 (d, $^3J_{18\text{H},17\text{H}} = 6.8$ Hz, 1 H, 18-H), 5.53 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.8$ Hz, 1 H, 5-H), 4.60 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.44 (s, 3 H, 7-H), 2.00 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.85 (C-8), 192.08 (C-6), 168.30 (C-2), 144.32 (C-13), 140.95 (C-12), 135.29 (C-9), 131.96 (C-15), 130.67 (C-11), 130.56 (C-16), 129.40 (C-10), 128.16 (C-14), 127.67 (C-17), 126.03 (C-18), 115.90 (C-3), 89.17 (C-5), 51.24 (C-4), 29.76 (C-7), 15.15 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 375.0549, gefunden: 375.0551.

IR: $\tilde{\nu} = 2966, 1626, 1591, 1215, 1090, 975, 931, 788, 734, 708$ cm^{-1} .

4-Acyl-2-(4-chlorbenzoyl)-3-(2-chlorphenyl)-5-methyl-2H,3H-dihydrofuran (D49)

Akzeptor **MA5** (55.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B9** (58.4 mg, 0.25 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV2 zum Produkt **D49** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloses Harz (66.1 mg, 1757 μmol , 70 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.45 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.40 (d, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 15-H), 7.32 (t, $^3J_{16\text{H},15\text{H},17\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 16-H), 7.29 – 7.24 (m, 2 H, 17-H, 18-H), 5.55 (d, $^3J_{5\text{H},4\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 5-H), 5.25 (d, $^3J_{4\text{H},5\text{H}} = 4.4$ Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (s, 3 H, 7-H), 1.96 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.41 (C-8), 191.58 (C-6), 168.70 (C-2), 140.79 (C-12), 133.38 (C-13), 132.22 (C-14), 131.06 (C-9), 130.75 (C-11), 130.17 (C-16), 129.31 (C-10), 129.15 (C-18), 128.98 (C-15), 128.03 (C-17), 115.12 (C-3), 88.36 (C-5), 66.36 (C-4), 29.58 (C-7), 15.03 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$]: 375.0549, gefunden: 375.0550.

IR: $\tilde{\nu} = 3063, 1673, 1588, 1379, 1214, 1090, 976, 926, 757, 626$ cm^{-1} .

9.4 Lacton-Teil

9.4.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5a) zur Synthese der *Michael*-Systeme

Aldehyd **A** (10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Meldrumsäure **ME** (1.73 g, 12.0 mmol, 1.20 eq) wurden in H₂O (3.0 mL) suspendiert und auf 75 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Danach wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt, und das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit Wasser gewaschen und unter reduziertem Druck getrocknet.

9.4.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV5b) zur Synthese der *Michael*-Systeme

Meldrumsäure **ME** (1.73 g, 12.0 mmol, 1.20 eq) wurde in MeCN (10 mL) vorgelegt, dann wurden Aldehyd **A** (10.0 mmol, 1.00 Äq.) und Piperidin (50 µL, 5 mol%) hinzugegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur bis zum vollständigen Umsatz gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Produkt **MM** umkristallisiert.

9.4.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV6) zur Synthese der racemischen *trans*- β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone

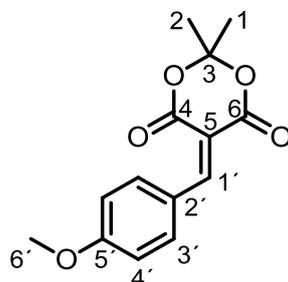
In einem 10 mL Vial wurden K₂CO₃ (103.7 mg, 0.75 mmol, 3.00 Äq.), DABCO (5.6 mg, 0.05 mmol, 20 mol%) in CHCl₃ (2.5 mL) gelöst. DMF (19 µL, 0.25 mmol, interner Standard) und H₂O (22.5 µL, 1.25 mmol, 5.00 Äq.) wurden hinzugefügt. *Michael*-System **MM** (0.25 mmol, 1.00 Äq.) und Bromacetophenon **B1** (54.7 mg, 0.275 mmol, 1.10 Äq.) wurden in 4 Portionen aufgeteilt und jede Portion wurde nach 15 min bei 60 °C zur Reaktion gegeben. Die Reaktion wurde für weitere 2 h bei 60 °C gerührt, nach vollständigem Umsatz mit NH₄Cl (aq.) versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 2.5 mL) extrahiert. Das Rohgemisch wurde mit CH₂Cl₂ aufgenommen, auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **LD** säulenchromatographisch gereinigt.

9.4.4 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV7) zur Synthese der enantiomerenangereicherten *trans*- β,γ -disubstituierten γ -Butyrolactone

In einem 3 mL Vial wurden K₂CO₃ (42.0 mg, 0.30 mmol, 3.00 Äq.), 9-O-Benzyl-2'-methyl-cinchonidin **C1** (8.0 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) in CHCl₃ (1.0 mL) gelöst. DMF (7.7 µL, 0.10 mmol, interner Standard) und H₂O (9.0 µL, 0.50 mmol, 5.00 Äq.) wurden zur Reaktion gegeben. *Michael*-System **MM** (0.10 mmol, 1.00 Äq.) and Bromacetophenon **B1** (22.0 mg, 0.11 mmol, 1.10 Äq.) wurden in 4 Portionen aufgeteilt und jede Portion wurde nach 3 h bei 60 °C zur Reaktion hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 60 °C für 20 – 23 h bis zum vollständigen Umsatz gerührt, mit wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ (3 x 2.5 mL) extrahiert.

Das Rohgemisch wurde mit CH_2Cl_2 aufgenommen, auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt **LD** säulenchromatographisch gereinigt.

5-(4-Methoxybenzyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**MM1**)^[344]



Aldehyd **A16** (1.22 mL, 10.0 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b nach 4 d vollständig umgesetzt und das Produkt **MM1** in quantitativer Ausbeute als gelber Feststoff (2.98 g, 10.0 mmol) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

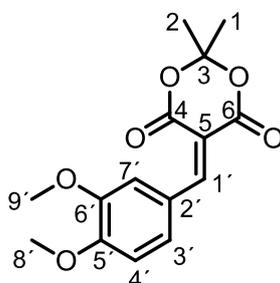
¹H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1 H, 1-H'), 8.22 (d, $^3J_{3'H,4'H} = 8.7$ Hz, 2 H, 3'-H), 6.98 (d, $^3J_{4'H,3'H} = 8.7$ Hz, 2 H, 4'-H), 3.91 (s, 3 H, 6'-H), 1.79 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 164.80 (C-4), 164.21 (C-6), 160.62 (C-5'), 158.08 (C-1'), 137.79 (C-3'), 124.89 (C-2'), 114.52 (C-4'), 110.98 (C-5), 104.32 (C-3), 55.84 (C-6'), 27.66 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 117 – 118 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2980, 1710, 1574, 1513, 1429, 1380, 1282, 1268, 1200, 1168, 1017, 931, 835$ cm^{-1} .

5-(3,4-Dimethoxybenzyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (**MM2**)^[396]



Aldehyd **A17** (1.66 g, 10.0 mmol) **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b nach 42 h vollständig umgesetzt, das Produkt **MM2** wurde mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und als gelber Feststoff (2.48 g, 8.50 mmol, 85 %) erhalten. Die

spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

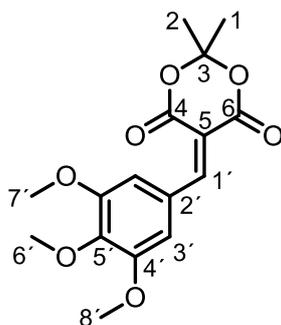
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (s, 1 H, 1-H'), 8.30 (d, $^4J_{7\text{-H},3\text{'-H}} = 2.2$ Hz, 1 H, 7'-H), 7.64 (dd, $^3J_{3\text{'-H},4\text{'-H}} = 8.5$ Hz, $^4J_{3\text{'-H},7\text{'-H}} = 2.1$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.95 (d, $^3J_{4\text{'-H},3\text{'-H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 4'-H), 3.98 (s, 3 H, 9'-H), 3.95 (s, 3 H, 8'-H), 1.79 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 164.29 (C-4), 160.78 (C-6), 158.39 (C-1'), 154.88 (C-5'), 148.88 (C-6'), 132.81 (C-3'), 125.24 (C-2'), 115.79 (C-7'), 110.78 (C-5), 110.69 (C-4'), 104.32 (C-3), 56.36 (C-9'), 56.16 (C-8'), 27.63 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 170 – 172 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2940, 1704, 1548, 1514, 1393, 1260, 1136, 1014, 933, 879, 794$ cm^{-1} .

5-(3,4,5-Trimethoxybenzyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM3)^[396]



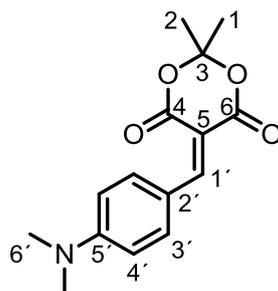
Aldehyd **A18** (1.96 g, 10.0 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b war nach 18 h vollständig umgesetzt und das Produkt **MM3** wurde in CH_2Cl_2 , Petrolether umkristallisiert, getrocknet und als hellgelber Feststoff (2.22 g, 6.90 mmol, 69 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (s, 1 H, 1-H'), 7.62 (s, 2 H, 3'-H), 3.99 (s, 3 H, 6'-H), 3.92 (s, 6 H, 7'-H, 8'-H), 1.80 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 164.00 (C-4), 160.40 (C-6), 158.24 (C-1'), 152.81 (C-4'), 144.11 (C-5'), 126.79 (C-2'), 112.86 (C-3'), 112.71 (C-5), 104.50 (C-3), 61.29 (C-6'), 56.49 (C-7', C-8'), 27.69 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 153 – 155 °C.

IR: $\tilde{\nu} = 2945, 2838, 1714, 1565, 1505, 1457, 1428, 1396, 1266, 1249, 1185, 1117, 1016, 991, 794$ cm^{-1} .

5-(*N,N*-Dimethylaminbenzyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM4)^[397]

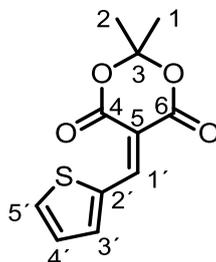
Aldehyd **A19** (1.49 g, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV5a das Produkt **MM4** durch Lösen in CH₂Cl₂, Waschen mit gesättigter NaHSO₄-Lösung (30 mL), NaHCO₃-Lösung (30 mL), H₂O (30 mL) und gesättigter NaCl-Lösung (30 mL) gereinigt. Durch Umkristallisation in CH₂Cl₂ wurde das Produkt **MM4** als gelber Feststoff (1.73 g, 6.30 mmol, 63 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1 H, 1-H'), 8.23 (d, ³J_{4'H,3'H} = 9.0 Hz, 2 H, 4'-H), 6.67 (d, ³J_{3'H,4'H} = 8.8 Hz, 2 H, 3'-H), 3.13 (s, 6 H, 6'-H), 1.75 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 165.32 (C-4), 161.55 (C-6), 158.13 (C-1'), 154.63 (C-5'), 139.05 (C-3'), 120.23 (C-2'), 111.33 (C-4'), 105.03 (C-5), 103.51 (C-3), 40.17 (C-6'), 27.40 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 176 – 178 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2990, 1693, 1610, 1501, 1398, 1370, 1288, 1168, 1127, 1027, 933, 818, 789 cm⁻¹.

2,2-Dimethyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (MM5)^[398]

Aldehyd **A9** (0.95 g, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV5a das Produkt **MM5** als hellgelber Feststoff (1.40 g, 5.87 mmol, 60 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

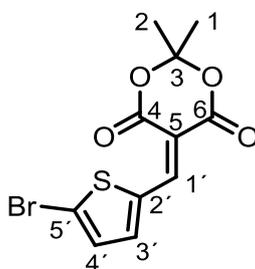
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1 H, 1-H'), 8.00 (d, ³J_{5'-H,4'-H} = 5.0 Hz, 1 H, 5'-H), 7.89 (dd, ³J_{3'-H,4'-H} = 4.0 Hz, ⁴J_{3'-H,5'-H} = 1.3 Hz, 1 H, 3'-H), 7.25 (dd, ³J_{4'-H,5'-H} = 5.1 Hz, ³J_{4'-H,3'-H} = 3.9 Hz, 1 H, 4'-H), 1.75 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.51 (C-4), 161.13 (C-6), 149.20 (C-1'), 145.00 (C-3'), 141.87 (C-4'), 136.51 (C-2'), 128.37 (C-5'), 107.14 (C-5), 104.71 (C-3), 27.63 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 191 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3091, 2979, 1739, 1713, 1558, 1415, 1396, 1385, 1270, 1187, 1072, 1026, 929 cm⁻¹.

5-(5-Bromthiophen-2-ylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM6)^[399]



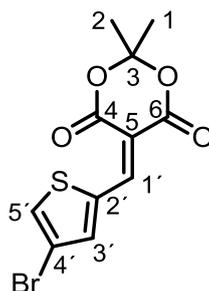
Aldehyd **A10** (1.91 g, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift AAV5a das Produkt **MM6** als brauner Feststoff (1.14 g, 3.60 mmol, 36 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1 H, 1-H'), 7.59 (d, ³J_{3'-H,4'-H} = 4.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.26 (d, ³J_{4'-H,3'-H} = 4.2 Hz, 1 H, 4'-H), 1.77 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.27 (C-4), 161.57 (C-6), 148.33 (C-1'), 144.98 (C-3'), 137.94 (C-2'), 132.13 (C-5'), 131.45 (C-4'), 106.98 (C-5), 105.03 (C-3), 27.73 (C-1, C-2) ppm.

Smp: 133 – 137 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 1737, 1705, 1581, 1497, 1413, 1380, 1317, 1282, 1249, 1204, 1188, 1065, 1025, 944, 925, 793 cm⁻¹.

5-(4-Bromthiophen-2-ylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM7)

Aldehyd **A11** (1.91 g, 10.0 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b nach 43 h vollständig umgesetzt, das Produkt **MM7** wurde mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und als hellbrauner Feststoff (2.35 g, 7.40 mmol, 74 %) erhalten.

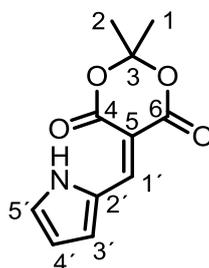
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1 H, 1-H'), 7.85 (d, $^4J_{5'\text{H},3'\text{H}} = 1.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $^4J_{3'\text{H},5'\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 3'-H), 1.77 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 162.97 (C-4), 160.99 (C-6), 147.57 (C-1'), 145.17 (C-5'), 138.31 (C-3'), 137.08 (C-2'), 111.99 (C-4'), 109.07 (C-5), 105.12 (C-3), 27.80 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 156 – 157 °C.

HR-MS: m/z berechnet $[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{O}+\text{H}^+]$: 258.9059, gefunden: 258.9055.

IR: $\tilde{\nu} = 3093, 1745, 1711, 1577, 1487, 1408, 1372, 1287, 1267, 1203, 1169, 1028, 953, 930, 838, 794$ cm^{-1} .

2,2-Dimethyl-5-(pyrrol-2-ylmethyl)-1,3-dioxan-4,6-dion (MMpre8)^[400]

Aldehyd **A20** (95.1 mg, 1.00 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b nach 43 h vollständig umgesetzt, das Produkt **MMpre8** wurde mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und als hellgelber Feststoff (185 mg, 0.84 mmol, 84 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1 H, 1-H'), 7.44 (dt, ³J_{5'H,4'H} = 2.2 Hz, ⁴J_{5'H,3'H} = 1.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.12 (dt, ³J_{3'H,4'H} = 4.0 Hz, ³J_{3'H,5'H} = 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 6.54 (dt, ³J_{4'H,3'H} = 4.0 Hz, ³J_{4'H,5'H} = 2.2 Hz, 1 H, 4'-H), 1.77 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

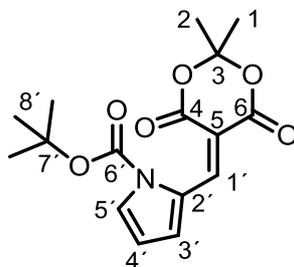
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 164.53 (C-4), 164.40 (C-6), 143.55 (C-1'), 132.13 (C-3'), 130.43 (C-5'), 128.97 (C-2'), 114.63 (C-4'), 104.47 (C-5), 100.53 (C-3), 27.41 (C-1, C-2).

Smp.: 175 – 177 °C.

HR-MS: m/z berechnet [C₁₁H₁₁NO₄+H⁺]: 222.0761, gefunden: 222.0759 ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3256, 2971, 1737, 1690, 1553, 1352, 1230, 1216, 1119, 1023, 755 cm⁻¹.

5-(*N*-Boc-pyrrol-2-ylmethyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM8)



MMpre8 (162 mg, 0.73 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (0.73 mL) unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt, anschließend wurden (Boc)₂O (0.88 mmol, 200 µL, 1.20 Äq.) und DMAP (0.11 mmol, 13.4 mg, 15 mol%) dazugegeben und bei RT für 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Kieselgel aufgetragen und säulenchromatographisch (100 % CH₂Cl₂) gereinigt. Das Produkt **MM8** wurde als hellgelber Feststoff (208 mg, 0.65 mmol, 89 %) erhalten. Die Durchführung der Schützung erfolgte analog zur beschriebenen Literatur.^[401]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.22 (s, 1 H, 1-H'), 8.27 (d, ³J_{5'H,4'H} = 3.7 Hz, 1 H, 5'-H), 7.71 (dd, ³J_{3'H,4'H} = 3.2 Hz, ⁴J_{3'H,5'H} = 1.6 Hz, 1 H, 3'-H), 6.44 (t, ³J_{4'H,3'H,5'H} = 3.6 Hz, 1 H, 4'-H), 1.76 (s, 6 H, 1-H, 2-H), 1.65 (s, 9 H, 8'-H) ppm.

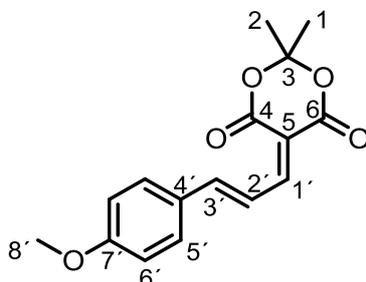
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 164.18 (C-4), 160.69 (C-6), 148.53 (C-6'), 144.52 (C-1'), 131.48 (C-3'), 130.34 (C-5'), 129.15 (C-2'), 113.26 (C-4'), 107.88 (C-5), 104.17 (C-3), 86.59 (C-7'), 28.08 (C-8'), 27.61 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 115 – 117 °C.

HR-MS: m/z berechnet [C₁₆H₁₉NO₆+H⁺]: 322.1285, gefunden: 322.1284.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3150, 2971, 2941, 1745, 1715, 1568, 1438, 1381, 1284, 1241, 1201, 1121, 1076, 1024, 844, 756 cm^{-1} .

2,2-Dimethyl-(E)-5-[3-(4-methoxyphenyl)-allyliden]-1,3-dioxan-4,6-dion (MM9)^[402]



Aldehyd **A13** (1.62 g, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV5a das Produkt **MM9** mit Eiswasser gewaschen, in CH_2Cl_2 und Petrolether umkristallisiert, getrocknet und als oranger Feststoff (2.08 g, 7.20 mmol, 72 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

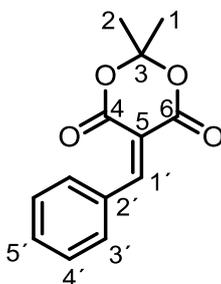
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.21 – 8.09 (m, 2 H, 1-H', 2'-H), 7.61 (d, $^3J_{5'\text{H},6'\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 5'-H), 7.36 (d, $^3J_{3'\text{H},2'\text{H}} = 14.2$ Hz, 1 H, 3'-H), 6.92 (d, $^3J_{6'\text{H},5'\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 6'-H), 3.85 (s, 3 H, 8'-H), 1.73 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 163.27 (C-4), 162.98 (C-6), 161.10 (C-7'), 158.64 (C-9'), 154.88 (C-3'), 131.52 (C-2'), 127.96 (C-4'), 122.61 (C-5'), 114.82 (C-6'), 109.62 (C-5), 104.59 (C-3), 55.62 (C-8'), 27.68 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 155 – 157 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 1711, 1557, 1374, 1325, 1257, 1207, 1182, 1156, 985, 923, 832 cm^{-1} .

5-Benzyliden-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (MM10)^[403]



Aldehyd **A6** (1.06 g, 10.0 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b nach 3 d vollständig umgesetzt, das Produkt **MM10** wurde mit Eiswasser gewaschen,

getrocknet und als hellgelber Feststoff (2.16 g, 9.30 mmol, 93 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

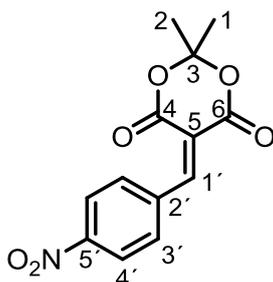
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (s, 1 H, 1-H'), 8.05 (d, ³J_{3'H,4'H} = 7.8 Hz, 2 H, 3'-H), 7.56 (t, ³J_{5'H,4'H} = 7.4 Hz, 1 H, 5'-H), 7.48 (t, ³J_{4'H,3'H,5'H} = 7.6 Hz, 2 H, 4'-H), 1.81 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 163.40 (C-4), 159.87 (C-6), 158.25 (C-1'), 133.82 (C-3'), 133.73 (C-5'), 131.83 (C-2'), 128.86 (C-4'), 114.96 (C-5), 104.71 (C-3), 27.76 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 130 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2860, 1773, 1733, 1604, 1455, 1384, 1306, 1263, 1199, 1114, 1064, 1021, 969, 912 cm⁻¹.

2,2-Dimethyl-5-(4-nitrobenzyliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (MM11)^[344]



Aldehyd **A21** (1.51 g, 10.0 mmol) wurde nach der allgemeinen Vorschrift AAV5b und das Produkt **MM11** mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und als farbloser Feststoff (2.44 g, 8.80 mmol, 88 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

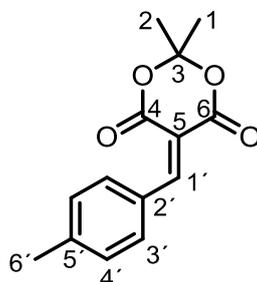
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1 H, 1-H'), 8.30 (d, ³J_{4'H,3'H} = 8.6 Hz, 2 H, 4'-H), 8.06 (d, ³J_{3'H,4'H} = 8.5 Hz, 2 H, 3'-H), 1.84 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 162.18 (C-4), 159.07 (C-6), 154.59 (C-1'), 149.68 (C-5'), 137.58 (C-2'), 133.19 (C-3'), 123.71 (C-4'), 118.68 (C-5), 105.42 (C-3), 27.99 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 113 – 114 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2990, 1755, 1723, 1628, 1601, 1525, 1385, 1348, 1306, 1289, 1195, 1117, 1042, 1002, 928, 852 cm^{-1} .

2,2-Dimethyl-5-(4-methylbenzyliden)-1,3-dioxan-4,6-dion (MM12)^[404]



Aldehyd **A22** (1.20 g, 10.0 mmol), **ME** waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV5a nach 3 d vollständig umgesetzt, das Produkt **MM12** wurde mit Eiswasser gewaschen, in CH_2Cl_2 und Petrolether umkristallisiert, getrocknet und als weißer Feststoff (1.08 g, 4.40 mmol, 44 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

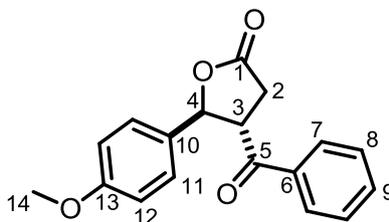
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (s, 1 H, 1-H'), 8.00 (d, $^3J_{4'\text{H},3'\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 4'-H), 7.28 (d, $^3J_{3'\text{H},4'\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 3'-H), 2.43 (s, 3 H, 6'-H), 1.79 (s, 6 H, 1-H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 163.69 (C-4), 160.13 (C-6), 158.37 (C-1'), 145.59 (C-5'), 134.34 (C-3'), 129.68 (C-4'), 129.23 (C-2'), 113.49 (C-5), 104.50 (C-3), 27.68 (C-6'), 22.09 (C-1, C-2) ppm.

Smp.: 122 – 124 °C.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 1764, 1727, 1601, 1508, 1379, 1317, 1285, 1193, 1176, 1024, 1008, 964, 933, 853, 818 cm^{-1} .

β -Benzoyl- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LD1)^[189]



Akzeptor **MM1** (65.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD1** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als weißer Harz (56.3 mg, 190 μmol , 76 %) erhalten.

erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

Akzeptor **MM1** (26.2 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD1** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt und als weißer Harz (16.89 mg, 57.0 μmol, 57 %, e.r. 86:14) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, ³J_{7H,8H} = 8.2 Hz, ⁴J_{7H,9H} = 1.4 Hz, 2 H, 7-H), 7.58 (td, ³J_{9H,8H} = 7.4 Hz, ⁴J_{9H,7H} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.43 (dd, ³J_{8H,7H} = 7.9 Hz, ³J_{8H,9H} = 7.2 Hz, 2 H, 8-H), 7.25 (d, ³J_{11H,12H} = 8.7 Hz, 2 H, 11-H), 6.88 (d, ³J_{12H,11H} = 8.8 Hz, 2 H, 12-H), 5.72 (d, ³J_{4H,3H} = 7.5 Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (td, ³J_{3H,2H} = 9.3 Hz, ³J_{3H,4H} = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 3.79 (s, 3 H, 14-H), 3.06 (dd, ²J_{2Ha,2Hb} = 17.6 Hz, ³J_{2Ha,3H} = 9.5 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.00 (dd, ²J_{2Hb,2Ha} = 17.6 Hz, ³J_{2Hb,3H} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.75 (C-5), 174.30 (C-1), 160.19 (C-13), 135.49 (C-6), 134.30 (C-9), 130.17 (C-10), 129.07 (C-7), 128.74 (C-8), 127.32 (C-11), 114.44 (C-12), 82.64 (C-4), 55.48 (C-14), 51.19 (C-3), 33.83 (C-2) ppm.

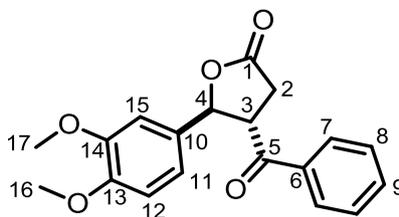
HR-MS: m/z berechnet [C₁₈H₁₆O₄+Na⁺]: 319.0941, gefunden: 319.0944.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2980, 1778, 1679, 1612, 1596, 1515, 1449, 1303, 1249, 1211, 1175, 1147, 990, 880, 831, 811 cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 231 nm]; R_t (major) = 24.9 min, R_t (minor) = 22.4 min (e.r. 86:14).

[α]_D²⁰ = -71 (c 0.09, CHCl₃)

β-Benzoyl-γ-(3,4-dimethoxyphenyl)-γ-butyrolacton (LD2)



Akzeptor **MM2** (73.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD2** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als gelbes Harz (57.6 mg, 180 μmol, 71 %) erhalten.

Akzeptor **MM2** (29.3 mg, 0.1 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 wurde das Produkt **LD2** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als gelbes Harz (16.6 mg, 51.0 μmol , 51 %, e.r. 89:11) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.3$ Hz, $^4J_{7\text{H},9\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 7-H), 7.58 (t, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 9-H), 7.42 (t, $^3J_{8\text{H},7\text{H},9\text{H}} = 8.0$ Hz, 2 H, 8-H), 6.84 (dd, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{11\text{H},15\text{H}} = 1.8$ Hz, 1 H, 11-H), 6.82 – 6.79 (m, 2 H, 12-H, 15-H), 5.70 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 16-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.07 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.99 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.5$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.81 (C-5), 174.29 (C-1), 149.56 (C-13), 149.45 (C-14), 135.55 (C-6), 134.33 (C-9), 130.57 (C-10), 129.05 (C-7), 128.74 (C-8), 118.28 (C-11), 111.32 (C-12), 108.70 (C-15), 82.78 (C-4), 56.07 (C-17), 56.06 (C-16), 51.27 (C-3), 33.94 (C-2) ppm.

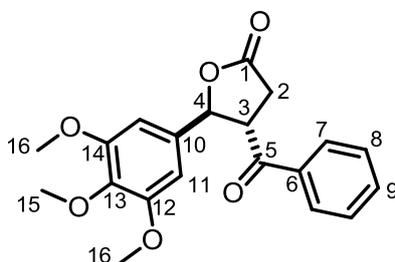
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5 + \text{H}^+$]: 327.1227, gefunden: 327.1228.

IR: $\tilde{\nu} = 2936, 1776, 1680, 1595, 1517, 1449, 1420, 1366, 1259, 1237, 1216, 1140, 1023, 907, 808$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (70:30), 240 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 30.2$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 27.3$ min (e.r. 89:11).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -68$ (c 0.33, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (**LD3**)



Akzeptor **MM3** (80.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 7.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD3** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als oranges Harz (43.7 mg, 123 μmol , 49 %) erhalten.

Akzeptor **MM3** (29.3 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD3** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als oranges Harz (17.5 mg, 49.0 μ mol, 49 %, e.r. 88:12) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 7-H), 7.59 (dd, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 8.7$ Hz, $^4J_{9\text{H},7\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 9-H), 7.44 (dd, $^3J_{8\text{H},9\text{H}} = 8.4$, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 8-H), 6.46 (s, 2 H, 11-H), 5.70 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.6$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 3-H), 3.81 (s, 3 H, 15-H), 3.75 (s, 6 H, 16-H), 3.07 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 10.1$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.00 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CHCl_3) δ 196.79 (C-5), 174.17 (C-1), 153.73 (C-13), 138.27 (C-12, C-14), 135.59 (C-6), 134.44 (C-9), 133.87 (C-10), 129.08 (C-7), 128.79 (C-8), 102.39 (C-11), 82.71 (C-4), 60.96 (C-15), 56.27 (C-16), 51.43 (C-3), 33.94 (C-2) ppm.

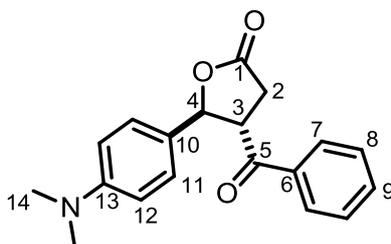
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6 + \text{H}^+$]: 357.1333, gefunden: 357.1331.

IR: $\tilde{\nu} = 2996, 2923, 1771, 1678, 1593, 1506, 1446, 1427, 1372, 1329, 1247, 1175, 1117, 999, 977, 912, 845$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (50:50), 244 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 18.1$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 46.5$ min (e.r. 88:12).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -77$ (c 0.11, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -(4-*N,N*-dimethylphenyl)- γ -butyrolacton (**LD4**)^[189]



Akzeptor **MM4** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD4** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als rotes Harz (54.7 mg, 180 μ mol, 71 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

Akzeptor **MM4** (27.5 mg, 0.11 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt und als rotes Harz (23.5 mg, 76.0 μmol, 76 %, e.r. 69:31) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, ³J_{7H,8H} = 7.8 Hz, 2 H, 7-H), 7.57 (t, ³J_{9H,8H} = 7.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.43 (t, ³J_{8H,7H,9H} = 7.7 Hz, 2 H, 8-H), 7.19 (d, ³J_{11H,12H} = 8.6 Hz, 2 H, 11-H), 6.68 (d, ³J_{12H,11H} = 8.7 Hz, 2 H, 12-H), 5.67 (d, ³J_{4H,3H} = 7.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.32 (td, ³J_{3H,2H} = 9.1 Hz, ³J_{3H,4H} = 7.3 Hz, 1 H, 3-H), 3.08 (dd, ²J_{2Ha,2Hb} = 17.6 Hz, ³J_{2Ha,3H} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.99 (dd, ²J_{2Hb,2Ha} = 17.6 Hz, ³J_{2Hb,3H} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H_b), 2.95 (s, 6 H, 14-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 197.02 (C-5), 174.65 (C-1), 151.08 (C-13), 135.59 (C-6), 134.16 (C-9), 129.03 (C-7), 128.80 (C-8), 127.21 (C-11), 125.20 (C-10), 112.48 (C-12), 83.36 (C-4), 50.97 (C-3), 40.54 (C-14), 33.82 (C-2) ppm.

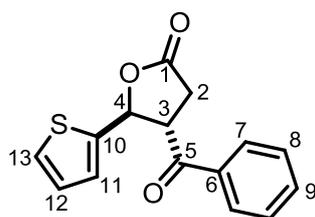
HR-MS: m/z berechnet [C₁₉H₁₉NO₃+H⁺]: 310.1438, gefunden: 310.1439.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2936, 1772, 1753, 1681, 1614, 1531, 1448, 1365, 1300, 1216, 1189, 1145, 1042, 1007, 972, 935, 879, 807, 781 cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [n-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 254 nm]; R_t (major) = 27.4 min, R_t (minor) = 22.7 min (e.r. 68:31).

[α]_D²⁰ = -40 (c 0.11, CHCl₃)

β-Benzoyl-γ-(thiophen-2-yl)-γ-butyrolacton (**LD5**)



Akzeptor **MM5** (59.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD5** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelber Feststoff (57.6 mg, 210 μmol, 85 %) erhalten.

Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD5** umgesetzt, säulenchromatographisch

über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelber Feststoff (17.4 mg, 64.0 μmol , 64 %, e.r. 68:32) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{7\text{H},9\text{H}} = 1.3$ Hz, 2 H, 7-H), 7.62 (t, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.47 (t, $^3J_{8\text{H},7\text{H},9\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 8-H), 7.35 (dd, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 5.1$ Hz, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 13-H), 7.06 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 11-H), 6.97 (dd, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 12-H), 6.02 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 6.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.43 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.04 (dddd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 2 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.15 (C-5), 173.53 (C-1), 140.66 (C-10), 135.19 (C-6), 134.46 (C-9), 129.17 (C-7), 128.75 (C-8), 127.27 (C-13), 126.71 (C-12), 126.67 (C-11), 78.69 (C-4), 51.04 (C-3), 33.39 (C-2) ppm.

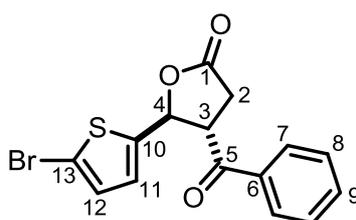
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}+\text{K}^+$]: 311.0139, gefunden: 311.0140.

IR: $\tilde{\nu} = 2927, 1784, 1723, 1681, 1596, 1449, 1274, 1214, 1184, 1137, 1074, 985, 855, 705$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Lux-Amylose-1 bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (80:20), 243 nm]; R_t (major) = 32.1 min, R_t (minor) = 37.3 min (e.r. 88:12).

$[\alpha]_D^{20} = -35$ (c 0.10, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -(5-bromthiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD6)



Akzeptor **MM6** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD6** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbes Öl (65.9 mg, 188 μmol , 75 %) erhalten.

Akzeptor **MM6** (31.7 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD6** umgesetzt, säulenchromatographisch

über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt und als gelber Feststoff (7.0 mg, 20.0 μmol, 20 %, e.r. 64:36) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (dd, ³J_{7H,8H} = 8.4 Hz, ⁴J_{7H,9H} = 1.3 Hz, 2 H, 7-H), 7.63 (td, ³J_{9H,8H} = 7.5 Hz, ⁴J_{9H,7H} = 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.49 (t, ³J_{8H,7H,9H} = 7.9 Hz, 2 H, 8-H), 6.91 (d, ³J_{12H,11H} = 3.8 Hz, 1 H, 12-H), 6.81 (d, ³J_{11H,12H} = 3.8 Hz, 1 H, 11-H), 5.94 (d, ³J_{4H,3H} = 7.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.37 (td, ³J_{3H,2H} = 9.1 Hz, ³J_{3H,4H} = 7.2 Hz, 1 H, 3-H), 3.05 (dd, ²J_{2Ha,2Hb} = 17.6 Hz, ³J_{2Ha,3H} = 9.2 Hz, 1 H, 2-H_a), 2.97 (dd, ²J_{2Hb,2Ha} = 17.7 Hz, ³J_{2Hb,3H} = 9.2 Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 195.84 (C-5), 173.07 (C-1), 142.05 (C-10), 135.04 (C-6), 134.59 (C-9), 129.99 (C-12), 129.23 (C-7), 128.70 (C-8), 126.89 (C-11), 113.74 (C-13), 78.30 (C-4), 50.74 (C-3), 33.43 (C-2) ppm.

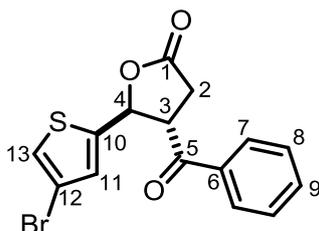
HR-MS: m/z berechnet [C₁₅H₁₁BrO₃S+NH₄⁺]: 367.9951, gefunden: 367.9953.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2930, 1772, 1677, 1597, 1443, 1365, 1321, 1250, 1226, 1194, 1140, 1054, 1013, 1000, 963, 904, 876, 831, 795 cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [n-Heptan/*i*-PrOH (85:15), 247 nm]; R_t(major) = 48.4 min, R_t(minor) = 40.5 min (e.r. 64:36).

[α]_D²⁰ = -3 (c 0.08, CHCl₃)

β-Benzoyl-γ-(4-bromthiophen-2-yl)-γ-butyrolacton (LD7)



Akzeptor **MM7** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) waren nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 6 h vollständig umgesetzt, das vorher auf Celite® adsorbierte Produkt **LD7** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (63.9 mg, 182 μmol, 73 %) erhalten.

Akzeptor **MM7** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD7** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (9.8 mg, 28.0 μmol, 28 %, e.r. 75:25) erhalten.

Akzeptor **MM6** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 mit β -Isocupreidin (**C13**) (6.2 mg, 20 mol%) durchgeführt, das Produkt **LD7** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (14.5 mg, 41.3 μ mol, 41 %, e.r. 67:34) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{7\text{H},9\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 7-H), 7.64 (t, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.51 (t, $^3J_{8\text{H},7\text{H},9\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 8-H), 7.24 (d, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 13-H), 6.98 (d, $^4J_{11\text{H},13\text{H}} = 1.5$ Hz, 1 H, 11-H), 6.01 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.35 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.07 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.7$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.7$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.75 (C-5), 172.96 (C-1), 142.08 (C-10), 135.02 (C-6), 134.68 (C-9), 129.29 (C-7), 128.78 (C-13), 128.76 (C-8), 123.61 (C-11), 110.08 (C-12), 77.75 (C-4), 50.93 (C-3), 33.42 (C-2) ppm.

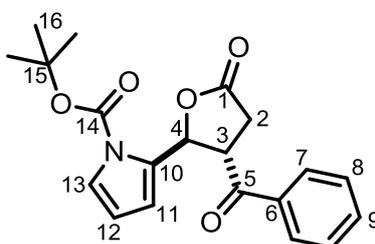
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{S}+\text{NH}_4^+$]: 367.9951, gefunden: 367.9952.

IR: $\tilde{\nu} = 2890, 1779, 1677, 1595, 1448, 1260, 1218, 1192, 1145, 1001, 906, 876, 816, 731$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (80:20), 243 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 39.5$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 35.5$ min (e.r. 75:25).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20$ (c 0.04, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -(*N*-boc-pyrrol-2-yl)- γ -butyrolacton (**LD8**)



Akzeptor **MM8** (32.0 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD8** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelber Feststoff (33.1 mg, 93.0 μ mol, 93 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 7-H), 7.59 (t, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.46 (t, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.24 (dd, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 3.5$ Hz,

$^4J_{13H,11H} = 1.6$ Hz, 1 H, 13-H), 6.35 (d, $^3J_{4H,3H/11H,12H} = 4.3$ Hz, 2 H, 4-H, 11-H), 6.15 (t, $^3J_{12H,11H,13H} = 3.5$ Hz, 1 H, 12-H), 4.42 (dt, $^3J_{3H,2H} = 10.5$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 5.3$ Hz, 1 H, 3-H), 3.02 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb} = 17.8$ Hz, $^3J_{2Ha,3H} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.79 (dd, $^2J_{2Hb,2Ha} = 17.8$ Hz, $^3J_{2Hb,3H} = 5.8$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.46 (s, 9 H, 16-H) ppm.

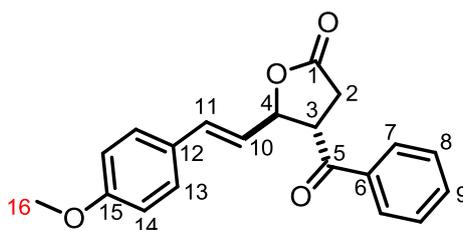
^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 197.51 (C-5), 174.87 (C-1), 148.84 (C-14), 135.38 (C-6), 133.93 (C-9), 131.72 (C-10), 128.96 (C-7), 128.71 (C-8), 123.09 (C-11), 113.11 (C-13), 110.63 (C-12), 84.92 (C-15), 77.00 (C-4), 47.59 (C-3), 32.71 (C-2), 27.92 (C-16) ppm.

Smp.: 135 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{20}H_{21}NO_5+H^+$]: 356.1492, gefunden: 356.1493.

IR: $\tilde{\nu} = 3167, 2971, 2927, 1764, 1737, 1686, 1370, 1342, 1313, 1218, 1181, 1125, 1004, 975, 736$ cm^{-1} .

β -Benzoyl- γ -[(*E*)-4-methoxystyryl]- γ -butyrolacton (LD9)



Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD9** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als oranges Öl (43.3 mg, 130 μ mol, 54 %) erhalten.

Akzeptor **MM9** (28.8 mg, 0.11 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD9** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und in als oranges Öl (17.4 mg, 54.0 μ mol, 54 %, e.r. 54:46) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (dd, $^3J_{7H,8H} = 8.3$ Hz, $^4J_{7H,9H} = 1.3$ Hz, 2 H, 7-H), 7.62 (td, $^3J_{9H,8H} = 7.4$ Hz, $^4J_{9H,7H} = 1.2$ Hz, 1 H, 9-H), 7.50 (t, $^3J_{8H,7H,9H} = 7.8$ Hz, 2 H, 8-H), 7.30 (d, $^3J_{13H,14H} = 8.7$ Hz, 2 H, 13-H), 6.85 (d, $^3J_{14H,13H} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.63 (d, $^3J_{11H,10H} = 15.8$ Hz, 1 H, 11-H), 6.10 (dd, $^3J_{10H,11H} = 15.8$ Hz, $^3J_{10H,4H} = 7.2$ Hz, 1 H, 10-H), 5.35 (td, $^3J_{4H,3H,10H} = 7.0$, $^4J_{4H,11H} = 1.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.20 (td, $^3J_{3H,2H} = 8.8$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 6.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.81 (s, 3 H, 16-H), 3.02 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb} = 17.6$ Hz, $^3J_{2Ha,3H} = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.93 (dd, $^2J_{2Hb,2Ha} = 17.6$ Hz, $^3J_{2Hb,3H} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.55 (C-5), 174.38 (C-1), 160.14 (C-15), 135.43 (C-6), 134.38 (C-9), 134.01 (C-11), 129.18 (C-7), 128.82 (C-8), 128.26 (C-13), 128.12 (C-12), 122.58 (C-10), 114.27 (C-14), 82.28 (C-4), 55.46 (C-16), 48.81 (C-3), 32.88 (C-2) ppm.

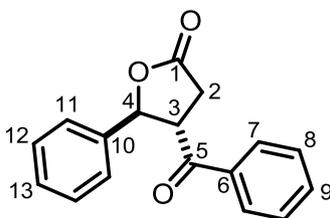
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{H}^+$]: 323.1278, gefunden: 323.1277.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2933, 1778, 1682, 1606, 1512, 1449, 1250, 1207, 1175, 1155, 1030, 966, 908, 818, 729 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 265 nm]; R_t (major) = 26.7 min, R_t (minor) = 23.6 min (e.r. 54:46).

$[\alpha]_D^{20} = +13$ (c 0.06, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -phenyl- γ -butyrolacton (LD10)^[173]



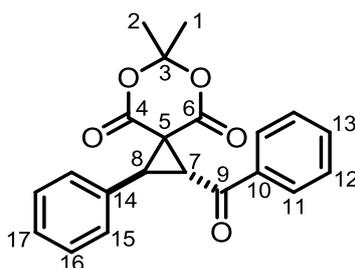
Akzeptor **MM10** (58.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 6 d vollständig umgesetzt, das Produkt **LD10** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als weißes Harz (23.8 mg, 90.0 μmol , 36 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 6.9$ Hz, 2 H, 7-H), 7.59 (t, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 9-H), 7.46 – 7.41 (m, 2 H, 8-H), 7.37 – 7.29 (m, 5 H, 11-H, 12-H, 13-H), 5.81 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.28 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.07 – 2.98 (m, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.69 (C-5), 174.18 (C-1), 138.46 (C-10), 135.50 (C-6), 134.33 (C-9), 129.10 (C-7), 129.09 (C-8), 129.06 (C-13), 128.76 (C-12), 125.68 (C-11), 82.48 (C-4), 51.18 (C-3), 33.71 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{NH}_4^+$]: 284.1281, gefunden: 284.1280.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2918, 1780, 1679, 1596, 1449, 1262, 1219, 1189, 1147, 1000, 757, 696 cm^{-1} .

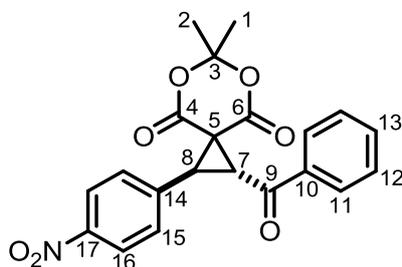
1-Benzoyl-6,6-dimethyl-2-phenyl-5,7-dioxaspiro[2.5]octan-4,8-dion (CP1)^[192, 346]

Akzeptor **MM10** (58.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 4.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **CP1** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als weiße Nadeln (62.7 mg, 180 μ mol, 71 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen den in der Literatur beschriebenen Daten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (dd, ³J_{11H,12H} = 8.2 Hz, ⁴J_{11H,13H} = 1.4 Hz, 2 H, 11-H), 7.61 (t, ³J_{13H,12H} = 7.5 Hz, 1 H, 13-H), 7.50 (t, ³J_{12H,11H,13H} = 7.7 Hz, 2 H, 12-H), 7.45 – 7.35 (m, 5 H, 15-H, 16-H, 17-H), 4.44 (d, ³J_{8H,7H} = 9.6 Hz, 1 H, 8-H), 4.11 (d, ³J_{7H,8H} = 9.6 Hz, 1 H, 7-H), 1.74 (s, 3 H, 2-H), 1.71 (s, 3 H, 1-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 190.43 (C-9), 164.70 (C-4), 162.65 (C-6), 136.03 (C-10), 134.12 (C-13), 130.25 (C-14), 129.61 (C-17), 129.32 (C-16), 129.13 (C-11), 128.84 (C-12), 128.50 (C-15), 105.65 (C-3), 45.95 (C-8), 39.99 (C-7), 39.57 (C-5), 28.16 (C-2), 27.74 (C-1) ppm.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3014, 1742, 1693, 1449, 1395, 1299, 1219, 988, 910, 741, 710, 699, 664 cm⁻¹.

1-Benzoyl-6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,7-dioxaspiro[2.5]octan-4,8-dion (CP2)^[405]

Akzeptor **MM11** (69.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 4.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **CP2** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt

und als farbloser Feststoff (58.0 mg, 60.0 μmol , 60 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

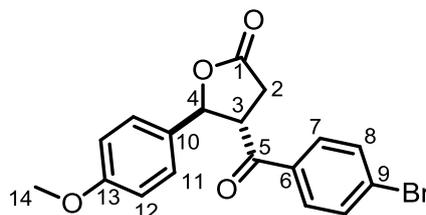
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 8.27 (d, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 16-H), 7.99 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.0$ Hz, 2 H, 11-H), 7.64 (t, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 13-H), 7.60 (d, $^3J_{15\text{H},16\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 15-H), 7.52 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H},13\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 12-H), 4.40 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 9.5$ Hz, 1 H, 8-H), 4.18 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 9.5$ Hz, 1 H, 7-H), 1.79 (s, 3 H, 2-H), 1.72 (s, 3 H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 189.51 (C-9), 164.10 (C-4), 162.67 (C-6), 148.32 (C-17), 137.79 (C-14), 135.66 (C-10), 134.50 (C-13), 130.63 (C-11), 129.28 (C-12), 128.52 (C-15), 123.97 (C-16), 106.03 (C-3), 43.49 (C-8), 40.87 (C-7), 38.84 (C-5), 28.33 (C-2), 27.76 (C-1) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_7 + \text{Na}^+$]: 418.0897, gefunden: 418.0900.

IR: $\tilde{\nu} = 2880, 1737, 1689, 1599, 1518, 1450, 1344, 1302, 1218, 1057, 991, 916, 839, 795$ cm^{-1} .

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LD11)



Akzeptor **MM1** (65.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD11** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (28.1 mg, 75.0 μmol , 67 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 7.56 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.23 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.89 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 12-H), 5.65 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.22 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.81 (s, 3 H, 14-H), 3.08 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.6$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

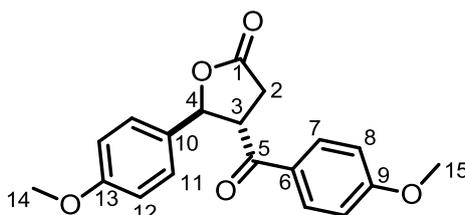
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.81 (C-5), 174.08 (C-1), 160.32 (C-13), 134.23 (C-6), 132.43 (C-8), 130.18 (C-7), 129.94 (C-10), 129.81 (C-9), 127.34 (C-11), 114.53 (C-12), 82.66 (C-4), 55.51 (C-14), 51.32 (C-3), 33.70 (C-2) ppm.

Smp.: 162 – 164 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{19}H_{18}O_5+H^+$]: 327.1227, gefunden: 327.1228.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2978, 1777, 1758, 1676, 1611, 1585, 1513, 1427, 1398, 1379, 1291, 1248, 1223, 1199, 1174, 1146, 1030, 1003, 849, 836, 808 cm^{-1} .

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LD12)



Akzeptor **MM1** (76.4 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD12** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als gelbes Harz (46.8 mg, 140 μ mol, 57 %) erhalten.

Akzeptor **MM1** (30.6 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD12** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als gelbes Harz (16.6 mg, 51.0 μ mol, 51 %, e.r. 95:5) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 (d, $^3J_{7H,8H}$ = 8.9 Hz, 2 H, 7-H), 7.24 (d, $^3J_{11H,12H}$ = 8.4 Hz, 2 H, 11-H), 6.90 – 6.86 (m, 4 H, 8-H, 12-H), 5.69 (d, $^3J_{4H,3H}$ = 7.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (td, $^3J_{3H,2H}$ = 9.3 Hz, $^3J_{3H,4H}$ = 7.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 3.79 (s, 3 H, 14-H), 3.07 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb}$ = 17.6 Hz, $^3J_{2Ha,3H}$ = 9.7 Hz, 1 H, 2- H_a), 2.96 (dd, $^2J_{2Hb,2Ha}$ = 17.6 Hz, $^3J_{2Hb,3H}$ = 9.0 Hz, 1 H, 2- H_b) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 195.03 (C-5), 174.56 (C-1), 164.48 (C-9), 160.14 (C-13), 131.17 (C-7), 130.31 (C-10), 128.55 (C-6), 127.32 (C-11), 114.41 (C-8), 114.25 (C-12), 82.91 (C-4), 55.73 (C-15), 55.48 (C-14), 50.89 (C-3), 34.00 (C-2) ppm.

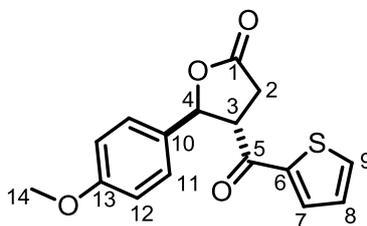
HR-MS: m/z berechnet [$C_{19}H_{18}O_5+Na^+$]: 349.1046, gefunden: 349.1049.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2937, 1778, 1668, 1597, 1513, 1461, 1421, 1361, 1307, 1249, 1223, 1169, 1025, 881, 816 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 278 nm]; R_t (major) = 29.8 min, R_t (minor) = 39.6 min (e.r. 95:5).

$[\alpha]_D^{20} = -110$ (c 0.08, CHCl_3)

γ -(4-Methoxyphenyl)- β -(thiophen-2-carbonyl)- γ -butyrolacton (LD13)^[192]



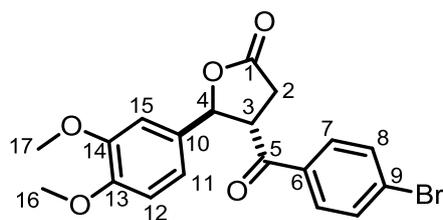
Akzeptor **MM1** (76.4 mg, 0.25 mmol), Donor **B10** (66.6 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD13** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbes Harz (41.1 mg, 140 μmol , 60 %) erhalten. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen Daten überein.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (dd, $^3J_{9\text{H},8\text{H}} = 4.9$ Hz, $^4J_{9\text{H},7\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H, 9-H), 7.39 (dd, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 3.9$ Hz, $^4J_{7\text{H},9\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H, 7-H), 7.24 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.06 (dd, $^3J_{8\text{H},9\text{H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 3.9$ Hz, 1 H, 8-H), 6.88 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 12-H), 5.64 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.12 (ddd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_a} = 9.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_b} = 8.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.16 (dd, $^2J_{2\text{H}_a,2\text{H}_b} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{H}_a,3\text{H}} = 9.9$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{2\text{H}_b,2\text{H}_a} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{H}_b,3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 188.99 (C-5), 174.04 (C-1), 160.05 (C-13), 142.80 (C-6), 135.71 (C-9), 133.18 (C-7), 129.76 (C-10), 128.48 (C-8), 127.17 (C-11), 114.23 (C-12), 82.66 (C-4), 55.28 (C-14), 52.56 (C-3), 33.68 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+$]: 303.0686, gefunden: 303.0683.

IR: $\tilde{\nu} = 2928, 1781, 1724, 1657, 1612, 1516, 1413, 1250, 1176, 1141, 1073, 1032, 828, 728$ cm^{-1} .

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(3,4-dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LD14)

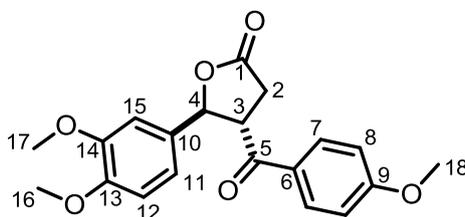
Akzeptor **MM2** (73.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 7 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD14** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Öl (63.9 mg, 160 μ mol, 63 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 7-H), 7.55 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 8-H), 6.80 (m, 3 H, 11-H, 12-H, 15-H), 5.64 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (ddd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_a} = 9.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{H}_b} = 9.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 16-H), 3.82 (s, 3 H, 17-H), 3.07 (dd, $^2J_{2\text{H}_a,2\text{H}_b} = 17.4$ Hz, $^3J_{2\text{H}_a,3\text{H}} = 9.9$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.97 (dd, $^2J_{2\text{H}_b,2\text{H}_a} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{H}_b,3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.85 (C-5), 174.07 (C-1), 149.69 (C-13), 149.54 (C-14), 134.25 (C-6), 132.38 (C-8), 130.29 (C-10), 130.15 (C-7), 129.79 (C-9), 118.39 (C-11), 111.30 (C-12), 108.64 (C-15), 82.76 (C-4), 56.11 (C-16), 56.08 (C-17), 51.32 (C-3), 33.80 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrO}_5 + \text{H}^+$]: 405.0332, gefunden: 405.0336.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 1776, 1679, 1584, 1517, 1464, 1420, 1398, 1366, 1262, 1238, 1215, 1163, 1141, 1070, 1023, 1007, 905, 839, 803$ cm^{-1} .

 β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(3,4-dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LD15)

Akzeptor **MM2** (73.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD15** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als farbloser Feststoff (64.4 mg, 180 μ mol, 72 %) erhalten.

Akzeptor **MM2** (29.3 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD15** säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als farbloser Feststoff (22.8 mg, 64.0 μ mol, 64 %, e.r. 96:4) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 7-H), 6.87 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 8-H), 6.84 – 6.78 (m, 3 H, 11-H, 12-H, 15-H), 5.67 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.24 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{Ha}} = 9.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},2\text{Hb}} = 9.5$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 18-H), 3.84 (s, 3 H, 16-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.08 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 10.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.95 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.07 (C-5), 174.46 (C-1), 164.51 (C-9), 149.58 (C-13), 149.51 (C-14), 131.15 (C-7), 130.79 (C-6), 128.66 (C-10), 118.32 (C-11), 114.23 (C-8), 111.43 (C-12), 108.85 (C-15), 83.01 (C-4), 56.10 (C-18), 56.09 (C-16), 55.70 (C-17), 50.94 (C-3), 34.06 (C-2) ppm.

Smp.: 95 – 97 °C.

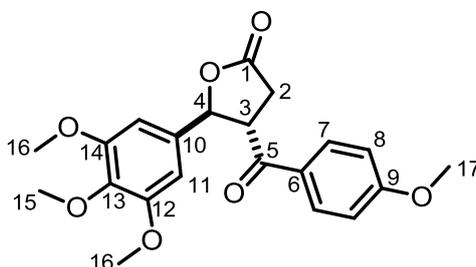
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_6 + \text{Na}^+$]: 379.1152, gefunden: 379.1154.

IR: $\tilde{\nu} = 2935, 2834, 1778, 1669, 1597, 1575, 1516, 1463, 1421, 1257, 1219, 1169, 1141, 1023, 903, 842, 810$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 280 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 41.4$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 33.2$ min (e.r. 96:4).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -106$ (c 0.10, CHCl_3)

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (**LD16**)



Akzeptor **MM3** (80.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 24 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD16** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als weißes Harz (51.2 mg, 133 μ mol, 53 %) erhalten.

Akzeptor **MM3** (32.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD16** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als weißes Harz (15.5 mg, 40.0 μ mol, 40 %, e.r. 95:5) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 7-H), 6.88 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 8-H), 6.46 (s, 2 H, 11-H), 5.66 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.21 (dt, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.84 (s, 3 H, 17-H), 3.80 (s, 3 H, 15-H), 3.74 (s, 6 H, 16-H), 3.06 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.95 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.03 (C-5), 174.43 (C-1), 164.55 (C-9), 153.66 (C-12, C-14), 138.16 (C-13), 133.96 (C-6), 131.19 (C-7), 128.60 (C-10), 114.20 (C-8), 102.39 (C-11), 82.93 (C-4), 60.92 (C-15), 56.23 (C-16), 55.72 (C-17), 51.05 (C-3), 34.07 (C-2) ppm.

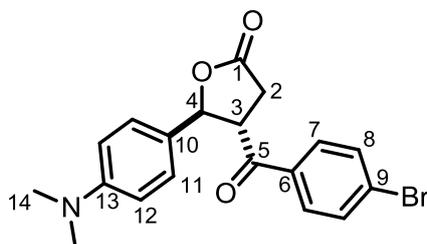
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7 + \text{H}^+$]: 387.1438, gefunden: 387.1438.

IR: $\tilde{\nu} = 2938, 2843, 1780, 1669, 1595, 1509, 1462, 1421, 1330, 1240, 1219, 1171, 1123, 1002, 982, 908, 841, 728$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 281 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 18.4$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 36.1$ min (e.r. 95:5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69$ (c 0.18, CHCl_3)

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)- γ -butyrolacton (LD17**)**



Akzeptor **MM4** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD17** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als oranger Feststoff (72.6 mg, 190 μ mol, 75 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 7.55 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.16 (d, $^3J_{11\text{H}12\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.67 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H,

12-H), 5.57 (d, $^3J_{4H,3H} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.26 (td, $^3J_{3H,2H} = 9.1$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 7.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.11 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb} = 17.6$ Hz, $^3J_{2Ha,3H} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.96 (s, 6 H, 14-H), 2.95 (m_c, 1 H, 2-H_b) ppm.

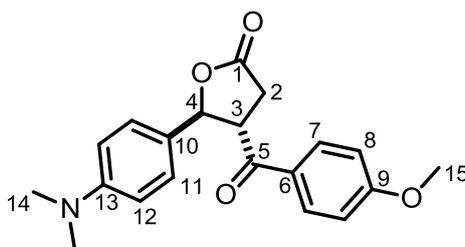
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.07 (C-5), 174.47 (C-1), 151.15 (C-13), 134.32 (C-6), 132.34 (C-8), 130.24 (C-7), 129.60 (C-10), 127.24 (C-11), 124.82 (C-9), 112.45 (C-12), 83.43 (C-4), 51.11 (C-3), 40.51 (C-14), 33.61 (C-2) ppm.

Smp.: 98 – 99 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrNO}_3 + \text{H}^+$]: 388.0543, gefunden: 388.0544.

IR: $\tilde{\nu} = 2980, 1752, 1677, 1616, 1585, 1529, 1356, 1310, 1257, 1216, 1190, 1151, 1071, 1006, 971, 885, 804$ cm^{-1} .

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)- γ -butyrolacton (LD18)



Akzeptor **MM4** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD18** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als oranges Harz (72.7 mg, 210 μmol , 86 %) erhalten.

Akzeptor **MM4** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD18** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 60:40) gereinigt und als oranges Harz (13.6 mg, 40.0 μmol , 40 %, e.r. 95:5) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $^3J_{7H,8H} = 8.7$ Hz, 2 H, 7-H), 7.18 (d, $^3J_{11H,12H} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 6.88 (d, $^3J_{8H,7H} = 8.7$ Hz, 2 H, 8-H), 6.68 (d, $^3J_{12H,11H} = 8.6$ Hz, 2 H, 12-H), 5.63 (d, $^3J_{4H,3H} = 7.4$ Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (q, $^3J_{3H,2H,4H} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 3.09 (dd, $^2J_{2Ha,2Hb} = 17.6$ Hz, $^3J_{2Ha,3H} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.95 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.95 (s, 6 H, 14-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 195.34 (C-5), 174.84 (C-1), 164.39 (C-9), 151.08 (C-13), 131.20 (C-7), 128.72 (C-6), 127.20 (C-11), 125.45 (C-10), 114.21 (C-12), 112.51 (C-8), 83.60 (C-4), 55.70 (C-15), 50.65 (C-3), 40.53 (C-14), 33.91 (C-2) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 6.85 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 6.78 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 6.42 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 12-H), 5.85 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.66 (q, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.83 (s, 3 H, 15-H), 3.09 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.3$, 1 H, 2-H_a), 2.95 (m_c, 1 H, 2-H_b), 2.83 (s, 6 H, 14-H) ppm.

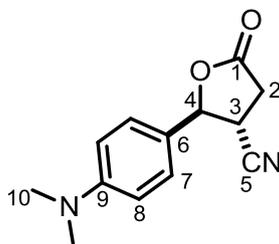
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}^+$]: 340.1543, gefunden: 340.1545.

IR: $\tilde{\nu} = 2927, 1779, 1726, 1671, 1598, 1575, 1526, 1422, 1355, 1257, 1217, 1169, 1012, 841, 812$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (70:30), 265 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 38.7$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 30.7$ min (e.r. 86:14).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -64$ (c 0.28, CHCl_3)

γ -(4-*N,N*-Dimethylaminophenyl)- β -nitriolo- γ -butyrolacton (LD19)



Akzeptor **MM4** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B11** (32.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD19** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als oranger Feststoff (47.8 mg, 210 μmol , 83 %, d.r. 83:17) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 7-H), 6.73 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 8-H), 5.46 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 3.33 (dt, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.5$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.09 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.4$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.00 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.99 (s, 6 H, 10-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 171.89 (C-1), 151.59 (C-9), 126.95 (C-7), 121.82 (C-6), 117.32 (C-5), 112.44 (C-8), 82.72 (C-4), 40.43 (C-10), 34.56 (C-3), 33.71 (C-2) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 7-H), 6.73 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 8-H), 5.60 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 6.8$ Hz, 1 H, 4-H), 3.78 (dt, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.09 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.4$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.00 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.99 (s, 6 H, 10-H) ppm.

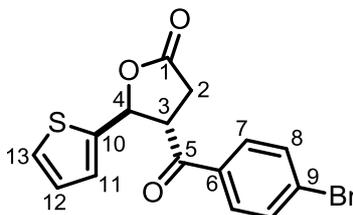
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 171.89 (C-1), 151.59 (C-9), 126.95 (C-7), 121.82 (C-6), 117.32 (C-5), 112.24 (C-8), 80.45 (C-4), 40.39 (C-10), 34.25 (C-3), 33.12 (C-2) ppm.

Smp.: 139 – 140 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+$]: 231.1128, gefunden: 231.1128.

IR: $\tilde{\nu} = 2820, 1784, 1614, 1531, 1365, 1311, 1194, 1145, 1125, 974, 807$ cm^{-1} .

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(thiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD20)



Akzeptor **MM5** (59.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD20** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (76.6 mg, 220 μmol , 87 %) erhalten.

Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B3** (30.6 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD20** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (19.0 mg, 54.0 μmol , 54 %, e.r. 62:38) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 7.61 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.37 (dd, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 5.1$ Hz, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H, 13-H), 7.05 (dd, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 3.7$ Hz, $^4J_{11\text{H},13\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H, 11-H), 6.98 (dd, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 5.0$ Hz, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 12-H), 5.96 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.37 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}}$

= 7.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.07 (dd, $^2J_{2H_a,2H_b} = 17.7$ Hz, $^3J_{2H_a,3H} = 8.9$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.02 (dd, $^2J_{2H_b,2H_a} = 17.8$ Hz, $^3J_{2H_b,3H} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 195.24 (C-5), 173.30 (C-1), 140.46 (C-10), 133.96 (C-6), 132.57 (C-8), 130.18 (C-7), 130.03 (C-9), 127.36 (C-13), 126.89 (C-12), 126.86 (C-11), 78.68 (C-4), 51.19 (C-3), 33.30 (C-2) ppm.

Smp.: 70 – 72 °C.

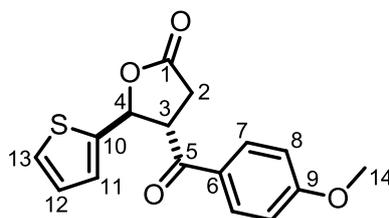
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{S}+\text{NH}_4^+$]: 367.9951, gefunden: 367.9951.

IR: $\tilde{\nu} = 2910, 1781, 1756, 1681, 1584, 1441, 1400, 1368, 1274, 1250, 1185, 1137, 1071, 1003, 965, 908, 881, 848, 809$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 261 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 27.5$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 35.2$ min (e.r. 62:38).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6$ (c 0.11, CHCl_3)

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(thiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD21)



Akzeptor **MM5** (59.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD21** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (61.7 mg, 200 μmol , 82 %) erhalten.

Akzeptor **MM5** (238 mg, 1.00 mmol), Donor **B4** (252 mg, 1.10 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD21** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbes Harz (242 mg, 800 μmol , 80 %) erhalten.

Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD21** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelbes Harz (21.8 mg, 72.0 μmol , 72%, e.r. 83:17) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, ³J_{7H,8H} = 8.9 Hz, 2 H, 7-H), 7.35 (dd, ³J_{13H,12H} = 5.1 Hz, ⁴J_{13H,11H} = 1.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.05 (dd, ³J_{11H,12H} = 3.4 Hz, ⁴J_{11H,13H} = 1.1 Hz, 1 H, 11-H), 6.97 (dd, ³J_{12H,13H} = 5.0 Hz, ³J_{12H,11H} = 3.6 Hz, 1 H, 12-H), 6.93 (d, ³J_{8H,7H} = 8.9 Hz, 2 H, 8-H), 5.99 (d, ³J_{4H,3H} = 7.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.38 (td, ³J_{3H,2H} = 9.0 Hz, ³J_{3H,4H} = 7.1 Hz, 1 H, 3-H), 3.87 (s, 3 H, 14-H), 3.06 (dd, ²J_{2Ha,2Hb} = 17.6 Hz, ³J_{2Ha,3H} = 8.9 Hz, 1 H, 2-H_a), 3.00 (dd, ²J_{2Hb,2Ha} = 17.6 Hz, ³J_{2Hb,3H} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 194.45 (C-5), 173.78 (C-1), 164.62 (C-9), 140.81 (C-10), 131.19 (C-7), 128.28 (C-6), 127.25 (C-13), 126.67 (C-12), 126.65 (C-11), 114.37 (C-8), 79.00 (C-4), 55.76 (C-14), 50.78 (C-3), 33.60 (C-2) ppm.

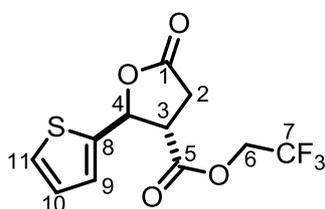
HR-MS: m/z berechnet [C₁₆H₁₄O₄S+Na⁺]: 325.0505, gefunden: 325.0506.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 1778, 1668, 1596, 1574, 1511, 1421, 1357, 1314, 1258, 1218, 1170, 1014, 910, 841, 818 cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 280 nm]; R_t (major) = 26.1 min, R_t (minor) = 35.5 min (e.r. 83:17).

[α]_D²⁰ = -84 (c 0.14, CHCl₃)

β-(Carbonsäure-2,2,2-trifluorethylester)-γ-(thiophen-2-yl)-γ-butyrolacton (LD22)



Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.1 mmol), Donor **B12** (28.3 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 6 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD22** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Öl (28.8 mg, 97.8 μmol, 98 %) erhalten.

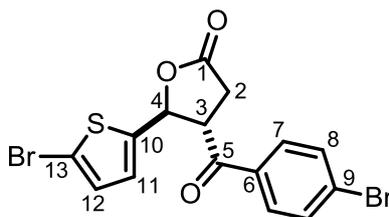
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, ³J_{11H,10H} = 5.1 Hz, ⁴J_{11H,9H} = 1.2 Hz, 1 H, 11-H), 7.14 (dd, ³J_{9H,10H} = 3.6 Hz, ⁴J_{9H,11H} = 1.1 Hz, 1 H, 9-H), 7.03 (dd, ³J_{10H,11H} = 4.9 Hz, ³J_{10H,9H} = 3.6 Hz, 1 H, 10-H), 5.87 (d, ³J_{4H,3H} = 7.4 Hz, 1 H, 4-H), 4.63 – 4.50 (m, 2 H, 6-H), 3.61 (td, ³J_{3H,2H} = 9.2 Hz, ³J_{3H,4H} = 6.8 Hz, 1 H, 3-H), 3.08 – 2.98 (m, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 172.64 (C-1), 169.07 (C-5), 139.70 (C-8), 127.34 (C-11), 127.09 (C-10), 126.71 (C-9), 122.57 (q, $^1J_{\text{C}_4,\text{F}} = 277.3$ Hz, C-7), 78.24 (C-4), 61.32 (q, $^2J_{\text{C}_4,\text{F}} = 37.0$ Hz, C-6), 48.42 (C-3), 32.36 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{S}+\text{NH}_4^+$]: 312.0512, gefunden: 312.0512.

IR: $\tilde{\nu} = 3009, 2971, 1786, 1754, 141, 1366, 1281, 1152, 1020, 975, 838, 707$ cm^{-1} .

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(5-bromthiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD23)



Akzeptor **MM6** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD23** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als farbloser Feststoff (23.7 mg, 55.1 μmol , 22 %) erhalten.

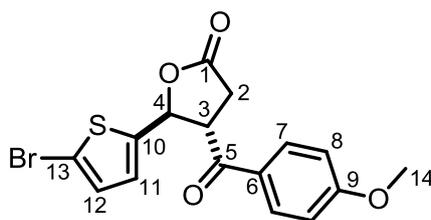
^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.64 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 7-H), 6.93 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.81 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 11-H), 5.90 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.15 – 2.92 (m, 2 H, 2-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.94 (C-5), 172.81 (C-1), 141.86 (C-10), 133.83 (C-6), 132.67 (C-8), 130.14 (C-7), 127.06 (C-12), 126.65 (C-11), 125.52 (C-9), 114.02 (C-13), 78.33 (C-4), 50.89 (C-3), 33.38 (C-2) ppm.

Smp.: 120 – 121 $^\circ\text{C}$.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_3\text{S}+\text{H}^+$]: 428.8790, gefunden: 428.8794.

IR: $\tilde{\nu} = 3009, 2971, 1786, 1754, 141, 1366, 1281, 1152, 1020, 975, 838, 707$ cm^{-1} .

γ -(5-Bromthiophen-2-yl)- β -(4-methoxybenzoyl)- γ -butyrolacton (LD24)

Akzeptor **MM6** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD24** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (66.3 mg, 170 μ mol, 70 %) erhalten.

Akzeptor **MM6** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD24** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (13.3 mg, 35.0 μ mol, 35 %, e.r. 76:24) erhalten.

Akzeptor **MM6** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 wurde die Reaktion mit β -Isocupreidin (**C13**) (6.2 mg, 20 mol%) durchgeführt, das Produkt **LD24** wurde nach 3.5 h säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (20.5 mg, 80.0 μ mol, 80 %, e.r. 70:30) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 7-H), 6.95 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 8-H), 6.91 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 12-H), 6.80 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 3.7$ Hz, 1 H, 11-H), 5.92 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 4.30 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.88 (s, 3 H, 14-H), 3.00 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.2$ Hz, 2 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.12 (C-5), 173.29 (C-1), 164.74 (C-9), 142.23 (C-10), 131.17 (C-7), 129.99 (C-12), 128.15 (C-6), 126.89 (C-11), 114.46 (C-8), 113.72 (C-13), 78.67 (C-4), 55.79 (C-14), 50.53 (C-3), 33.69 (C-2) ppm.

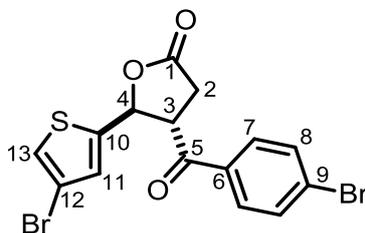
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{S}+\text{Na}^+$]: 402.9610, gefunden: 402.9614.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 1784, 1668, 1597, 1574, 1511, 1442, 1422, 1354, 1259, 1218, 1170, 1016, 969, 907, 842, 799$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 279 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 29.8$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 25.3$ min (e.r. 70:30).

$[\alpha]_D^{20} = -71$ (c 0.41, CHCl_3)

β -(4-Brombenzoyl)- γ -(4-bromthiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD25)



Akzeptor **MM7** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 6 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD25** wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (62.9 mg, 146 μmol , 58 %) erhalten.

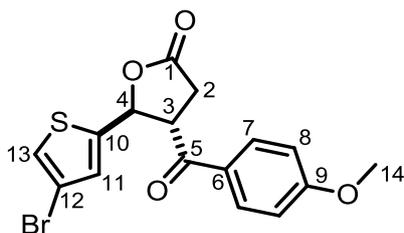
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 8-H), 7.65 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 7.25 (d, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.6$ Hz, 1 H, 13-H), 6.98 (d, $^4J_{11\text{H},13\text{H}} = 1.6$ Hz, 1 H, 11-H), 5.97 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.28 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.05 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.7$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.98 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.7$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.86 (C-5), 172.69 (C-1), 141.86 (C-10), 133.76 (C-6), 132.69 (C-8), 130.26 (C-9), 130.15 (C-7), 128.92 (C-13), 123.72 (C-11), 110.20 (C-12), 77.67 (C-4), 50.98 (C-3), 33.34 (C-2) ppm.

Smp.: 118 – 119 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_3\text{S}+\text{NH}_4^+$]: 445.9056, gefunden: 445.9047.

IR: $\tilde{\nu} = 2931, 1775, 1728, 1679, 1584, 1531, 1422, 1397, 1364, 1277, 1258, 1222, 1194, 1142, 1069, 1001, 904, 880, 835, 810$ cm^{-1} .

γ -(4-Bromthiophen-2-yl)- β -(4-methoxybenzoyl)- γ -butyrolacton (LD26)

Akzeptor **MM7** (79.2 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 24 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD26** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (84.0 mg, 88.0 μ mol, 88 %) erhalten.

Akzeptor **MM7** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD26** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (17.2 mg, 45.0 μ mol, 45 %, e.r. 86:14) erhalten.

Akzeptor **MM7** (31.7 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 mit β -Isocupreidin (**C13**) (6.2 mg, 20 mol%) durchgeführt, die Substrate waren nach 6 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD26** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 75:25) gereinigt und als gelbes Harz (23.3 mg, 61.0 μ mol, 61 %, e.r. 80:20) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 7-H), 7.23 (d, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 13-H), 6.97 – 6.94 (m, 3 H, 8-H, 11-H), 5.98 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.89 (s, 3 H, 14-H), 3.01 (h, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 2-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.04 (C-5), 173.21 (C-1), 164.77 (C-9), 142.21 (C-10), 131.20 (C-7), 128.76 (C-13), 128.06 (C-6), 123.54 (C-11), 114.48 (C-8), 110.05 (C-12), 78.05 (C-4), 55.81 (C-14), 50.63 (C-3), 33.63 (C-2) ppm.

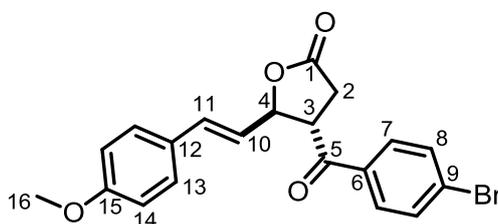
HR-MS: m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{S}+\text{Na}^+]$: 402.9610, gefunden: 402.9612.

IR: $\tilde{\nu} = 2974, 1781, 1668, 1596, 1574, 1511, 1422, 1314, 1258, 1220, 1169, 1017, 910, 877, 841, 819$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (80:20), 280 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 42.1$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 39.3$ min (e.r. 80:20).

$[\alpha]_D^{20} = -41$ (c 0.13, CHCl_3)

β -(4-Brombenzoyl)- γ -[(*E*)-4-methoxystyryl]- γ -butyrolacton (LD27)



Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD27** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbe Nadeln (34.1 mg, 34.0 μmol , 34 %) erhalten.

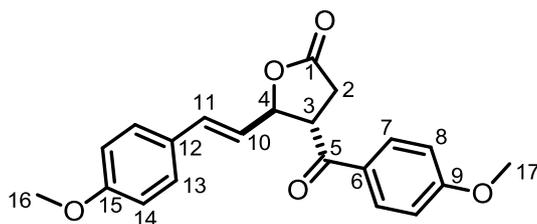
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 7-H), 7.64 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 8-H), 7.30 (d, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 13-H), 6.86 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.62 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 15.7$ Hz, 1 H, 11-H), 6.08 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{10\text{H},4\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 10-H), 5.30 (t, $^3J_{4\text{H},3\text{H},10\text{H}} = 6.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.8$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.7$ Hz, 1 H, 3-H), 3.81 (s, 3 H, 16-H), 3.01 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 2- H_a), 2.91 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2- H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.62 (C-5), 174.13 (C-1), 160.23 (C-15), 134.32 (C-11), 134.15 (C-6), 132.57 (C-8), 130.24 (C-7), 129.88 (C-12), 128.29 (C-13), 127.97 (C-9), 122.33 (C-10), 114.32 (C-14), 82.22 (C-4), 55.48 (C-16), 48.83 (C-3), 32.76 (C-2) ppm.

Smp.: 120 – 121 $^\circ\text{C}$.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_4 + \text{H}^+$]: 401.0383, gefunden: 401.0385.

IR: $\tilde{\nu} = 2980, 1767, 1678, 1586, 1510, 1411, 1300, 1251, 1217, 1175, 1157, 1071, 1005, 968, 902, 816$ cm^{-1} .

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -[(*E*)-4-methoxystyryl]- γ -butyrolacton (LD28)

Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 zum Produkt **LD28** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als oranges Harz (62.0 mg, 180 μ mol, 70 %) erhalten.

Akzeptor **MM9** (28.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD28** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als oranges Harz (18.7 mg, 53.0 μ mol, 53 %, e.r. 56:44) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 7-H), 7.29 (d, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 13-H), 6.95 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.9$ Hz, 2 H, 8-H), 6.85 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 14-H), 6.62 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 15.8$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 15.8$ Hz, $^3J_{10\text{H},4\text{H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 10-H), 5.31 (t, $^3J_{4\text{H},3\text{H},10\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.15 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 8.9$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.87 (s, 3 H, 17-H), 3.80 (s, 3 H, 16-H), 3.01 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.89 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

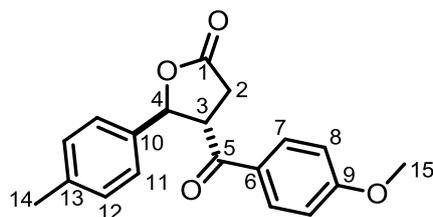
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.75 (C-5), 174.49 (C-1), 164.40 (C-9), 159.97 (C-15), 133.75 (C-11), 131.09 (C-7), 128.34 (C-6), 128.12 (C-13), 128.07 (C-10), 122.61 (C-10), 114.23 (C-14), 114.12 (C-8), 82.42 (C-4), 55.63 (C-17), 55.33 (C-16), 48.34 (C-3), 32.93 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_5 + \text{Na}^+$]: 375.1203, gefunden: 375.1204.

IR: $\tilde{\nu} = 2936, 1770, 1669, 1597, 1575, 1511, 1462, 1422, 1356, 1305, 1243, 1217, 1170, 1026, 966, 909, 840, 819 \text{ cm}^{-1}$.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 270 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 38.1$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 34.2$ min (e.r. 56:44).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4$ (c 0.60, CHCl_3)

β -(4-Methoxybenzoyl)- γ -(4-methylphenyl)- γ -butyrolacton (LD29)

Akzeptor **MM12** (61.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μ mol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV6 nach 45 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LD29** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als weißes Harz (55.6 mg, 180 μ mol, 72 %) erhalten.

Akzeptor **MM9** (24.6 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV7 zum Produkt **LD29** umgesetzt, säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als weißes Harz (12.1 mg, 39.0 μ mol, 39 %, e.r. 98:2) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 7-H), 7.19 (d, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 11-H), 7.16 (d, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 12-H), 6.88 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 8-H), 5.72 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.23 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.85 (s, 3 H, 15-H), 3.03 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 2-H_a), 2.96 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.6$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 2-H_b), 2.33 (s, 3 H, 14-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.07 (C-5), 174.61 (C-1), 164.44 (C-9), 138.86 (C-13), 135.45 (C-10), 131.14 (C-7), 129.65 (C-12), 128.45 (C-6), 125.69 (C-11), 114.21 (C-8), 82.82 (C-4), 55.69 (C-15), 50.72 (C-3), 33.81 (C-2), 21.27 (C-14) ppm.

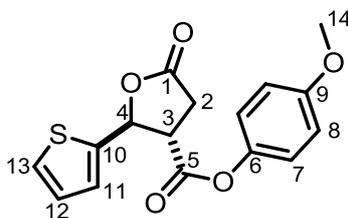
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{Na}^+$]: 333.1097, gefunden: 333.1099.

IR: $\tilde{\nu} = 2980, 1780, 1669, 1597, 1575, 1511, 1422, 1359, 1312, 1256, 1225, 1170, 1015, 911, 880, 840, 810$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (85:15), 277 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 36.6$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 54.2$ min (e.r. 98:2).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -67$ (c 0.11, CHCl_3)

9.4.5 Baeyer-Villiger-Oxidation:

 β -(Carbonsäure-4-methoxyphenylester)- γ -(thiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LD30)

Die Reaktionsbedingungen wurden aus der Literatur ohne Optimierung übernommen.^[349] In einem 10 mL Vial wurde Lacton **LD21** (30.2 mg, 0.10 mmol, 1.00 Äq.) in einem Lösungsmittelgemisch aus CH_2Cl_2 (0.5 mL), *i*-PrOH (0.5 mL) und Phosphatpuffer (125 μL , pH 7.5) gelöst. Anschließend wurde *m*CPBA (86.3 mg, 0.50 mmol, 5.00 Äq.) zugegeben und die Reaktion für 18 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor sie mit CH_2Cl_2 (5 mL) verdünnt wurde. Die organische Phase wurde nacheinander mit wässriger Na_2SO_3 -Lösung (2 %, 3 x 3 mL), gesättigter, wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 x 3 mL) gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Produkt **LD30** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 70:30) gereinigt und als farbloses Öl (19.9 mg, 0.63 mmol, 63 %) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (dd, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 5.0$ Hz, $^4J_{13\text{H},11\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 13-H), 7.20 (dt, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 3.6$ Hz, $^4J_{11\text{H},13\text{H}} = 1.0$ Hz, 1 H, 11-H), 7.05 (dd, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 5.1$ Hz, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 12-H), 6.99 (d, $^3J_{8\text{H},7\text{H}} = 9.1$ Hz, 2 H, 8-H), 6.89 (d, $^3J_{7\text{H},8\text{H}} = 9.1$ Hz, 2 H, 7-H), 5.99 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 3.80 (s, 3 H, 14-H), 3.73 (td, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 3-H), 3.15 (dd, $^2J_{2\text{Ha},2\text{Hb}} = 17.8$ Hz, $^3J_{2\text{Ha},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 2-H_a), 3.10 (dd, $^2J_{2\text{Hb},2\text{Ha}} = 17.8$ Hz, $^3J_{2\text{Hb},3\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 2-H_b) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 173.12 (C-1), 169.42 (C-5), 157.84 (C-9), 143.68 (C-6), 140.12 (C-10), 127.35 (C-13), 126.95 (C-12), 126.58 (C-11), 121.98 (C-7), 114.73 (C-8), 78.66 (C-4), 55.76 (C-14), 49.00 (C-3), 32.65 (C-2) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}+\text{K}^+$]: 357.0194, gefunden: 357.0195.

IR: $\tilde{\nu} = 2980, 1785, 1750, 1504, 1441, 1247, 1187, 1144, 1103, 1029, 974, 910, 886, 823, 706$ cm^{-1} .

9.5 Multikomponentenreaktionen

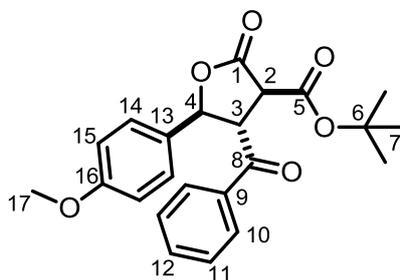
9.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV8) zur Synthese der racemischen α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone

In einem 10 mL Vial wurden *Michael*-System **MM** (0.25 mmol, 1.00 Äq.), Bromacetophenon **B1** (54.7 mg, 275 μ mol, 1.10 Äq.), K_2CO_3 (86.4 mg, 625 μ mol, 2.50 Äq.) und DABCO (5.6 mg, 0.05 mmol, 20 mol%) in $CHCl_3$ (2.5 mL) gelöst. DMF (19.2 μ L, 0.25 mmol, interner Standard), H_2O (2.3 μ L, 125 μ mol, 0.50 Äq.) und Alkohol (1.00 mmol, 4.00 Äq.) wurden zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion wurde für 2 – 5 h bei 60 °C gerührt und nach vollständigem Umsatz mit gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 x 2.5 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

9.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV9) zur Synthese der enantiomerenangereicherten α,β,γ -substituierten γ -Butyrolactone

In einem 3 mL Vial wurden *Michael*-System **MM** (0.10 mmol, 1.00 Äq.), Bromacetophenon **B1** (22.0 mg, 0.11 mmol, 1.10 Äq.), K_2CO_3 (34.6 mg, 0.25 mmol, 2.50 Äq.) und β -ICD **C13** (6.2 mg, 0.02 mmol, 20 mol%) in $CHCl_3$ (1.0 mL) gelöst. DMF (7.7 μ L, 0.10 mmol, interner Standard), H_2O (0.9 μ L, 0.05 mmol, 0.50 Äq.) und Alkohol (0.40 mmol, 4.00 Äq.) wurden zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion wurde für 2 – 7 h bei 60 °C gerührt und nach vollständigem Umsatz mit gesättigtem NH_4Cl versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 x 2.5 mL) extrahiert. Das Rohprodukt wurde auf Celite® adsorbiert und säulenchromatographisch gereinigt.

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT1)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.5 mg, 275 μ mol), *t*BuOH **Alk1** (106 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT1** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (70.0 mg, 180 μ mol, 71 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 7 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT1** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (28.5 mg, 72.0 μ mol, 72 %, e.r. 77:23) erhalten.

Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 wurde die Reaktion mit *O*-Benzyl-2'-methylcinchonidin **C1** (8.0 mg, 20 mol%) durchgeführt, die Substrate waren nach 31 h vollständig umgesetzt und das Produkt **LT1** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (17.0 mg, 43.0 μ mol, 43 %, e.r. 91:9) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (dd, $^3J_{10H,11H} = 8.2$ Hz, $^4J_{10H,12H} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.55 (td, $^3J_{12H,11H} = 7.5$ Hz, $^4J_{12H,10H} = 1.2$ Hz, 1 H, 10-H), 7.37 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.25 (d, $^3J_{14H,15H} = 8.5$ Hz, 2 H, 14-H), 6.85 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 5.54 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.78 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.11 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.2$ Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.39 (C-8), 169.78 (C-1), 165.91 (C-5), 160.45 (C-16), 135.72 (C-9), 134.38 (C-12), 129.16 (C-13), 129.00 (C-10), 128.91 (C-11), 127.87 (C-14), 114.45 (C-15), 83.83 (C-6), 81.75 (C-4), 55.45 (C-17), 54.31 (C-2), 52.77 (C-3), 27.95 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, $^3J_{10H,11H} = 7.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.58 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.6$ Hz, 1 H, 10-H), 7.47 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.25 (d, $^3J_{14H,15H} = 8.5$ Hz, 2 H, 14-H), 6.85 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 6.19 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 4.10 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 1.23 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.39 (C-8), 169.78 (C-1), 165.91 (C-5), 160.45 (C-16), 135.72 (C-9), 134.38 (C-12), 129.16 (C-13), 129.00 (C-10), 128.91 (C-11), 127.87 (C-14), 114.45 (C-15), 83.83 (C-6), 81.75 (C-4), 55.45 (C-17), 54.31 (C-2), 52.77 (C-3), 27.95 (C-7) ppm.

Smp.: 112 – 114 °C.

HR-MS: *m/z* berechnet [C₂₃H₂₈NO₆⁺]: 414.1911, gefunden: 414.1918.

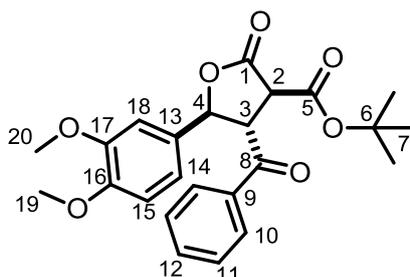
IR: $\tilde{\nu} = 2981, 1793, 1724, 1677, 1517, 1250, 1138, 997, 701 \text{ cm}^{-1}$.

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte über das decarboxylierte Produkt. Dazu wurde **LT1** (5.0 mg, 12.6 μmol), LiCl (1.1 mg, 25.9 μmol , 2.1 Äq.), H₂O (1.0 μL , 18.0 μmol , 1.43 Äq.) in DMSO (0.1 mL) für 3 h bei 160 °C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (1.0 mL) versetzt, mit EtOAc (3x 2 mL) extrahiert, mit MgSO₄ getrocknet und das Rohprodukt **LD1** direkt zur HPLC-Messung verwendet.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 231 nm]; $R_t(\text{major}) = 24.3 \text{ min}$, $R_t(\text{minor}) = 21.4 \text{ min}$ (e.r. 91:9). Die Bestimmung erfolgte über das decarboxylierte Produkt.

$[\alpha]_D^{20} = -83$ (c 0.08, CHCl₃)

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(3,4-dimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT2)



Akzeptor **MM2** (73.1 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT2** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt und als grünes Öl (49.0 mg, 115 μmol , 46 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM2** (29.2 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT2** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂) gereinigt und als grünes Öl (42.2 mg, 99.0 μmol , 99 %, e.r. 84:16) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H, 10-H), 7.55 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.3 \text{ Hz}$, 1 H, 12-H), 7.37 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.5 \text{ Hz}$, 2 H, 11-H), 6.85 – 6.73 (m, 3 H, 14-H, 15-H, 18-H), 5.52 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.7 \text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.76 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.2 \text{ Hz}$, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} =$

8.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.84 (s, 3 H, 19-H), 3.78 (s, 3 H, 20-H), 1.42 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.41 (C-8), 169.75 (C-1), 165.87 (C-5), 149.86 (C-16), 149.55 (C-17), 135.76 (C-9), 134.40 (C-12), 129.57 (C-13), 128.99 (C-10), 128.91 (C-11), 118.98 (C-14), 111.33 (C-15), 109.10 (C-18), 83.82 (C-6), 81.83 (C-4), 56.06 (C-19), 56.05 (C-20), 54.28 (C-2), 52.66 (C-3), 27.93 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $^3J_{10H,11H} = 7.9$ Hz, 2 H, 10-H), 7.58 (t, $^3J_{12H,11H} = 7.6$ Hz, 1 H, 12-H), 7.46 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.99 (dd, $^3J_{14H,15H} = 8.3$ Hz, $^4J_{14H,18H} = 2.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.95 (d, $^4J_{18H,14H} = 1.9$ Hz, 1 H, 18-H), 6.77 (dd, $^3J_{15H,14H} = 8.2$ Hz, $^5J_{15H,18H} = 1.4$ Hz, 1 H, 15-H), 6.19 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.30 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.10 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.9$ Hz, 1 H, 2-H), 3.84 (s, 3 H, 19-H), 3.78 (s, 3 H, 20-H), 1.22 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.41 (C-8), 169.75 (C-1), 165.87 (C-5), 149.86 (C-16), 149.55 (C-17), 135.76 (C-9), 134.40 (C-12), 129.57 (C-13), 128.99 (C-10), 128.91 (C-11), 118.98 (C-14), 111.33 (C-15), 109.10 (C-18), 83.82 (C-6), 81.83 (C-4), 56.06 (C-19), 56.05 (C-20), 54.28 (C-2), 52.66 (C-3), 27.93 (C-7) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_7 + \text{NH}_4^+$]: 444.2017, gefunden: 444.2020.

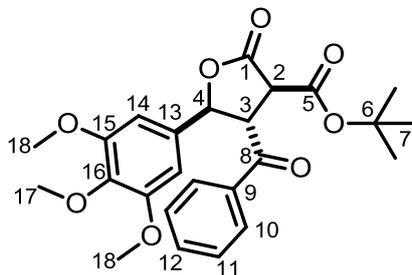
IR: $\tilde{\nu} = 2981, 2835, 1782, 1725, 1683, 1519, 1262, 1139, 1025, 911, 728$ cm^{-1} .

Die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses erfolgte über das decarboxylierte Produkt. Dazu wurde **LT2** (5.0 mg, 11.7 μmol), LiCl (1.1 mg, 25.9 μmol , 2.20 Äq.), H_2O (1.0 μL , 18.0 μmol , 1.50 Äq.) in DMSO (0.1 mL) für 3 h bei 160 $^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (1.0 mL) versetzt, mit EtOAc (3x 2 mL) extrahiert, mit MgSO_4 getrocknet und das Rohprodukt **LD2** direkt zur HPLC-Messung verwendet.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (70:30), 277 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 29.7$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 26.6$ min (e.r. 84:16). Die Bestimmung erfolgte über das decarboxylierte Produkt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72$ (c 0.09, CHCl_3)

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(3,4,5-trimethoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT3)



Akzeptor **MM3** (80.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μ mol), *t*BuOH **Alk1** (106 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT3** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbes Öl (62.8 mg, 55.0 μ mol, 55 %, d.r. 93:7) erhalten.

Akzeptor **MM3** (32.2 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 2.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT3** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbes Öl (21.9 mg, 48.0 μ mol, 48 %, e.r. 78:22) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.57 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.5$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.39 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.44 (s, 2 H, 14-H), 5.51 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.73 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.1$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.13 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.71 (s, 6 H, 18-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.43 (C-8), 169.69 (C-1), 165.74 (C-5), 153.73 (C-15), 138.61 (C-16), 135.82 (C-9), 134.53 (C-13), 132.75 (C-13), 129.05 (C-10), 128.96 (C-11), 102.96 (C-14), 83.93 (C-6), 81.75 (C-4), 60.94 (C-17), 56.25 (C-18), 54.35 (C-2), 52.56 (C-3), 27.95 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 10-H), 7.60 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.47 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 6.65 (s, 2 H, 14-H), 6.19 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.27 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.10 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 3.71 (s, 6 H, 18-H), 1.23 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.43 (C-8), 169.69 (C-1), 165.74 (C-5), 153.73 (C-15), 138.61 (C-16), 135.82 (C-9), 134.53 (C-13), 132.75 (C-13), 129.05 (C-10), 128.96 (C-11), 102.96 (C-14), 83.93 (C-6), 81.75 (C-4), 60.94 (C-17), 56.25 (C-18), 54.35 (C-2), 52.56 (C-3), 27.95 (C-7) ppm.

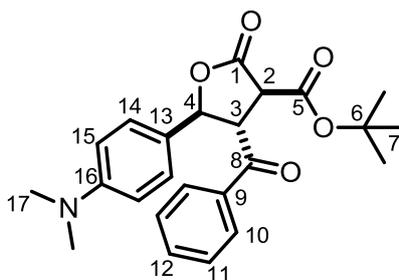
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_8 + \text{NH}_4^+$]: 474.2122, gefunden: 474.2122.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2981, 2835, 1785, 1726, 1683, 1594, 1463, 1239, 1125, 1003, 834, 729 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (50:50), 244 nm]; R_t (major) = 14.4 min, R_t (minor) = 17.2 min (e.r. 84:16).

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c 0.44, CHCl_3)

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(4-*N,N*-dimethylaminophenyl)- γ -butyrolacton (LT4)



Akzeptor **MM4** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 2 d vollständig umgesetzt, das Produkt **LT4** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als rosa Feststoff (81.9 mg, 80.0 μmol , 80 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM4** (27.5 mg, 0.11 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 3 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT4** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als rosa Feststoff (29.5 mg, 72.0 μmol , 72 %, e.r. 76:24) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.53 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.36 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.19 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 6.64 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 5.49 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.84 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.13 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 2.93 (s, 6 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.60 (C-8), 169.96 (C-1), 166.04 (C-5), 151.25 (C-16), 135.78 (C-9), 134.20 (C-12), 129.01 (C-10), 128.81 (C-11), 127.76 (C-14), 123.92 (C-13), 112.37 (C-15), 83.60 (C-6), 82.49 (C-4), 54.08 (C-2), 52.88 (C-3), 40.39 (C-17), 27.94 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.58 (t, $^3J_{12\text{H},10\text{H},11\text{H}} = 7.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.41 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.6$ Hz, 2 H, 14-H), 6.69 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 15-H), 5.92 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.11 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.2$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.09 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 8.0$ Hz, 1 H, 2-H), 2.93 (s, 6 H, 17-H), 1.28 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.60 (C-8), 169.96 (C-1), 166.04 (C-5), 151.25 (C-16), 135.78 (C-9), 134.20 (C-12), 129.01 (C-10), 128.81 (C-11), 127.76 (C-14), 123.92 (C-13), 112.37 (C-15), 83.60 (C-6), 82.49 (C-4), 54.08 (C-2), 52.88 (C-3), 40.39 (C-17), 27.94 (C-7) ppm.

Smp.: 137 – 138 °C.

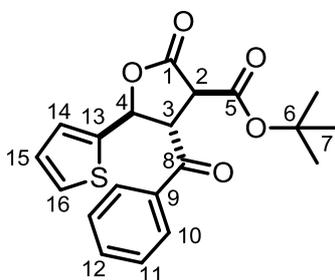
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5 + \text{H}^+$]: 410.1962, gefunden: 410.1966.

IR: $\tilde{\nu} = 2982, 2807, 1774, 1675, 1610, 1531, 1368, 1146, 971, 708 \text{ cm}^{-1}$.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IC bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (50:50), 257 nm]; $R_{\text{t}}(\text{major}) = 23.8$ min, $R_{\text{t}}(\text{minor}) = 34.4$ min (e.r. 84:16).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -38$ (c 0.08, CHCl_3)

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(thiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LT5)



Akzeptor **MM5** (59.5 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), $t\text{BuOH}$ **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT5** wurde säulenchromatographisch über

Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (71.6 mg, 190 μ mol, 77 %, d.r. 91:9) erhalten.

Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 4 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT5** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (27.9 mg, 75.0 μ mol, 75 %, e.r. 80:20) erhalten.

Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 wurde die Reaktion mit *O*-Benzyl-2'-methylcinchonidin **C1** (8.0 mg, 20 mol%) durchgeführt, die Substrate waren nach 4 d vollständig umgesetzt, das Produkt **LT5** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (8.9 mg, 24.0 μ mol, 24 %, e.r. 83:17) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dt, $^3J_{10H,11H} = 8.3$ Hz, $^4J_{10H,12H} = 1.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.59 (td, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, $^4J_{12H,10H} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.43 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.36 (dd, $^3J_{16H,15H} = 5.0$ Hz, $^4J_{16H,14H} = 1.2$ Hz, 1 H, 16-H), 7.05 (d, $^3J_{14H,15H} = 3.5$ Hz, 1 H, 14-H), 6.94 (dd, $^3J_{15H,16H} = 4.8$ Hz, $^3J_{15H,14H} = 3.6$ Hz, 1 H, 15-H), 5.88 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.94 (dd, $^3J_{3H,2H} = 9.8$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 8.5$ Hz, 1 H, 3-H), 4.07 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.1$ Hz, 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 195.98 (C-8), 169.01 (C-1), 165.47 (C-5), 139.52 (C-13), 135.62 (C-9), 134.60 (C-12), 129.07 (C-10, C-11), 127.39 (C-16), 127.29 (C-15), 127.24 (C-14), 84.07 (C-6), 77.68 (C-4), 54.19 (C-2), 52.74 (C-3), 27.97 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, $^3J_{10H,11H,12H} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.63 (t, $^3J_{12H,10H,11H} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.50 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.33 (d, $^3J_{16H,15H} = 5.1$ Hz, 1 H, 16-H), 7.20 (d, $^3J_{14H,15H} = 3.6$ Hz, 1 H, 14-H), 6.99 (t, $^3J_{15H,14H,16H} = 4.4$ Hz, 1 H, 15-H), 6.45 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.40 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.11 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 1.23 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 195.98 (C-8), 169.01 (C-1), 165.47 (C-5), 139.52 (C-13), 135.62 (C-9), 134.60 (C-12), 129.07 (C-10, C-11), 127.39 (C-16), 127.29 (C-15), 127.24 (C-14), 84.07 (C-6), 77.68 (C-4), 54.19 (C-2), 52.74 (C-3), 27.97 (C-7) ppm.

Smp.: 102 – 103 °C.

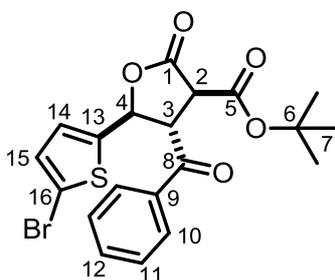
HR-MS: m/z berechnet $[C_{20}H_{20}O_5S+NH_4^+]$: 390.1370, gefunden: 390.1370.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3127, 2926, 1786, 1719, 1679, 1301, 1140, 994, 718, 689 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IA bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (80:20), 257 nm]; $R_{t(\text{major})}$ = 24.6 min, $R_{t(\text{minor})}$ = 32.6 min (e.r. 80:20).

$[\alpha]_D^{20}$ = -60 (c 0.23, $CHCl_3$)

β -Benzoyl- γ -(5-bromthiophen-2-yl)- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -butyrolacton (LT6)



Akzeptor **MM6** (87.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μ mol), *t*BuOH **Alk1** (106 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT6** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (97.1 mg, 220 μ mol, 86 %, d.r. 90:10) erhalten.

Akzeptor **MM5** (35.1 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 2 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT6** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (31.6 mg, 70.0 μ mol, 70 %, e.r. 74:26) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, $^3J_{10H,11H}$ = 8.2 Hz, 2 H, 10-H), 7.61 (t, $^3J_{12H,11H}$ = 7.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.45 (t, $^3J_{11H,10H,12H}$ = 7.7 Hz, 2 H, 11-H), 6.88 (d, $^3J_{15H,14H}$ = 3.8 Hz, 1 H, 15-H), 6.80 (d, $^3J_{14H,15H}$ = 3.8 Hz, 1 H, 14-H), 5.81 (d, $^3J_{4H,3H}$ = 8.3 Hz, 1 H, 4-H), 4.87 (m_c, 1 H, 3-H), 4.00 (d, $^3J_{2H,3H}$ = 9.9 Hz, 1 H, 2-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 195.61 (C-8), 168.66 (C-1), 165.31 (C-5), 141.05 (C-13), 135.40 (C-9), 134.72 (C-12), 129.98 (C-15), 129.13 (C-10), 129.00 (C-11), 127.62 (C-14), 114.43 (C-16), 84.19 (C-6), 77.27 (C-4), 53.70 (C-2), 52.57 (C-3), 27.91 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.61 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.49 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 6.95 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 15-H), 6.92 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 3.8$ Hz, 1 H, 14-H), 6.34 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 4.33 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.6$ Hz, 1 H, 2-H), 1.20 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.51 (C-8), 168.66 (C-1), 163.94 (C-5), 141.55 (C-13), 135.68 (C-9), 134.34 (C-12), 129.13 (C-15), 129.00 (C-10), 128.41 (C-11), 126.92 (C-14), 113.52 (C-16), 84.48 (C-6), 77.83 (C-4), 54.92 (C-2), 52.98 (C-3), 27.56 (C-7) ppm.

Smp.: 97 – 98 °C.

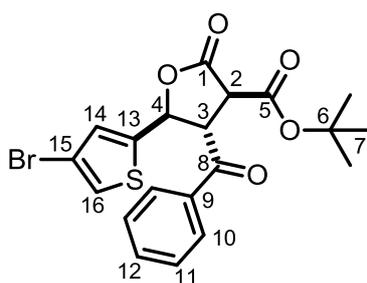
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_5\text{S}+\text{Na}^+$]: 473.0029, gefunden: 473.0022.

IR: $\tilde{\nu} = 2996, 2909, 1783, 1740, 1679, 1440, 1227, 1138, 986, 966, 707, 663$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Lux Amylose-1 bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (80:20), 247 nm]; R_{t} (major) = 28.3 min, R_{t} (minor) = 45.8 min (e.r. 74:26).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53$ (c 0.12, CHCl_3)

β -Benzoyl- γ -(4-bromthiophen-2-yl)- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -butyrolacton (LT7)



Akzeptor **MM7** (87.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 8.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT7** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbliches Öl (65.7 mg, 146 μmol , 58 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM7** (35.1 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 mit *O*-Benzyl-2'-methylcinchonidin **C1** (8.0 mg, 20 mol%) durchgeföhrt, die Substrate waren nach 3 d vollständig umgesetzt, das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbliches Öl (18.5 mg, 41.0 μ mol, 41 %, e.r. 75:25) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, ³*J*_{10H,11H} = 8.3 Hz, 2 H, 10-H), 7.63 (dd, ³*J*_{12H,11H} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{12H,10H} = 1.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.47 (t, ³*J*_{11H,10H,12H} = 7.7 Hz, 2 H, 11-H), 7.25 (d, ⁴*J*_{16H,14H} = 1.3 Hz, 1 H, 16-H), 6.98 (d, ⁴*J*_{14H,16H} = 1.3 Hz, 1 H, 14-H), 5.87 (d, ³*J*_{4H,3H} = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.86 (t, ³*J*_{3H,2H,4H} = 8.9 Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (d, ³*J*_{2H,3H} = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 195.59 (C-8), 168.68 (C-1), 165.33 (C-5), 141.04 (C-13), 135.38 (C-9), 134.81 (C-12), 129.55 (C-16), 129.18 (C-10), 129.08 (C-11), 124.19 (C-14), 110.08 (C-15), 84.34 (C-6), 76.76 (C-4), 53.90 (C-2), 52.55 (C-3), 27.95 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, ³*J*_{10H,11H} = 8.0 Hz, 2 H, 10-H), 7.63 (dd, ³*J*_{12H,11H} = 7.4 Hz, ⁴*J*_{12H,10H} = 1.1 Hz, 1 H, 12-H), 7.51 (t, ³*J*_{11H,10H,12H} = 7.7 Hz, 2 H, 11-H), 7.22 (d, ⁴*J*_{16H,14H} = 1.0 Hz, 1 H, 16-H), 7.11 (d, ⁴*J*_{14H,16H} = 1.3 Hz, 1 H, 14-H), 6.40 (d, ³*J*_{4H,3H} = 8.9 Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (t, ³*J*_{3H,2H,4H} = 9.3 Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, ³*J*_{2H,3H} = 9.6 Hz, 1 H, 2-H), 1.21 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 190.45 (C-8), 168.57 (C-1), 163.87 (C-5), 141.58 (C-13), 134.86 (C-9), 134.43 (C-12), 129.21 (C-16), 128.92 (C-10), 128.46 (C-11), 123.44 (C-14), 110.27 (C-15), 84.64 (C-6), 76.52 (C-4), 55.13 (C-2), 52.99 (C-3), 27.60 (C-7) ppm.

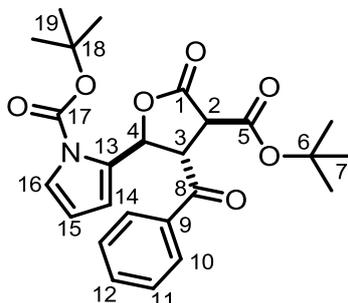
HR-MS: *m/z* berechnet [C₂₀H₁₉BrO₅S+NH₄⁺]: 468.0475, gefunden: 468.0472.

IR: $\tilde{\nu}$ = 3105, 2980, 2923, 1785, 1725, 1681, 1369, 1136, 836, 691 cm⁻¹.

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (50:50), 248 nm]; *R*_{t (major)} = 9.5 min, *R*_{t (minor)} = 11.0 min (e.r. 74:25).

$[\alpha]_D^{20}$ = -40 (c 0.24, CHCl₃)

β -Benzoyl- γ -(*N*-*tert*-butyloxycarbonylpyrrol-2-yl)- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -butyrolacton (LT8)



Akzeptor **MM8** (32.1 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 4.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT8** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als weißes Harz (41.9 mg, 92.0 μ mol, 92 %, d.r. 90:10) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{10\text{H},12\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.58 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.43 (dd, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.4$ Hz, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.21 (dd, $^3J_{16\text{H},15\text{H}} = 3.3$ Hz, $^4J_{16\text{H},14\text{H}} = 1.7$ Hz, 1 H, 16-H), 6.44 (m_c, 1 H, 14-H), 6.27 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 6.5$ Hz, 1 H, 4-H), 6.15 (t, $^3J_{15\text{H},14\text{H},16\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 15-H), 4.87 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 7.8$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.5$ Hz, 1 H, 3-H), 3.93 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 1.44 (s, 9 H, 19-H), 1.42 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.39 (C-8), 169.82 (C-1), 165.49 (C-5), 148.71 (C-17), 135.61 (C-9), 134.07 (C-12), 128.95 (C-10), 128.89 (C-11), 123.16 (C-16), 113.51 (C-13), 110.71 (C-14, C-15), 84.92 (C-18), 83.80 (C-6), 75.64 (C-4), 51.82 (C-2), 51.60 (C-3), 27.97 (C-7), 27.88 (C-19) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{10\text{H},12\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.60 (t, $^3J_{12\text{H},10\text{H},11\text{H}} = 9.0$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.48 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.25 (d, $^3J_{16\text{H},14\text{H},15\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 16-H), 6.49 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 6.0$ Hz, 1 H, 14-H), 6.39 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 4-H), 6.13 (t, $^3J_{15\text{H},14\text{H},16\text{H}} = 3.4$ Hz, 1 H, 15-H), 4.66 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.0$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 6.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.93 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 2-H), 1.55 (s, 9 H, 19-H), 1.15 (s, 9 H, 7-H) ppm.

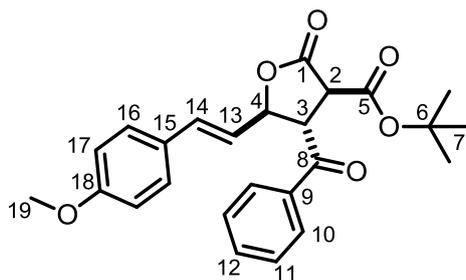
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.39 (C-8), 169.82 (C-1), 165.49 (C-5), 148.71 (C-17), 135.61 (C-9), 134.07 (C-12), 128.95 (C-10), 128.89 (C-11), 123.16 (C-16), 113.51

(C-13), 110.71 (C-14, C-15), 84.92 (C-18), 83.80 (C-6), 75.64 (C-4), 51.82 (C-2), 51.60 (C-3), 27.97 (C-7), 27.88 (C-19) ppm.

HR-MS: m/z berechnet $[C_{25}H_{29}NO_7+H^+]$: 456.2017, gefunden: 456.2017.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2971, 2934, 1785, 1734, 1684, 1370, 1331, 1228, 1145, 1123, 1065, 1001, 840 cm^{-1} .

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(4-methoxystyryl)- γ -butyrolacton (LT9)



Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μ mol), *t*BuOH **Alk1** (106 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 2 h vollständig umgesetzt und das Produkt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelblicher Feststoff (83.9 mg, 200 μ mol, 79 %, d.r. 94:6) erhalten.

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (d, $^3J_{10H,11H}$ = 8.1 Hz, 2 H, 10-H), 7.60 (td, $^3J_{12H,11H}$ = 7.5 Hz, $^4J_{12H,10H}$ = 1.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.46 (t, $^3J_{11H,10H,12H}$ = 7.7 Hz, 2 H, 11-H), 7.27 (d, $^3J_{16H,17H}$ = 8.7 Hz, 2 H, 16-H), 6.84 (d, $^3J_{17H,16H}$ = 9.0 Hz, 2 H, 17-H), 6.56 (d, $^3J_{14H,13H}$ = 15.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.12 (dd, $^3J_{13H,14H}$ = 15.8 Hz, $^3J_{13H,4H}$ = 7.9 Hz, 1 H, 13-H), 5.19 (t, $^3J_{4H,3H,13H}$ = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.67 (dd, $^3J_{3H,2H}$ = 9.0 Hz, $^3J_{3H,4H}$ = 7.6 Hz, 1 H, 3-H), 4.06 (d, $^3J_{2H,3H}$ = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 1.44 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 196.17 (C-8), 169.81 (C-1), 165.88 (C-5), 160.23 (C-18), 135.63 (C-9), 135.13 (C-12), 134.48 (C-14), 129.11 (C-10), 129.05 (C-11), 128.32 (C-16), 128.02 (C-15), 122.02 (C-13), 114.25 (C-17), 83.81 (C-6), 81.59 (C-4), 55.41 (C-19), 52.09 (C-2), 51.92 (C-3), 27.96 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $^3J_{10H,11H}$ = 7.7 Hz, 2 H, 10-H), 7.62 (t, $^3J_{12H,10H,11H}$ = 7.5 Hz, 1 H, 12-H), 7.50 (t, $^3J_{11H,10H,12H}$ = 8.3 Hz, 2 H, 11-H), 7.31 (d, $^3J_{16H,17H}$ = 9.1 Hz, 2 H, 16-H), 6.80 (d, $^3J_{17H,16H}$ = 9.0 Hz, 2 H, 17-H), 6.76 (d, $^3J_{14H,13H}$ = 16.5 Hz, 1 H, 14-H), 6.06 (dd, $^3J_{13H,14H}$ = 15.8 Hz, $^3J_{13H,4H}$ = 6.9 Hz, 1 H, 13-H), 5.79 (t, $^3J_{4H,3H,13H}$

= 7.7 Hz, 1 H, 4-H), 4.18 (q, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.03 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.0$ Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 19-H), 1.22 (s, 9 H, 7-H) ppm.

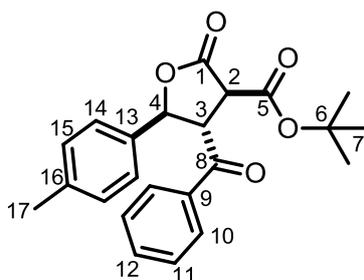
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.17 (C-8), 169.81 (C-1), 165.88 (C-5), 160.23 (C-18), 135.63 (C-9), 135.13 (C-12), 134.48 (C-14), 129.11 (C-10), 129.05 (C-11), 128.32 (C-16), 128.02 (C-15), 122.02 (C-13), 114.25 (C-17), 83.81 (C-6), 81.59 (C-4), 55.41 (C-19), 52.09 (C-2), 51.92 (C-3), 27.96 (C-7) ppm.

Smp.: 135 – 137 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6 + \text{NH}_4^+$]: 440.2068, gefunden: 440.2071.

IR: $\tilde{\nu} = 2990, 2935, 1779, 1727, 1676, 1513, 1262, 1143, 965, 833, 707, 683$ cm^{-1} .

β -Benzoyl- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(4-methylphenyl)- γ -butyrolacton (LT10)



Akzeptor **MM12** (61.6 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 49 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT10** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 90:10) gereinigt und als gelblicher Feststoff (37.4 mg, 98.0 μmol , 39 %, d.r. >95:5) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $^3J_{10H,11H} = 8.1$ Hz, 2 H, 10-H), 7.55 (td, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, $^4J_{12H,10H} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (t, $^3J_{11H,10H,12H} = 7.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.20 (d, $^3J_{14H,15H} = 7.8$ Hz, 2 H, 14-H), 7.14 (d, $^3J_{15H,14H} = 7.8$ Hz, 2 H, 15-H), 5.59 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.78 (dd, $^3J_{3H,2H} = 10.0$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 8.6$ Hz, 1 H, 3-H), 4.09 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 2.33 (s, 3 H, 17-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.43 (C-8), 169.81 (C-1), 165.86 (C-5), 139.32 (C-13), 135.75 (C-9), 134.38 (C-12), 134.33 (C-16), 129.71 (C-15), 129.03 (C-10), 128.91 (C-11), 126.22 (C-14), 83.84 (C-6), 81.78 (C-4), 54.32 (C-2), 52.81 (C-3), 27.96 (C-7), 21.31 (C-17) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.59 (t, $^3J_{12\text{H},10\text{H},11\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 12-H), 7.47 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 11-H), 7.34 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 7.9$ Hz, 2 H, 14-H), 7.17 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 15-H), 6.21 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.29 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.08 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 2.33 (s, 3 H, 17-H), 1.23 (s, 9 H, 7-H) ppm.

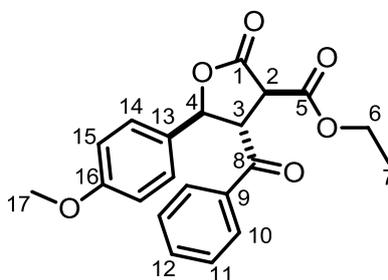
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.43 (C-8), 169.81 (C-1), 165.86 (C-5), 139.32 (C-13), 135.75 (C-9), 134.38 (C-12), 134.33 (C-16), 129.71 (C-15), 129.03 (C-10), 128.91 (C-11), 126.22 (C-14), 83.84 (C-6), 81.78 (C-4), 54.32 (C-2), 52.81 (C-3), 27.96 (C-7), 21.31 (C-17) ppm.

Smp.: 116 – 118 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{NH}_4^+$]: 398.1962, gefunden: 398.1963.

IR: $\tilde{\nu} = 2982, 2931, 1782, 1715, 1675, 1368, 1227, 1143, 1011, 986, 806, 702, 662$ cm^{-1} .

β -Benzoyl- α -carbonsäureethylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT11)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), EtOH **Aik2** (57 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT11** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelb grüner Feststoff (36.6 mg, 99.0 μmol , 40 %, d.r. 92:8) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.55 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{12\text{H},14\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 7.24 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.86 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 5.50 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.85 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.29 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (dt, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 11.6$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},7\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.22 (m_c, 1 H, 6-H_b), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 1.26 (t, $^3J_{7\text{H},6\text{H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.18 (C-8), 169.48 (C-1), 166.92 (C-5), 160.56 (C-16), 135.66 (C-9), 134.48 (C-12), 129.07 (C-10), 128.95 (C-11), 128.87 (C-13), 127.92 (C-14), 114.52 (C-15), 82.18 (C-4), 62.81 (C-6), 55.49 (C-17), 54.33 (C-2), 51.81 (C-3), 14.13 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 7.0$ Hz, 2 H, 10-H), 7.59 (t, $^3J_{12\text{H},11\text{H},14\text{H}} = 7.4$ Hz, 1 H, 12-H), 7.47 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.29 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.89 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 6.15 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.36 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.28 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 7.1$ Hz, 1 H, 2-H), 4.26 (dt, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 11.6$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},7\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.22 (m_c, 1 H, 6-H_b), 3.76 (s, 3 H, 17-H), 1.07 (t, $^3J_{7\text{H},6\text{H}} = 7.1$ Hz, 3 H, 7-H) ppm.

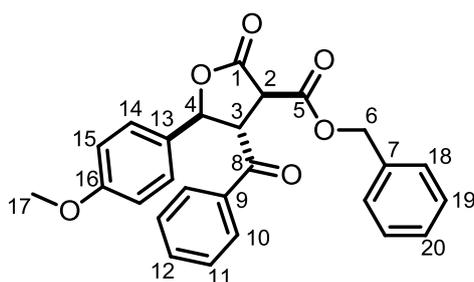
^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.18 (C-8), 169.48 (C-1), 166.92 (C-5), 160.56 (C-16), 135.66 (C-9), 134.48 (C-12), 129.07 (C-10), 128.95 (C-11), 128.87 (C-13), 127.92 (C-14), 114.52 (C-15), 82.18 (C-4), 62.81 (C-6), 55.49 (C-17), 54.33 (C-2), 51.81 (C-3), 14.13 (C-7) ppm.

Smp.: 60 – 62 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6 + \text{H}^+$]: 369.1333, gefunden: 369.1336.

IR: $\tilde{\nu} = 2964, 2844, 1790, 1733, 1517, 1255, 1151, 986, 829, 688$ cm^{-1} .

β -Benzoyl- α -carbonsäurebenzylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT12)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μmol), BnOH **Alk3** (104 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT12** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (50.9 mg, 118 μmol , 47 %, d.r. >95:5) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, ³J_{10H,11H} = 7.1 Hz, 2 H, 10-H), 7.53 (tt, ³J_{12H,11H} = 7.4 Hz, ⁴J_{12H,10H} = 1.3 Hz, 1 H, 12-H), 7.34 – 7.28 (m, 7 H, 11-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.22 (d, ³J_{14H,15H} = 8.7 Hz, 2 H, 14-H), 6.84 (d, ³J_{15H,14H} = 8.7 Hz, 2 H, 15-H), 5.50 (d, ³J_{4H,3H} = 8.7 Hz, 1 H, 4-H), 5.24 (d, ²J_{6Ha,6Hb} = 12.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.18 (d, ²J_{6Hb,6Ha} = 12.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.83 (dd, ³J_{3H,2H} = 10.3 Hz, ³J_{3H,4H} = 8.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.35 (d, ³J_{2H,3H} = 10.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.03 (C-8), 169.25 (C-1), 166.78 (C-5), 160.56 (C-16), 135.56 (C-9), 134.89 (C-7), 134.46 (C-12), 129.04 (C-10), 128.94 (C-11), 128.81 (C-13), 128.76 (C-19), 128.65 (C-20), 128.30 (C-18), 127.91 (C-14), 114.52 (C-15), 82.21 (C-4), 68.35 (C-6), 55.48 (C-17), 54.31 (C-2), 51.77 (C-3) ppm.

Diastereoisomer:

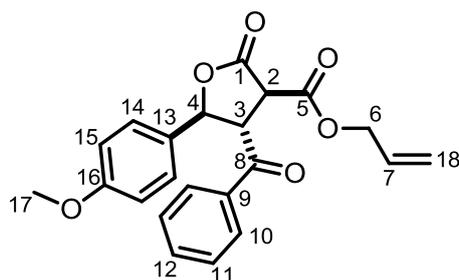
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, ³J_{10H,11H} = 8.3 Hz, 2 H, 10-H), 7.57 (d, ³J_{12H,11H} = 7.4 Hz, 1 H, 12-H), 7.44 – 7.33 (m, 7 H, 11-H, 18-H, 19-H, 20-H), 7.13 (d, ³J_{14H,15H} = 7.6 Hz, 2 H, 14-H), 6.89 (d, ³J_{15H,14H} = 8.8 Hz, 2 H, 15-H), 6.13 (d, ³J_{4H,3H} = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.24 (d, ²J_{6Ha,6Hb} = 12.3 Hz, 1 H, 6-H_a), 5.18 (d, ²J_{6Hb,6Ha} = 12.3 Hz, 1 H, 6-H_b), 4.37 (dd, ³J_{3H,2H} = 9.2 Hz, ³J_{3H,4H} = 4.8 Hz, 1 H, 3-H), 4.35 (d, ³J_{2H,3H} = 9.3 Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, 17-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 196.03 (C-8), 169.25 (C-1), 166.78 (C-5), 160.56 (C-16), 135.56 (C-9), 134.89 (C-7), 134.46 (C-12), 129.04 (C-10), 128.94 (C-11), 128.81 (C-13), 128.76 (C-19), 128.65 (C-20), 128.30 (C-18), 127.91 (C-14), 114.52 (C-15), 82.21 (C-4), 68.35 (C-6), 55.48 (C-17), 54.31 (C-2), 51.77 (C-3) ppm.

Smp.: 105 – 107 °C.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₆H₂₂O₆+H⁺]: 431.1489, gefunden: 431.1485.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2981, 2889, 1785, 1672, 1254, 1154, 993, 837, 746 cm⁻¹.

β -Benzoyl- α -carbonsäureallylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT13)

Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B1** (54.7 mg, 275 μ mol), AllylOH **Alk4** (68 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT13** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelb grünes Öl (58.1 mg, 153 μ mol, 61 %, d.r. 92:8) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, $^4J_{10\text{H},12\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.54 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.36 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.86 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 5.85 (ddt, $^3J_{7\text{H},18\text{H}_a} = 16.4$ Hz, $^3J_{7\text{H},18\text{H}_b} = 10.9$ Hz, $^3J_{7\text{H},6\text{H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.49 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.33 (dt, $^3J_{18\text{H}_a,7\text{H}} = 17.2$ Hz, $^4J_{18\text{H}_a,6\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 18-H_a), 5.23 (dt, $^3J_{18\text{H}_b,7\text{H}} = 10.5$ Hz, $^4J_{18\text{H}_b,6\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.85 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.71 (ddt, $^2J_{6\text{H}_a,6\text{H}_b} = 13.1$ Hz, $^3J_{6\text{H}_a,7\text{H}} = 5.7$ Hz, $^3J_{6\text{H}_a,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.64 (ddt, $^2J_{6\text{H}_b,6\text{H}_a} = 13.1$ Hz, $^3J_{6\text{H}_b,7\text{H}} = 5.8$ Hz, $^4J_{6\text{H}_b,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.35 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.04 (C-8), 169.29 (C-1), 166.62 (C-5), 160.57 (C-16), 135.59 (C-9), 134.48 (C-12), 131.07 (C-7), 129.06 (C-10), 128.93 (C-11), 128.77 (C-13), 127.92 (C-14), 119.35 (C-18), 114.51 (C-15), 82.22 (C-4), 67.12 (C-6), 55.47 (C-17), 54.32 (C-2), 51.71 (C-3) ppm.

Diastereoisomer:

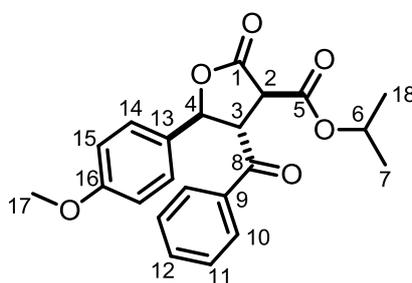
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 10-H), 7.59 (t, $^3J_{12\text{H},10\text{H},11\text{H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 12-H), 7.46 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.8$ Hz, 2 H, 11-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.89 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 6.14 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.66 (ddt, $^3J_{7\text{H},18\text{H}_a} = 16.4$ Hz, $^3J_{7\text{H},18\text{H}_b} = 10.9$ Hz, $^3J_{7\text{H},6\text{H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 7-H), 5.19 (dt, $^3J_{18\text{H}_a,7\text{H}} = 16.3$ Hz, $^4J_{18\text{H}_a,6\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 18-H_a), 5.15 (dd, $^3J_{18\text{H}_b,7\text{H}} = 11.0$ Hz, $^4J_{18\text{H}_b,6\text{H}} = 1.8$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.48 (m, 2 H, 6-H), 4.39 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-H), 4.17 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.75 (s, 3 H, 17-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.04 (C-8), 169.29 (C-1), 166.62 (C-5), 160.57 (C-16), 135.59 (C-9), 134.48 (C-12), 131.07 (C-7), 129.06 (C-10), 128.93 (C-11), 128.77 (C-13), 127.92 (C-14), 119.35 (C-18), 114.51 (C-15), 82.22 (C-4), 67.12 (C-6), 55.47 (C-17), 54.32 (C-2), 51.71 (C-3) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6 + \text{H}^+$]: 381.1333, gefunden: 381.1329.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2935, 2835, 1782, 1733, 1517, 1250, 1150, 989, 833, 695, 661 cm^{-1} .

β -Benzoyl- α -carbonsäureisopropylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT14)



Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *i*-PrOH **Alk5** (31 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT14** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelblicher Feststoff (26.5 mg, 69.0 μmol , 69 %, d.r. 82:18) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, $^4J_{10\text{H},12\text{H}} = 1.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.55 (td, $^3J_{12\text{H},11\text{H}} = 7.4$ Hz, $^4J_{12\text{H},10\text{H}} = 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (dd, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.3$ Hz, $^3J_{11\text{H},12\text{H}} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.25 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.86 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 5.53 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.06 (hept, $^3J_{6\text{H},7\text{H},18\text{H}} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.83 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.20 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 1.29 (d, $^3J_{7\text{H},6\text{H}} = 6.3$ Hz, 3 H, 7-H), 1.17 (d, $^3J_{18\text{H},6\text{H}} = 6.3$ Hz, 3 H, 18-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 196.26 (C-8), 169.53 (C-1), 166.42 (C-5), 160.47 (C-16), 135.64 (C-9), 134.47 (C-12), 129.02 (C-10), 128.94 (C-11), 128.88 (C-13), 127.89 (C-14), 114.46 (C-15), 82.01 (C-4), 70.83 (C-6), 55.47 (C-17), 54.27 (C-2), 52.03 (C-3), 21.71 (C-7), 21.65 (C-18) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.58 (t, $^3J_{12\text{H},10\text{H},11\text{H}} = 7.5$ Hz, 1 H, 12-H), 7.46 (t, $^3J_{11\text{H},10\text{H},12\text{H}} = 7.7$ Hz, 2 H, 11-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} =$

8.7 Hz, 2 H, 14-H), 6.89 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.8$ Hz, 2 H, 15-H), 6.17 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.88 (hept, $^3J_{6H,7H,18H} = 6.3$ Hz, 1 H, 6-H), 4.33 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.1$ Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H), 1.14 (d, $^3J_{7H,6H} = 6.3$ Hz, 3 H, 7-H), 0.97 (d, $^3J_{18H,6H} = 6.2$ Hz, 3 H, 18-H) ppm.

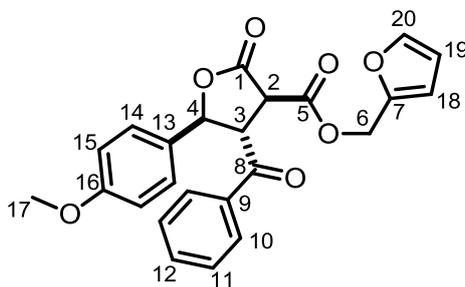
$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 196.26 (C-8), 169.53 (C-1), 166.42 (C-5), 160.47 (C-16), 135.64 (C-9), 134.47 (C-12), 129.02 (C-10), 128.94 (C-11), 128.88 (C-13), 127.89 (C-14), 114.46 (C-15), 82.01 (C-4), 70.83 (C-6), 55.47 (C-17), 54.27 (C-2), 52.03 (C-3), 21.71 (C-7), 21.65 (C-18) ppm.

Smp.: 113 – 114 °C.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6 + \text{NH}_4^+$]: 400.1755, gefunden: 400.1752.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 2934, 2837, 1788, 1729, 1674, 1596, 1516, 1452, 1376, 1255, 1230, 1217, 1172, 1101, 1033, 979, 839, 709 \text{ cm}^{-1}$.

β -Benzoyl- α -carbonsäure-(furan-2-ylmethyl)-ester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT15)



Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), Furfurylalkohol (**Aik6**) (35 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 6 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT15** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als gelbliches Harz (33.4 mg, 79.4 μmol , 79 %, d.r. 92:8) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $^3J_{10H,11H} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.54 (td, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, $^4J_{12H,10H} = 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.37 (m, 1 H, 20-H), 7.34 (dd, $^3J_{11H,10H} = 8.4$ Hz, $^3J_{11H,12H} = 7.3$ Hz, 2 H, 11-H), 7.22 (d, $^3J_{14H,15H} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.85 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.40 (d, $^3J_{18H,19H} = 3.3$ Hz, 1 H, 18-H), 6.33 (dd, $^3J_{19H,18H} = 3.3$ Hz, $^3J_{19H,20H} = 1.8$ Hz, 1 H, 19-H), 5.50 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 5.18 (d, $^2J_{6Ha,6Hb} = 13.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 5.16 (d, $^2J_{6Hb,6Ha} = 13.1$ Hz, 1 H, 6- H_b), 4.82 (dd, $^3J_{3H,2H} = 10.3$ Hz,

$^3J_{3H,4H} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.31 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.79 (s, 3 H, 17-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 195.95 (C-8), 169.15 (C-1), 166.59 (C-5), 160.52 (C-16), 148.35 (C-7), 143.70 (C-20), 135.51 (C-9), 134.47 (C-12), 129.03 (C-10), 128.95 (C-11), 128.72 (C-13), 127.92 (C-14), 114.49 (C-15), 111.56 (C-19), 110.77 (C-18), 82.24 (C-4), 60.01 (C-6), 55.48 (C-17), 54.24 (C-2), 51.69 (C-3) ppm.

Diastereoisomer:

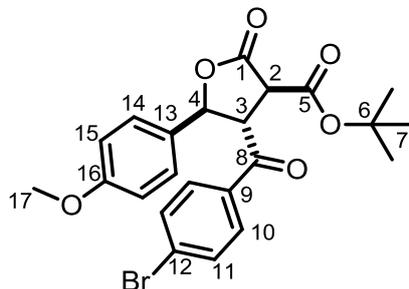
1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, $^3J_{10H,11H} = 8.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.57 (td, $^3J_{12H,11H} = 7.4$ Hz, $^4J_{12H,10H} = 1.2$ Hz, 1 H, 12-H), 7.42 (m_c, 3 H, 11-H, 20-H), 7.24 (d, $^3J_{14H,15H} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.89 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 6.40 (d, $^3J_{18H,19H} = 3.3$ Hz, 1 H, 18-H), 6.33 (dd, $^3J_{19H,18H} = 3.3$ Hz, $^3J_{19H,20H} = 1.8$ Hz, 1 H, 19-H), 5.97 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 5.18 (d, $^2J_{6Ha,6Hb} = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_a), 5.16 (d, $^2J_{6Hb,6Ha} = 13.1$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.82 (dd, $^3J_{3H,2H} = 10.3$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.31 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 195.95 (C-8), 169.15 (C-1), 166.59 (C-5), 160.52 (C-16), 148.35 (C-7), 143.70 (C-20), 135.51 (C-9), 134.47 (C-12), 129.03 (C-10), 128.95 (C-11), 128.72 (C-13), 127.92 (C-14), 114.49 (C-15), 111.56 (C-19), 110.77 (C-18), 82.24 (C-4), 60.01 (C-6), 55.48 (C-17), 54.24 (C-2), 51.69 (C-3) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$C_{24}H_{20}NO_7 + NH_4^+$]: 438.1547, gefunden: 438.1549.

IR: $\tilde{\nu} = 2970, 2941, 2829, 1782, 1736, 1680, 1612, 1516, 1366, 1300, 1250, 1150, 992, 833$ cm⁻¹.

β -(4-Brombenzoyl)- α -carbonsäure-*tert*-butylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT16)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μ mol), *t*BuOH **Alk1** (106 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT16** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (78.3 mg, 160 μ mol, 66 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B1** (21.9 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μ L, 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 50 min vollständig umgesetzt, das Produkt **LT16** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelber Feststoff (29.9 mg, 63.0 μ mol, 63 %, e.r. 86:14) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.51 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 10-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 6.87 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 5.48 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.72 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 3-H), 4.12 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 1.45 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.55 (C-8), 169.53 (C-1), 165.82 (C-5), 160.59 (C-16), 134.48 (C-9), 132.30 (C-11), 130.47 (C-10), 130.01 (C-13), 128.92 (C-12), 127.87 (C-14), 114.57 (C-15), 84.06 (C-6), 81.69 (C-4), 55.51 (C-17), 54.35 (C-2), 52.69 (C-3), 28.02 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 11-H), 7.62 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.2$ Hz, 2 H, 10-H), 7.23 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 15-H), 6.89 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 15-H), 6.15 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.21 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.05 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H), 1.43 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 195.55 (C-8), 169.53 (C-1), 165.82 (C-5), 160.59 (C-16), 134.48 (C-9), 132.30 (C-11), 130.47 (C-10), 130.01 (C-13), 128.92 (C-12), 127.87 (C-14), 114.57 (C-15), 84.06 (C-6), 81.69 (C-4), 55.51 (C-17), 54.35 (C-2), 52.69 (C-3), 28.02 (C-7) ppm.

Smp.: 89 – 91 °C.

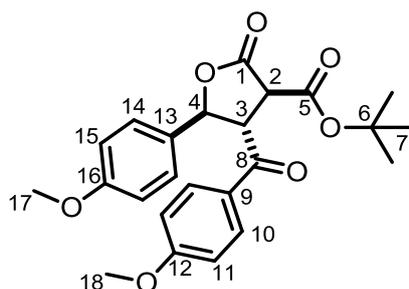
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{BrO}_6 + \text{NH}_4^+$]: 492.1016, gefunden: 492.1018.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2982, 1806, 1713, 1678, 1318, 1145, 1002, 823, 743 cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [*n*-Heptan/*i*-PrOH (80:20), 264 nm]; $R_{\text{t (major)}} = 25.7$ min, $R_{\text{t (minor)}} = 12.9$ min (e.r. 86:14).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72$ (c 0.17, CHCl_3)

α -Carbonsäure-*tert*-butylester- β -(4-methoxybenzoyl)- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT17)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT17** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (57.7 mg, 140 μmol , 54 %, d.r. >95:5) erhalten.

Akzeptor **MM1** (27.5 mg, 0.10 mmol), Donor **B4** (25.1 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV9 nach 2.5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT17** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als farbloser Feststoff (27.7 mg, 65.0 μmol , 65 %, e.r. 84:16) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 9.1$ Hz, 2 H, 10-H), 7.24 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 6.85 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 15-H), 6.82 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 9.1$ Hz, 2 H, 11-H), 5.51 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.72 (t, $^3J_{3\text{H},2\text{H},4\text{H}} = 9.6$ Hz, 1 H, 3-H),

4.13 (d, $^3J_{2H,3H} = 10.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.82 (s, 3 H, 18-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 1.44 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.47 (C-8), 169.99 (C-1), 166.03 (C-5), 164.66 (C-12), 160.39 (C-16), 131.51 (C-10), 129.30 (C-13), 128.78 (C-9), 127.84 (C-14), 114.43 (C-11), 114.13 (C-15), 83.69 (C-6), 81.96 (C-4), 55.67 (C-18), 55.44 (C-17), 53.93 (C-2), 52.89 (C-3), 27.98 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $^3J_{10H,11H} = 8.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.37 (d, $^3J_{14H,15H} = 8.3$ Hz, 2 H, 14-H), 6.93 (d, $^3J_{15H,14H} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 6.89 (d, $^3J_{11H,10H} = 8.8$ Hz, 2 H, 11-H), 6.20 (d, $^3J_{4H,3H} = 8.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.26 (t, $^3J_{3H,2H,4H} = 9.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.05 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.86 (s, 3 H, 18-H), 3.78 (s, 3 H, 17-H), 1.27 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 192.25 (C-8), 169.91 (C-1), 164.38 (C-5), 164.34 (C-12), 160.12 (C-16), 130.76 (C-10), 129.85 (C-13), 129.07 (C-9), 127.64 (C-14), 114.32 (C-11), 114.24 (C-15), 84.00 (C-6), 81.66 (C-4), 55.70 (C-18), 55.42 (C-17), 54.70 (C-2), 53.30 (C-3), 27.68 (C-7) ppm.

Smp.: 131 – 133 °C.

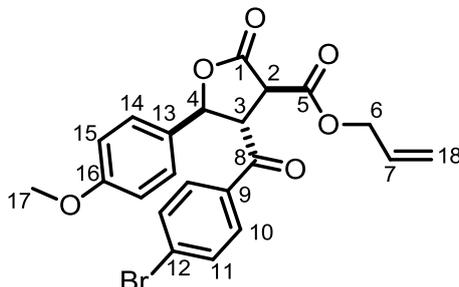
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_7 + \text{NH}_4^+$]: 444.2017, gefunden: 444.2017.

IR: $\tilde{\nu} = 2981, 2926, 1778, 1723, 1586, 1285, 1170, 832$ cm^{-1} .

Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels HPLC mit der Säule Chiralpak IB bestimmt [n -Heptan/ i -PrOH (80:20), 282 nm]; $R_{t(\text{major})} = 24.2$ min, $R_{t(\text{minor})} = 14.8$ min (e.r. 84:16).

$[\alpha]_D^{20} = -75$ (c 0.09, CHCl_3)

**β -(4-Brombenzoyl)- α -carbonsäureallylester- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton
(LT18)**



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μ mol), AllylOH **Alk3** (68 μ L, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 3 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT18** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbes Harz (64.3 mg, 140 μ mol, 32 %, d.r. 92:8) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.49 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.22 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 14-H), 6.87 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 15-H), 5.87 (m_c, 1 H, 7-H), 5.44 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 4-H), 5.34 (dq, $^3J_{18\text{H}_a,7\text{H}} = 17.3$ Hz, $^2J_{18\text{H}_a,18\text{H}_b} = 1.5$ Hz, 1 H, 18-H_a), 5.25 (dq, $^3J_{18\text{H}_b,7\text{H}} = 10.4$ Hz, $^2J_{18\text{H}_b,18\text{H}_a} = 1.6$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.79 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.73 (ddt, $^2J_{6\text{H}_a,6\text{H}_b} = 13.2$ Hz, $^3J_{6\text{H}_a,7\text{H}} = 5.8$ Hz, $^4J_{6\text{H}_a,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.65 (ddt, $^2J_{6\text{H}_b,6\text{H}_a} = 13.2$ Hz, $^3J_{6\text{H}_b,7\text{H}} = 5.9$ Hz, $^4J_{6\text{H}_b,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.34 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.17 (C-8), 169.00 (C-1), 166.49 (C-5), 160.69 (C-16), 134.33 (C-9), 132.30 (C-11), 131.02 (C-7), 130.47 (C-10), 130.12 (C-13), 128.51 (C-12), 127.89 (C-14), 119.45 (C-18), 114.61 (C-15), 82.09, 67.21 (C-6), 55.50 (C-17), 54.38 (C-2), 51.65 (C-3) ppm.

Diastereoisomer:

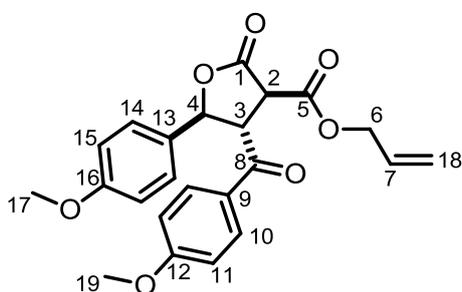
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 10-H), 7.64 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.33 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 14-H), 6.91 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 15-H), 6.10 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.4$ Hz, 1 H, 4-H), 5.70 (m_c, 1 H, 7-H), 5.21 (d, $^3J_{18\text{H}_a,7\text{H}} = 12.9$ Hz, 1 H, 18-H_a), 5.18 (d, $^3J_{18\text{H}_b,7\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 18-H_b), 4.79 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.4$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.73 (ddt, $^2J_{6\text{H}_a,6\text{H}_b} = 13.2$ Hz, $^3J_{6\text{H}_a,7\text{H}} = 5.8$ Hz, $^4J_{6\text{H}_a,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.65 (ddt, $^2J_{6\text{H}_b,6\text{H}_a} = 13.2$ Hz, $^3J_{6\text{H}_b,7\text{H}} = 5.9$ Hz, $^4J_{6\text{H}_b,18\text{H}} = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.15 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.7$ Hz, 1 H, 2-H), 3.76 (s, 3 H, 17-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 195.17 (C-8), 169.00 (C-1), 166.49 (C-5), 160.69 (C-16), 134.33 (C-9), 132.30 (C-11), 131.02 (C-7), 130.47 (C-10), 130.12 (C-13), 128.51 (C-12), 127.89 (C-14), 119.45 (C-18), 114.61 (C-15), 82.09, 67.21 (C-6), 55.50 (C-17), 54.38 (C-2), 51.65 (C-3) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrO}_6 + \text{Na}^+$]: 481.0257, gefunden: 481.0259.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2931, 2836, 1783, 1733, 1678, 1612, 1584, 1516, 1399, 1299, 1250, 1150, 1071, 990, 936, 830 cm^{-1} .

α -Carbonsäureallylester- β -(4-methoxybenzoyl)- γ -(4-methoxyphenyl)- γ -butyrolacton (LT19)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μmol), AllylOH **Alk3** (68 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 3 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT19** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelber Feststoff (63.3 mg, 150 μmol , 62 %, d.r. 87:13) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 10-H), 7.22 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 14-H), 6.85 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.1$ Hz, 2 H, 11-H), 6.80 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.4$ Hz, 2 H, 15-H), 5.85 (m_c, 1 H, 7-H), 5.47 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 4-H), 5.32 (dt, $^3J_{18\text{Ha},7\text{H}} = 17.0$ Hz, $^2J_{18\text{Ha},18\text{Hb}} = 1.4$ Hz, 1 H, H_a-18), 5.22 (dq, $^3J_{18\text{Hb},7\text{H}} = 10.4$ Hz, $^2J_{18\text{Hb},18\text{Ha}} = 1.4$ Hz, 1 H, H_b-18), 4.79 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 9.0$ Hz, 1 H, 3-H), 4.71 (dd, $^2J_{6\text{Ha},6\text{Hb}} = 13.4$ Hz, $^3J_{6\text{Ha},7\text{H}} = 5.5$ Hz, 1 H, 6-H_a), 4.63 (ddt, $^2J_{6\text{Hb},6\text{Ha}} = 13.2$ Hz, $^3J_{6\text{Hb},7\text{H}} = 5.7$ Hz, $^4J_{6\text{Hb},18\text{H}} = 1.3$ Hz, 1 H, 6-H_b), 4.35 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.5$ Hz, 1 H, 2-H), 3.81 (s, 3 H, 19-H), 3.77 (s, 3 H, 17-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.02 (C-8), 169.47 (C-1), 166.69 (C-5), 164.71 (C-12), 160.48 (C-16), 131.54 (C-10), 131.12 (C-7), 128.90 (C-9), 128.61 (C-13), 127.87 (C-14), 119.19 (C-18), 114.46 (C-11), 114.14 (C-15), 82.37 (C-4), 66.99 (C-6), 55.66 (C-19), 55.43 (C-17), 53.92 (C-2), 51.80 (C-3) ppm.

Diastereoisomer:

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, ³J_{10H,11H} = 8.6 Hz, 2 H, 10-H), 7.33 (d, ³J_{14H,15H} = 8.4 Hz, 2 H, 14-H), 6.90 (d, ³J_{11H,10H} = 8.8 Hz, 2 H, 11-H), 6.87 (d, ³J_{15H,14H} = 8.4 Hz, 2 H, 15-H), 6.11 (d, ³J_{4H,3H} = 8.4 Hz, 1 H, 4-H), 5.69 (ddt, ³J_{7H,18Ha} = 16.4 Hz, ³J_{7H,18Hb} = 11.1 Hz, ³J_{7H,6H} = 5.7 Hz, 1 H, 7-H), 5.19 – 5.12 (m, 2 H, 18-H), 4.49 (d, ³J_{2H,3H} = 5.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.12 (dd, ³J_{3H,4H} = 8.2 Hz, ³J_{3H,2H} = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.91 (dt, ²J_{6Ha,6Hb} = 22.7 Hz, ⁴J_{6Ha,18H} = 1.6 Hz, 1 H, 6-H_a), 3.84 (s, 3 H, 19-H), 3.76 (s, 3 H, 17-H), 3.67 (dt, ²J_{6Hb,6Ha} = 21.9 Hz, ⁴J_{6Hb,18H} = 1.5 Hz, 1 H, 6-H_b) ppm.

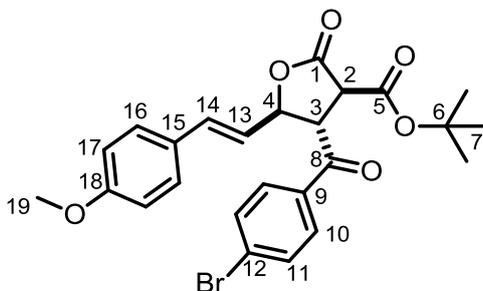
¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 192.57 (C-8), 169.38 (C-1), 165.34 (C-5), 164.40 (C-12), 160.20 (C-16), 130.94 (C-10), 130.73 (C-7), 129.43 (C-9), 128.72 (C-13), 127.54 (C-14), 119.24 (C-18), 114.38 (C-11), 114.28 (C-15), 81.83 (C-4), 66.86 (C-6), 60.44 (C-19), 54.20 (C-17), 53.84 (C-2), 51.95 (C-3) ppm.

Smp.: 120 – 121 °C.

HR-MS: m/z berechnet [C₂₃H₂₂O₆+H⁺]: 411.1438, gefunden: 411.1436.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2945, 2843, 1789, 1737, 1601, 1246, 1188, 995, 826, 615 cm⁻¹.

β-(4-Brombenzoyl)-α-carbonsäure-*tert*-butylester-γ-(4-methoxystyryl)-γ-butyrolacton (LT20)



Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 3 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT20** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (Petrolether/EtOAc 85:15) gereinigt und als gelbliches Harz (65.0 mg, 130 μmol, 52 %, d.r. 94:6) erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, ³J_{10H,11H} = 8.7 Hz, 2 H, 10-H), 7.60 (d, ³J_{11H,10H} = 8.7 Hz, 2 H, 11-H), 7.27 (d, ³J_{16H,17H} = 8.3 Hz, 2 H, 16-H), 6.84 (d, ³J_{17H,16H} = 8.3 Hz, 2 H, 17-H), 6.55 (d, ³J_{14H,13H} = 15.7 Hz, 1 H, 14-H), 6.10 (dd, ³J_{13H,14H} = 15.7 Hz, ³J_{13H,4H} = 7.9 Hz, 1 H, 13-H), 5.15 (t, ³J_{4H,3H,13H} = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 4.60 (dd, ³J_{3H,2H} = 9.2 Hz,

$^3J_{3H,4H} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.04 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.3$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 1.45 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 195.35 (C-8), 169.52 (C-1), 165.79 (C-5), 160.34 (C-18), 135.42 (C-14), 134.40 (C-9), 132.44 (C-11), 130.56 (C-10), 130.07 (C-15), 128.37 (C-16), 127.88 (C-12), 121.77 (C-13), 114.32 (C-17), 84.02 (C-6), 81.50 (C-4), 55.45 (C-19), 52.05 (C-4), 51.92 (C-3), 28.00 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

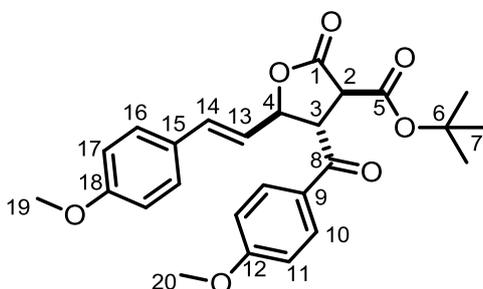
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $^3J_{10H,11H} = 8.7$ Hz, 2 H, 10-H), 7.64 (d, $^3J_{11H,10H} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.31 (d, $^3J_{16H,17H} = 8.3$ Hz, 2 H, 16-H), 6.94 (d, $^3J_{17H,16H} = 8.3$ Hz, 2 H, 17-H), 6.35 (d, $^3J_{14H,13H} = 15.5$ Hz, 1 H, 14-H), 6.04 (dd, $^3J_{13H,14H} = 15.8$ Hz, $^3J_{13H,4H} = 6.9$ Hz, 1 H, 13-H), 5.75 (t, $^3J_{4H,3H,13H} = 7.7$ Hz, 1 H, 4-H), 4.13 (dd, $^3J_{3H,2H} = 10.0$ Hz, $^3J_{3H,4H} = 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.99 (d, $^3J_{2H,3H} = 9.6$ Hz, 1 H, 2-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 1.25 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 193.69 (C-8), 164.19 (C-1), 162.36 (C-5), 152.69 (C-18), 135.54 (C-14), 134.31 (C-9), 132.59 (C-11), 130.46 (C-10), 130.07 (C-15), 129.99 (C-16), 126.98 (C-12), 121.89 (C-13), 114.73 (C-17), 81.09 (C-6), 79.29 (C-4), 55.59 (C-19), 52.53 (C-4), 51.06 (C-3), 27.68 (C-7) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrO}_6 + \text{NH}_4^+$]: 518.1173, gefunden: 518.1169.

IR: $\tilde{\nu} = 2982, 2931, 2836, 1780, 1725, 1681, 1606, 1584, 1512, 1369, 1247, 1142, 1070, 1031, 965, 821, 733$ cm^{-1} .

α -Carbonsäure-*tert*-butylester- β -(4-methoxybenzoyl)- γ -(4-methoxystyryl)- γ -butyrolacton (LT21)



Akzeptor **MM9** (72.0 mg, 0.25 mmol), Donor **B4** (62.8 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL , 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 3 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT21** wurde säulenchromatographisch über

Kieselgel (Petrolether/EtOAc 80:20) gereinigt und als gelbliches Harz (76.9 mg, 170 μmol , 67 %, d.r. 95:5) erhalten.

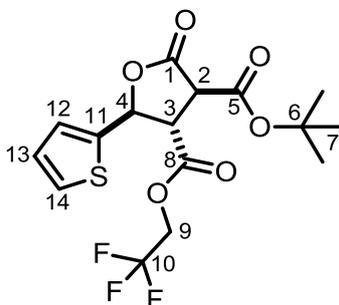
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 10-H), 7.28 (d, $^3J_{16\text{H},17\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 16-H), 6.92 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 11-H), 6.84 (d, $^3J_{17\text{H},16\text{H}} = 8.3$ Hz, 2 H, 17-H), 6.56 (d, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 15.7$ Hz, 1 H, 14-H), 6.11 (dd, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 15.9$ Hz, $^3J_{13\text{H},4\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 13-H), 5.17 (t, $^3J_{4\text{H},3\text{H},13\text{H}} = 7.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.61 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 9.5$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 7.7$ Hz, 1 H, 3-H), 4.06 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 9.4$ Hz, 1 H, 2-H), 3.86 (s, 3 H, 20-H), 3.80 (s, 3 H, 19-H), 1.45 (s, 9 H, 7-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 194.39 (C-8), 170.03 (C-1), 166.06 (C-5), 164.77 (C-12), 160.25 (C-18), 135.04 (C-14), 131.65 (C-10), 128.74 (C-9), 128.36 (C-16), 128.17 (C-15), 122.19 (C-13), 114.32 (C-11), 114.29 (C-17), 83.75 (C-6), 81.85 (C-4), 55.75 (C-20), 55.48 (C-19), 52.16 (C-2), 51.77 (C-3), 28.04 (C-7) ppm.

HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_7 + \text{H}^+$]: 453.1908, gefunden: 453.1906.

IR: $\tilde{\nu} = 2982, 2945, 1786, 1720, 1584, 1514, 1253, 1142, 838, 748, 606$ cm^{-1} .

α -Carbonsäure-*tert*-butylester- β -(carbonsäure-2,2,2-trifluorethylester)- γ -(thiophen-2-yl)- γ -butyrolacton (LT22)



Akzeptor **MM5** (23.8 mg, 0.10 mmol), Donor **B13** (28.3 mg, 0.11 mmol), *t*BuOH **Alk1** (38 μL , 0.40 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 nach 5 h vollständig umgesetzt, das Produkt **LT22** wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH_2Cl_2) gereinigt und als farbloses Harz (30.8 mg, 78.0 μmol , 78 %, d.r. 84:16) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $^3J_{14\text{H},13\text{H}} = 5.1$ Hz, $^4J_{14\text{H},12\text{H}} = 1.1$ Hz, 1 H, 14-H), 7.21 (dd, $^3J_{12\text{H},13\text{H}} = 3.5$ Hz, $^4J_{12\text{H},14\text{H}} = 1.0$ Hz, 1 H, 12-H), 7.04 (dd, $^3J_{13\text{H},14\text{H}} = 4.9$ Hz, $^3J_{13\text{H},12\text{H}} = 3.6$ Hz, 1 H, 13-H), 5.78 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 4-H), 4.63 – 4.46 (m, 2 H, 9-H), 4.10 (dd, $^3J_{3\text{H},2\text{H}} = 10.8$ Hz, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 9.2$ Hz, 1 H, 3-H), 3.94 (d, $^3J_{2\text{H},3\text{H}} = 10.9$ Hz, 1 H, 2-H), 1.52 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 168.08 (C-8), 167.97 (C-1), 164.58 (C-5), 138.61 (C-11), 127.57 (C-14), 127.49 (C-13), 127.31 (C-12), 122.50 (q, *J* = 277.1 Hz, C-10), 84.36 (C-6), 76.29 (C-4), 61.36 (q, *J* = 37.2 Hz, C-9), 51.62 (C-2), 51.59 (C-3), 27.92 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

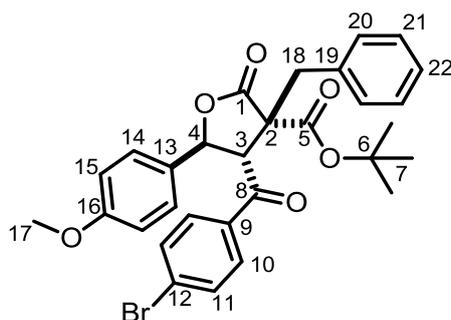
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (dd, ³*J*_{14H,13H} = 5.1 Hz, ⁴*J*_{14H,12H} = 1.0 Hz, 1 H, 14-H), 7.22 (dd, ³*J*_{12H,13H} = 3.5 Hz, ⁴*J*_{12H,14H} = 1.0 Hz, 1 H, 12-H), 7.02 (dd, ³*J*_{13H,14H} = 4.9 Hz, ³*J*_{13H,12H} = 3.6 Hz, 1 H, 13-H), 6.17 (d, ³*J*_{4H,3H} = 9.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.41 (dq, ²*J*_{9Ha,9Hb} = 12.6 Hz, ³*J*_{9H,F} = 8.2 Hz, 2 H, 9-H), 3.99 (d, ³*J*_{2H,3H} = 9.1 Hz, 1 H, 2-H), 3.70 (t, ³*J*_{3H,2H,4H} = 9.1 Hz, 1 H, 3-H), 1.49 (s, 9 H, 7-H) ppm.

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 167.14 (C-8), 166.81 (C-1), 164.51 (C-5), 139.27 (C-11), 127.44 (C-14), 127.34 (C-13), 127.01 (C-12), 122.63 (q, *J* = 277.0 Hz, C-10), 84.96 (C-6), 77.58 (C-4), 61.39 (q, *J* = 37.1 Hz, C-9), 51.48 (C-2), 51.46 (C-3), 27.85 (C-7) ppm.

HR-MS: *m/z* berechnet [C₁₆H₁₇F₃O₆S+NH₄⁺]: 412.1036, gefunden: 412.1042.

IR: $\tilde{\nu}$ = 2978, 2926, 1785, 1762, 1732, 1371, 1280, 1137, 973, 839, 708 cm⁻¹.

α-Benzyl-β-(4-brombenzoyl)-α-carbonsäure-*tert*-butylester-γ-(4-methoxyphenyl)-γ-butyrolacton (LT24)



Akzeptor **MM1** (68.8 mg, 0.25 mmol), Donor **B3** (76.4 mg, 275 μmol), *t*BuOH **Alk1** (106 μL, 1.00 mmol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift AAV8 zum Zwischenprodukt **LT16** nach 2 h vollständig gebildet und ohne Aufarbeiten umgesetzt. Durch direkte Zugabe von K₂CO₃ (69.1 mg, 0.5 mmol, 2.0 Äq.) und BnBr (33 μL, 0.28 mmol, 1.1 Äq.) wurde das Endprodukt **LT23** nach 2.5 h gebildet, die Reaktion mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (CH₂Cl₂)

gereinigt und das Produkt **LT23** als farbloser Feststoff (90.9 mg, 160 μ mol, 64 %, d.r. 90:10) erhalten.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.5$ Hz, 2 H, 11-H), 7.35 (m, 3 H, 20-H, 22-H), 7.17 (m, 2 H, 21-H), 7.14 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 6.72 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 14-H), 6.68 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 15-H), 5.71 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 9.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.05 (d, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 9.6$ Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, 17-H), 3.65 (d, $^2J_{18\text{Ha},18\text{Hb}} = 14.7$ Hz, 1 H, 18-H_a), 3.08 (d, $^2J_{18\text{Hb},18\text{Ha}} = 14.7$ Hz, 1 H, 18-H_b), 1.57 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 195.50 (C-8), 173.49 (C-1), 166.99 (C-5), 160.27 (C-16), 135.83 (C-9), 135.64 (C-19), 131.86 (C-11), 130.73 (C-10), 129.87 (C-14), 129.46 (C-13), 129.31 (C-12), 129.15 (C-20), 127.87 (C-22), 127.63 (C-21), 114.33 (C-15), 84.42 (C-6), 81.27 (C-4), 62.24 (C-2), 57.38 (C-17), 55.43 (C-3), 37.53 (C-18), 28.02 (C-7) ppm.

Diastereoisomer:

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $^3J_{11\text{H},10\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 11-H), 7.58 (d, $^3J_{10\text{H},11\text{H}} = 8.6$ Hz, 2 H, 10-H), 7.28 (d, $^3J_{14\text{H},15\text{H}} = 8.7$ Hz, 2 H, 14-H), 7.23 (m, 3 H, 20-H, 22-H), 7.12 (m, 2 H, 21-H), 6.84 (d, $^3J_{15\text{H},14\text{H}} = 8.8$ Hz, 2 H, 15-H), 5.49 (d, $^3J_{4\text{H},3\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 4-H), 4.77 (d, $^3J_{3\text{H},4\text{H}} = 8.9$ Hz, 1 H, 3-H), 3.76 (s, 3 H, 17-H), 3.36 (d, $^2J_{18\text{Ha},18\text{Hb}} = 14.7$ Hz, 1 H, 18-H_a), 2.88 (d, $^2J_{18\text{Hb},18\text{Ha}} = 14.7$ Hz, 1 H, 18-H_b), 1.55 (s, 9 H, 7-H) ppm.

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 194.45 (C-8), 172.56 (C-1), 168.48 (C-5), 160.18 (C-16), 134.22 (C-9), 132.35 (C-19), 130.57 (C-11), 129.59 (C-10), 129.22 (C-14), 129.14 (C-13), 129.00 (C-12), 128.33 (C-20), 127.79 (C-22), 127.65 (C-21), 114.30 (C-15), 84.51 (C-6), 80.11 (C-4), 60.84 (C-2), 59.17 (C-17), 55.53 (C-3), 35.94 (C-18), 27.90 (C-7) ppm.

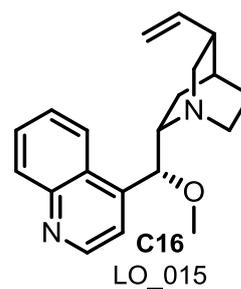
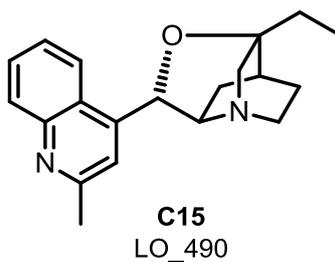
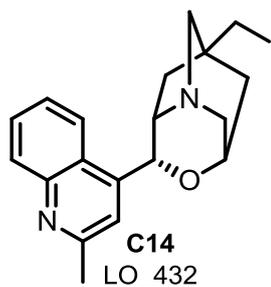
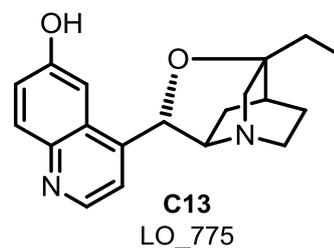
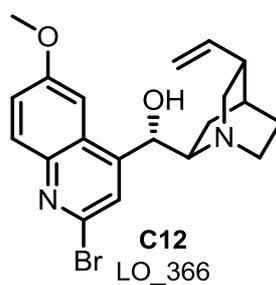
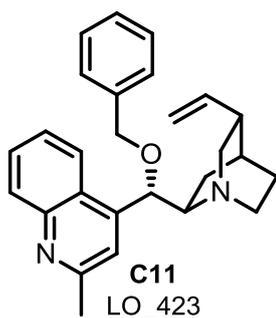
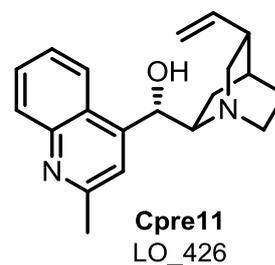
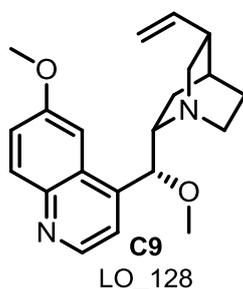
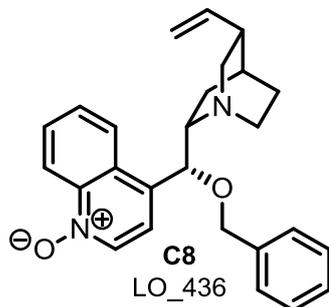
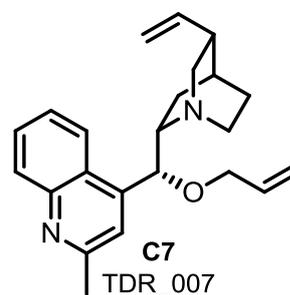
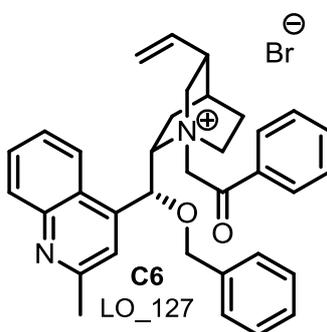
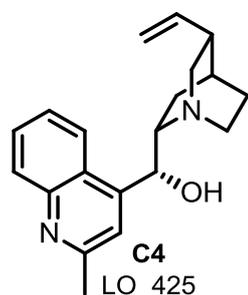
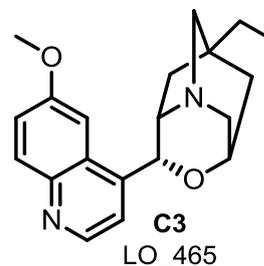
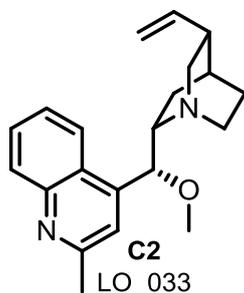
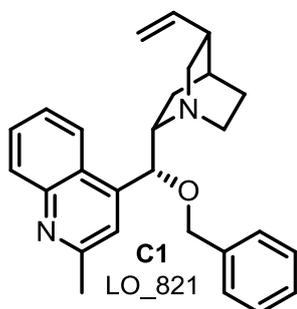
Smp.: 146 – 147 °C.

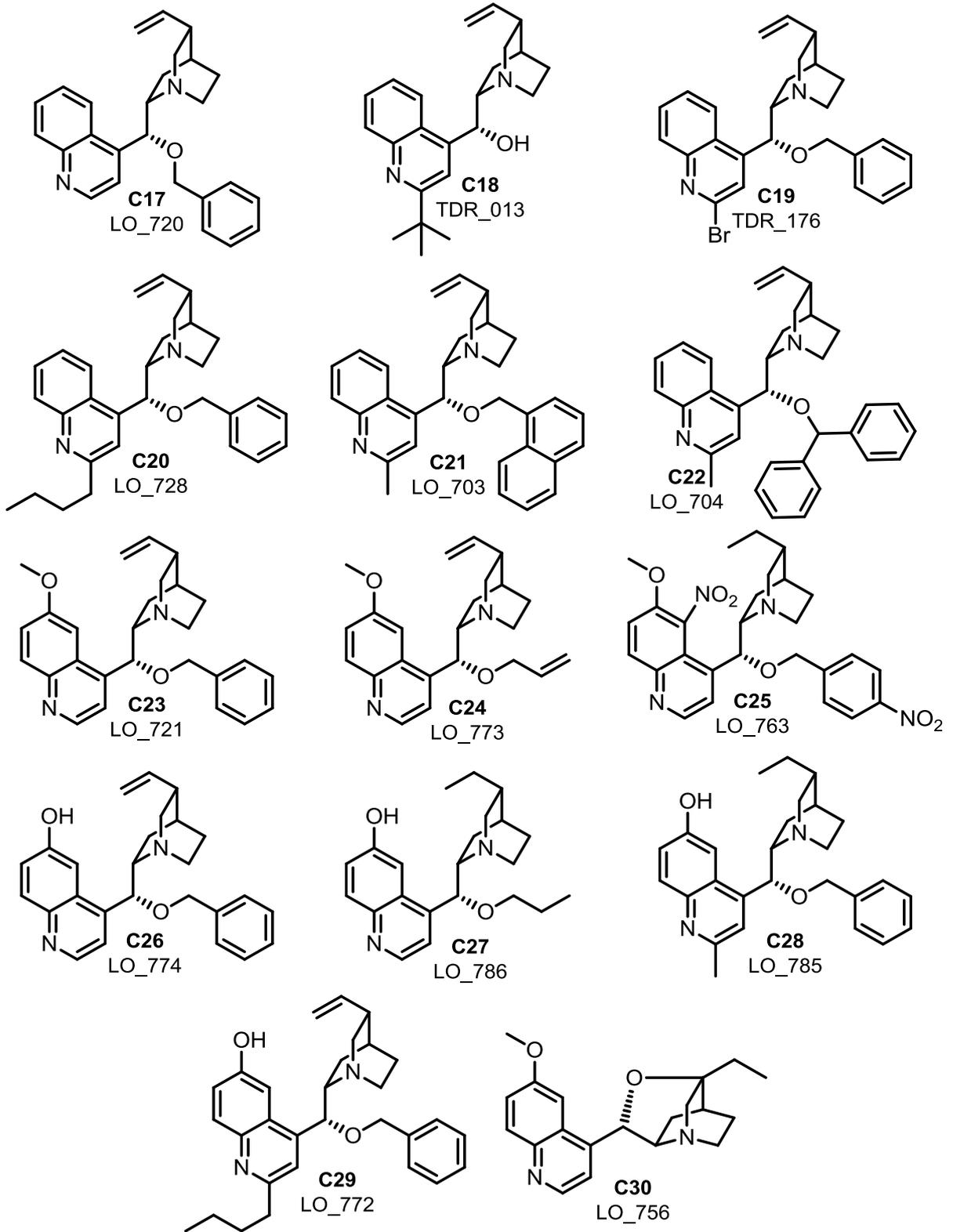
HR-MS: m/z berechnet [$\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{BrO}_6 + \text{NH}_4^+$]: 582.1486, gefunden: 582.1484.

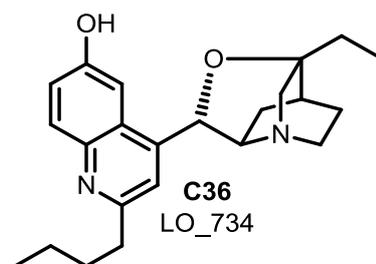
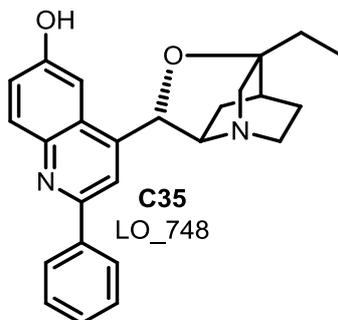
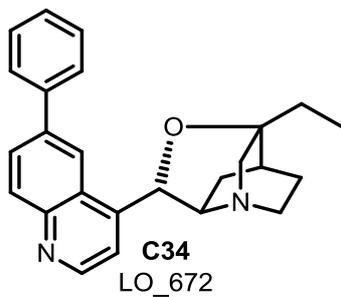
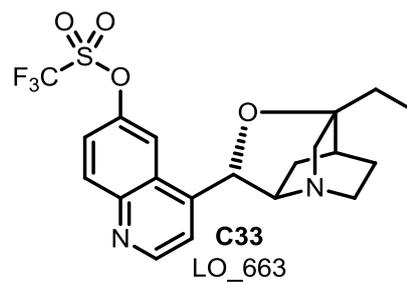
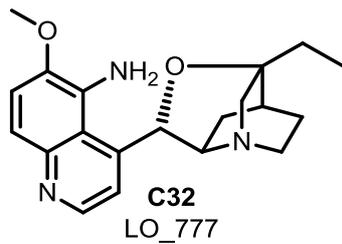
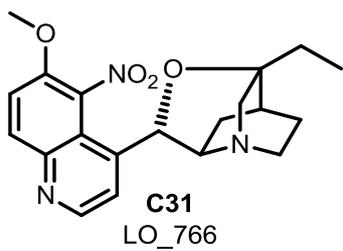
IR: $\tilde{\nu} = 2980, 2936, 1771, 1738, 1252, 1148, 1002, 888, 710$ cm^{-1} .

10 Formelregister

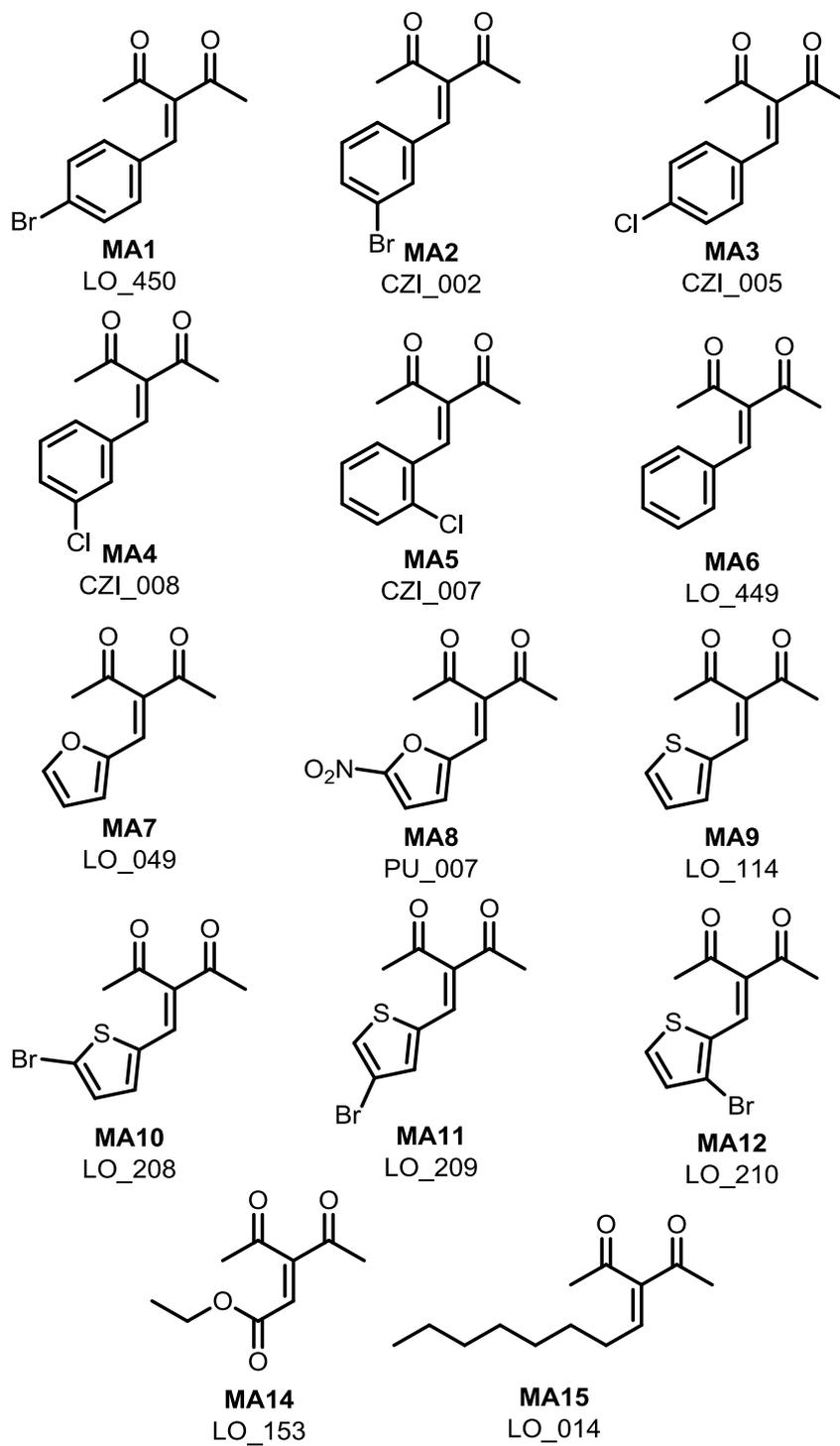
10.1 Cinchona-Alkaloide

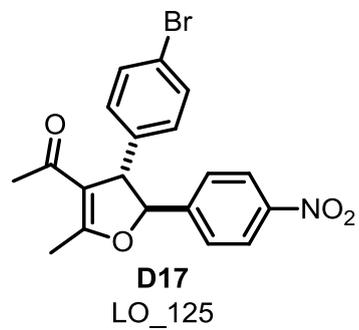
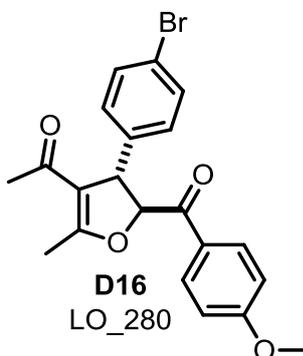
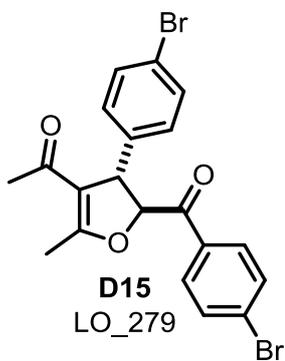
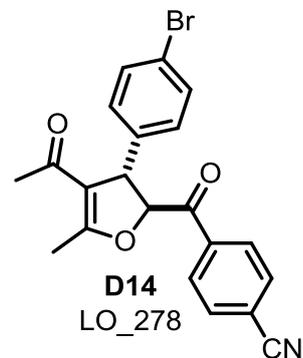
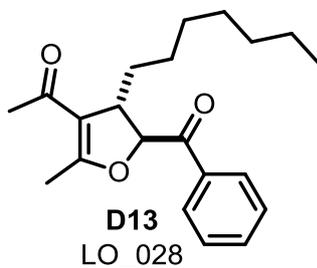
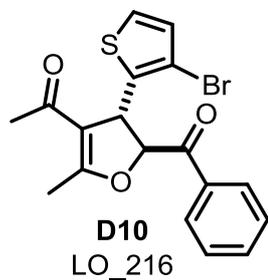
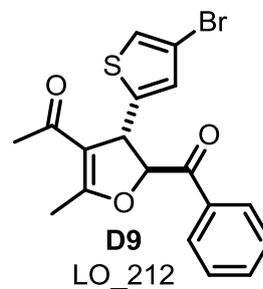
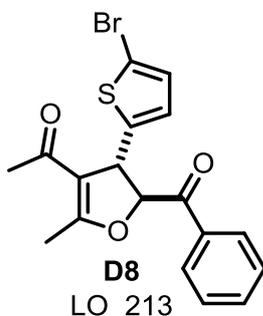
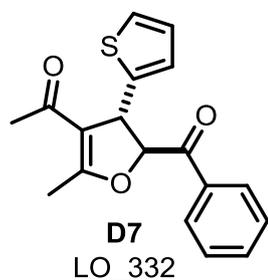
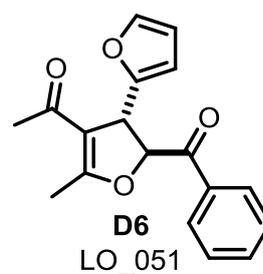
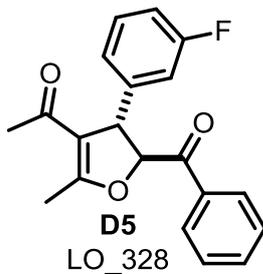
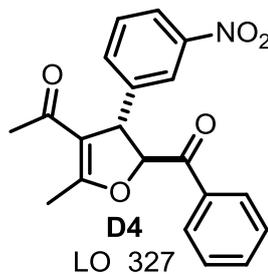
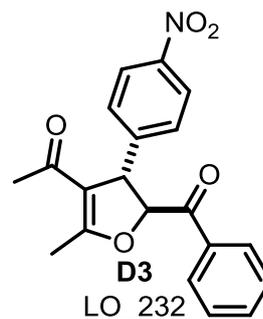
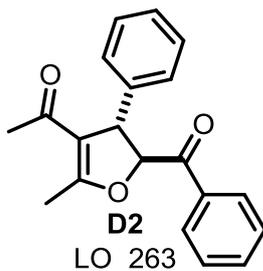
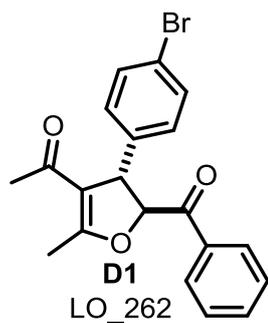


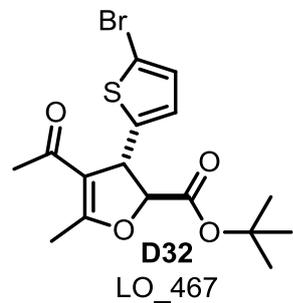
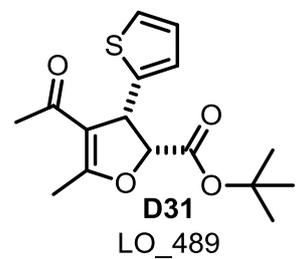
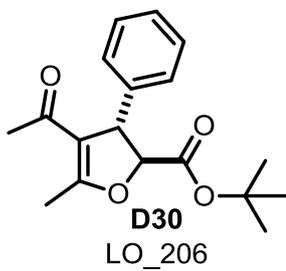
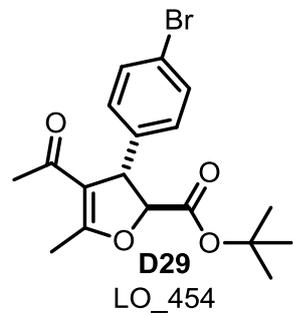
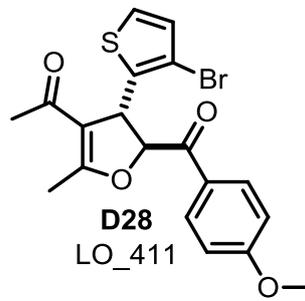
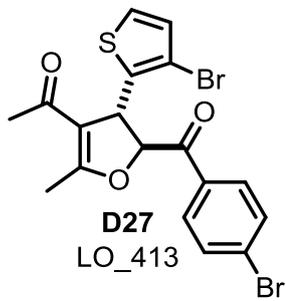
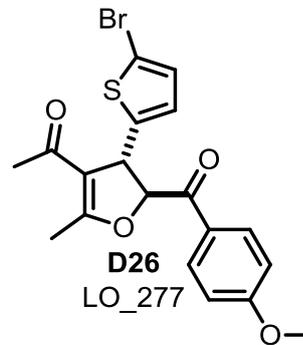
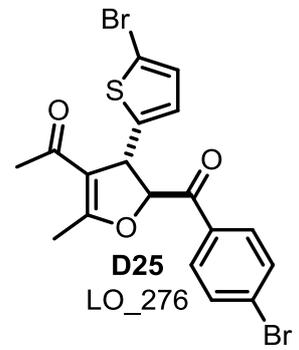
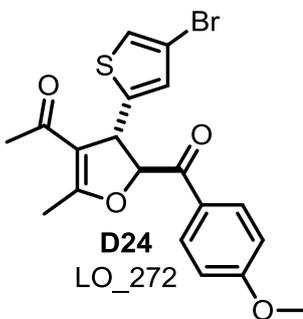
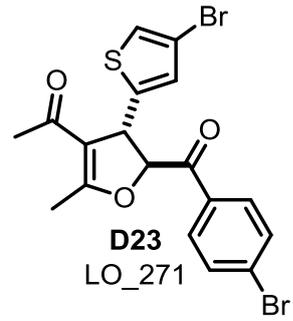
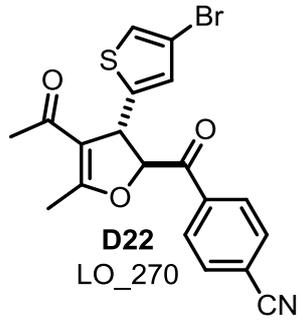
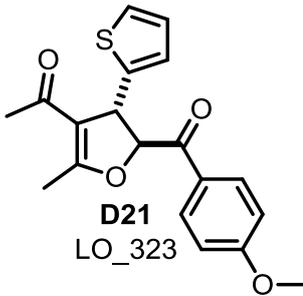
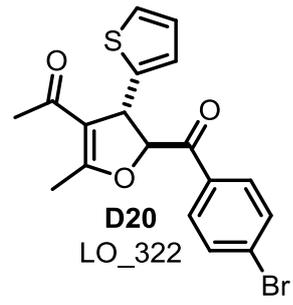
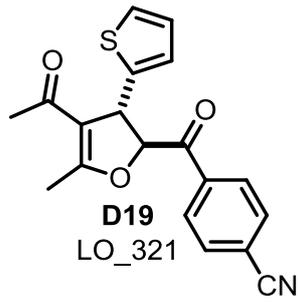
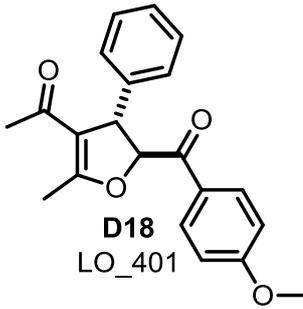


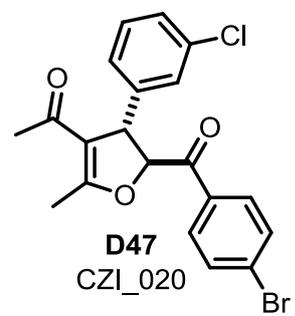
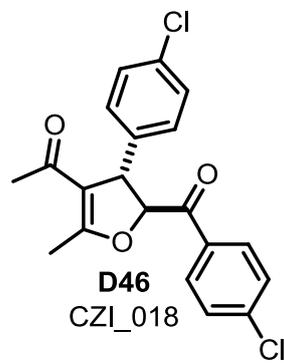
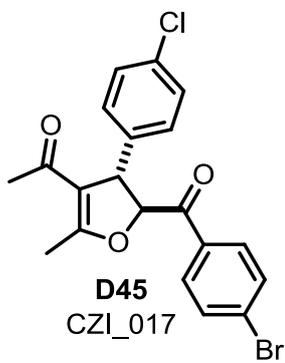
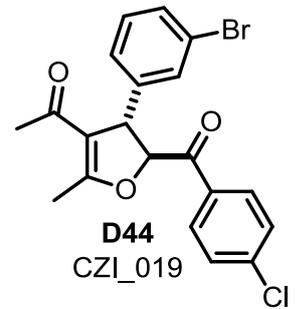
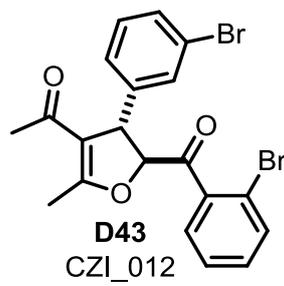
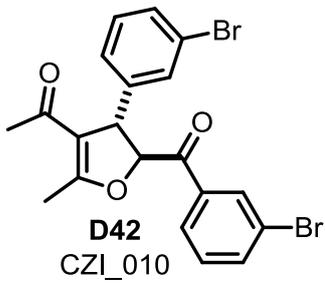
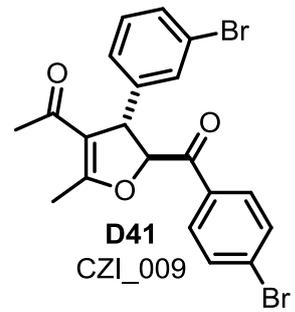
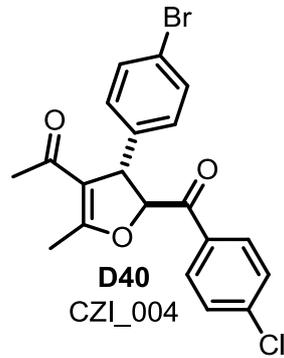
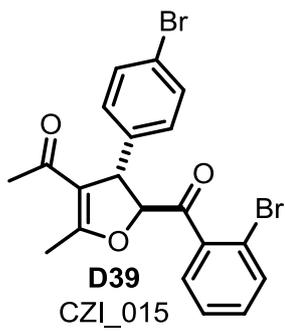
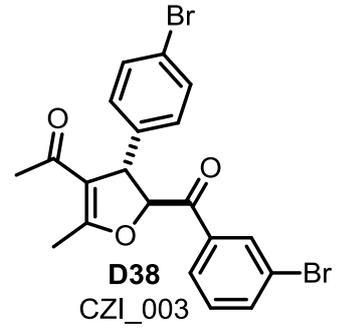
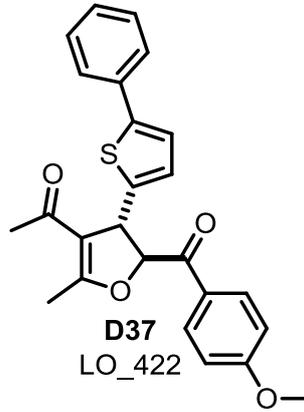
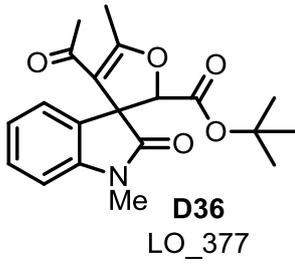
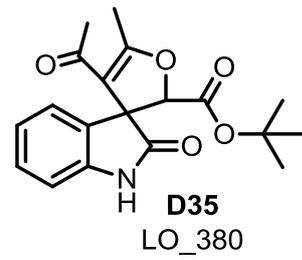
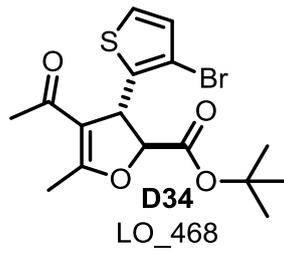
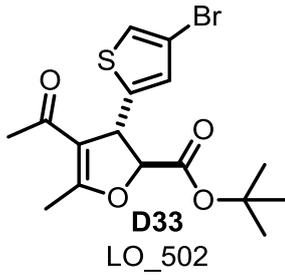


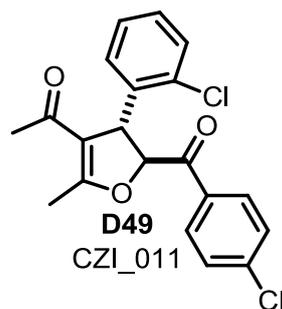
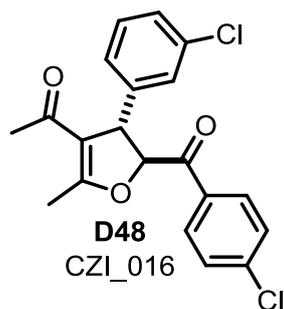
10.2 Michael-Akzeptoren und Dihydrofurane



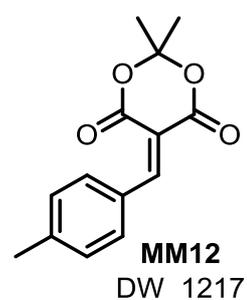
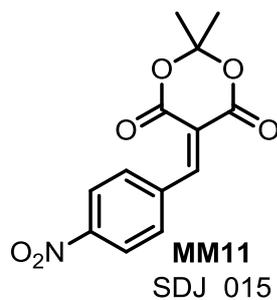
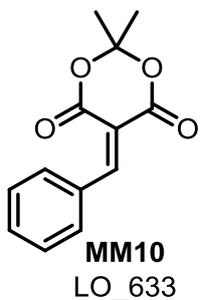
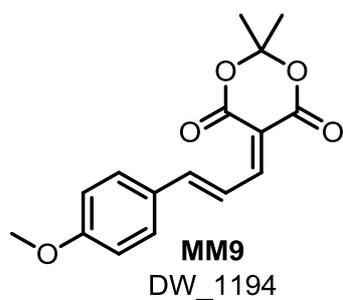
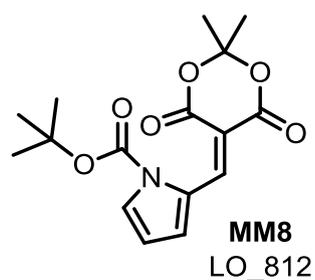
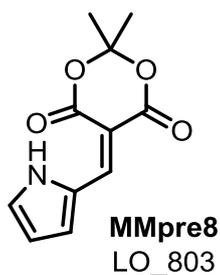
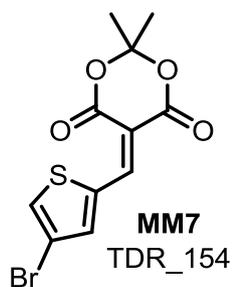
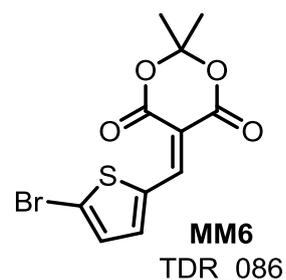
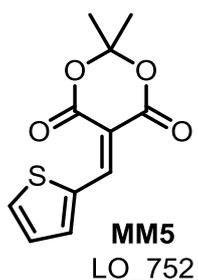
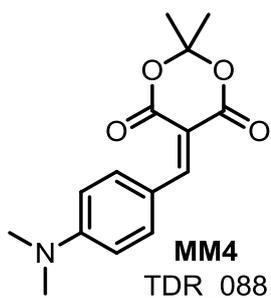
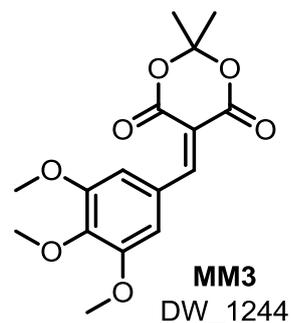
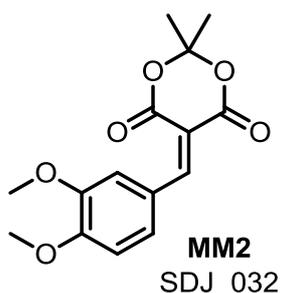
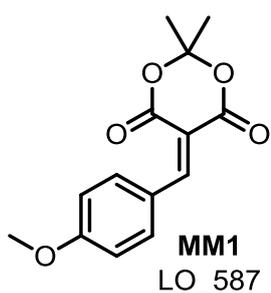


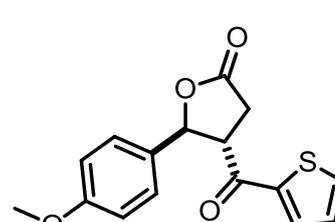
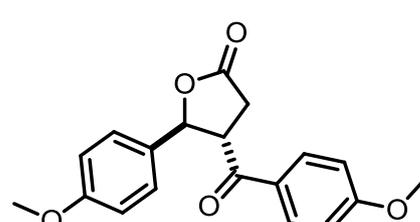
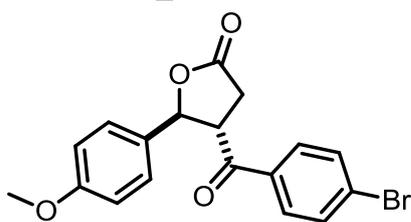
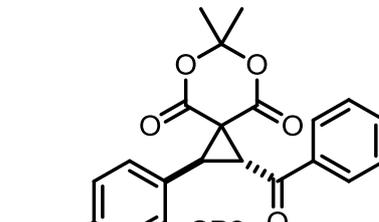
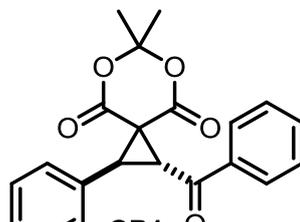
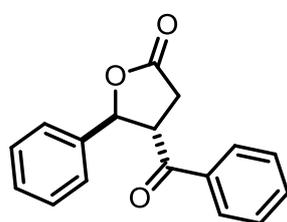
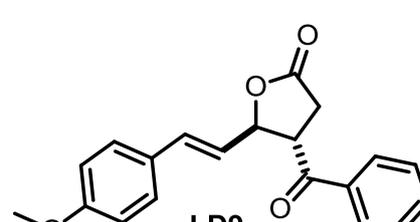
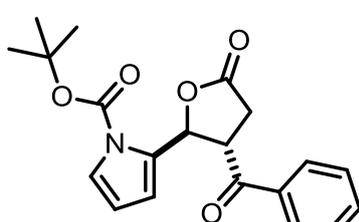
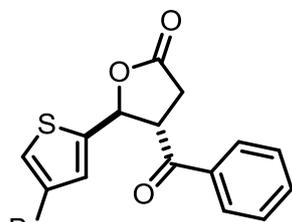
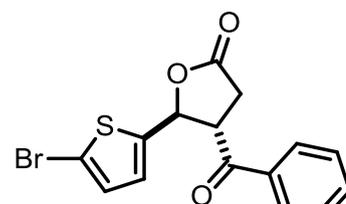
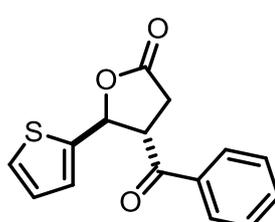
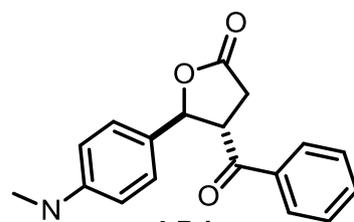
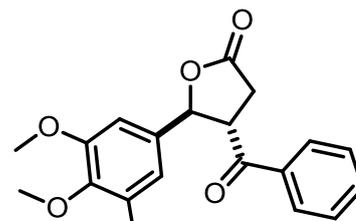
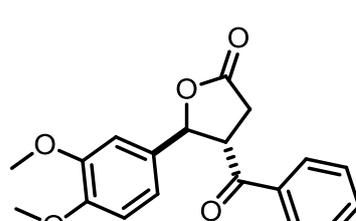
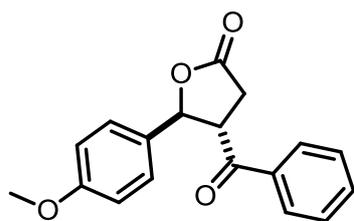


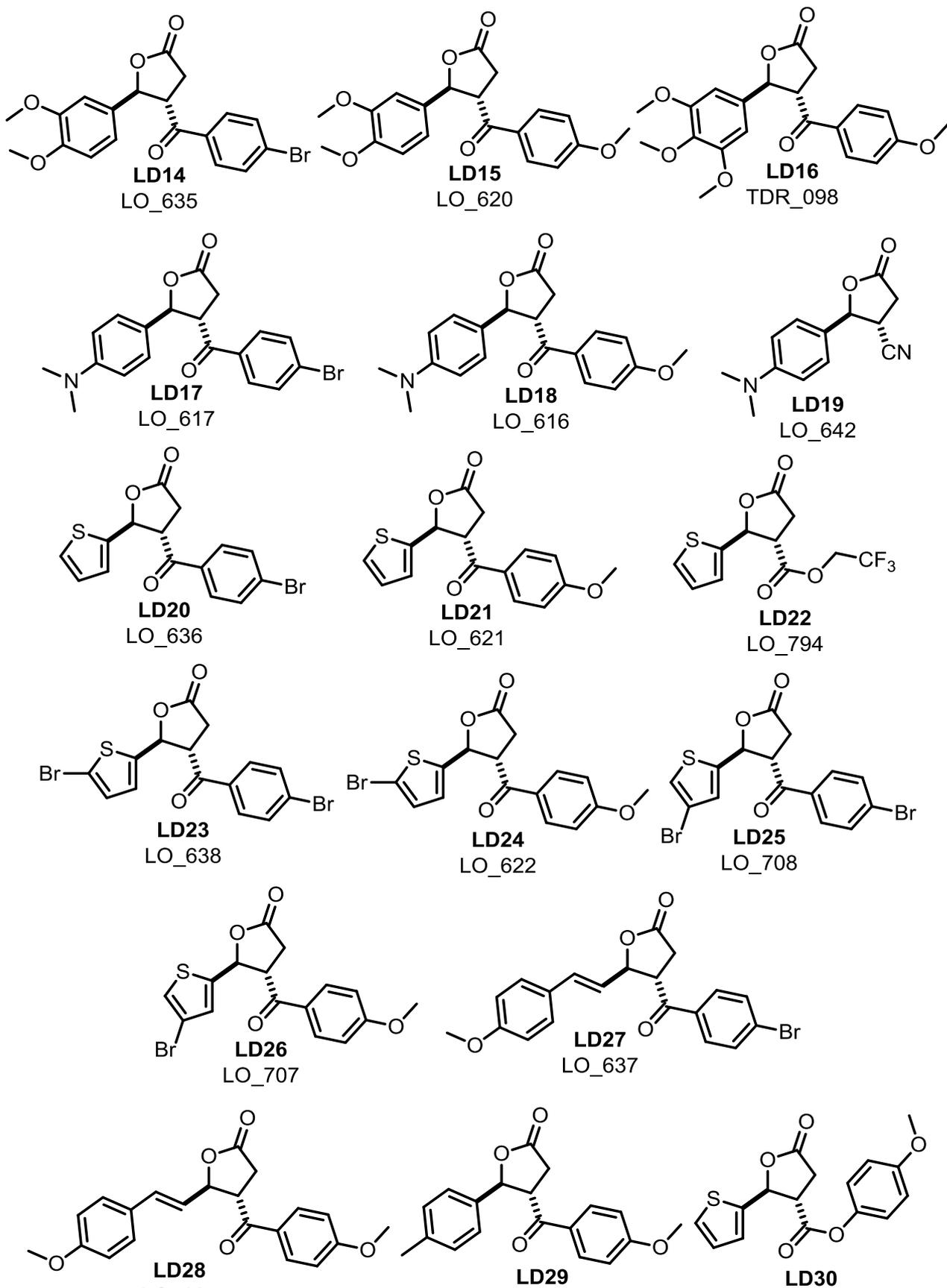


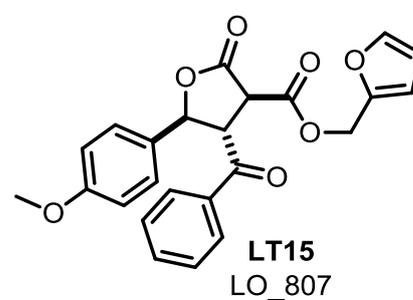
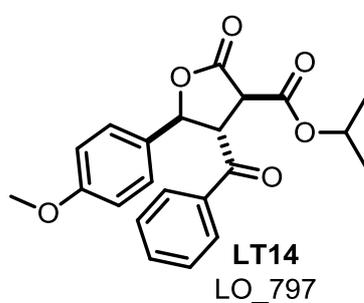
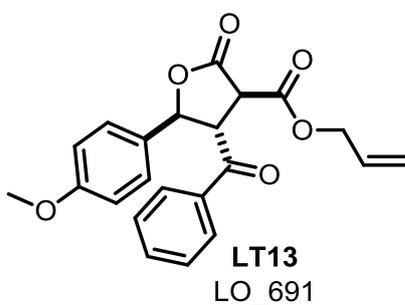
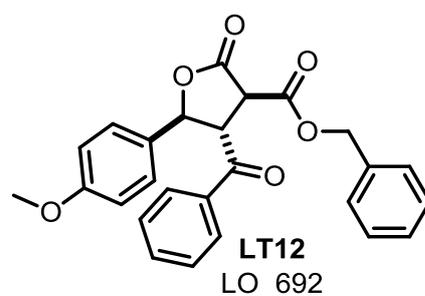
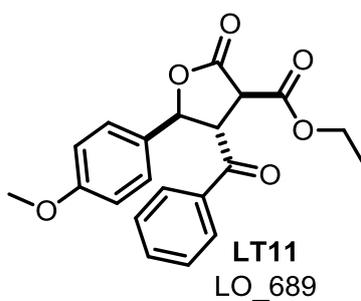
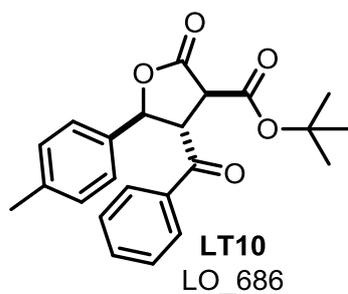
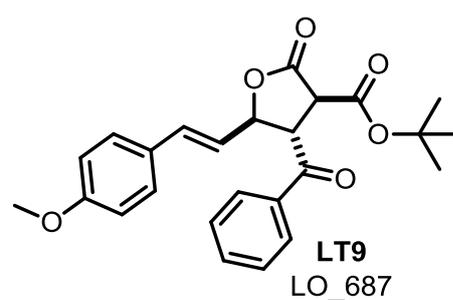
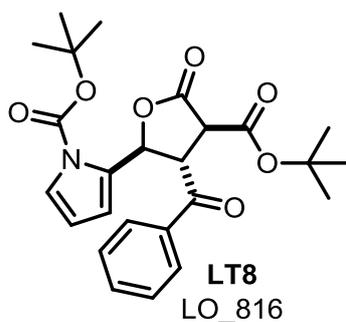
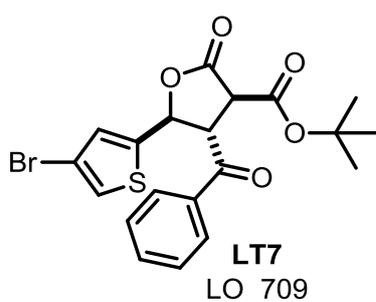
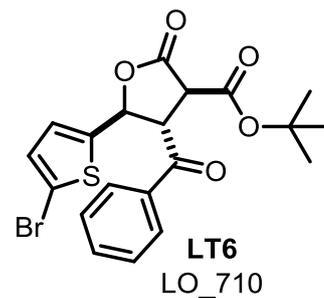
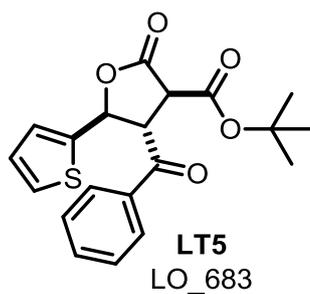
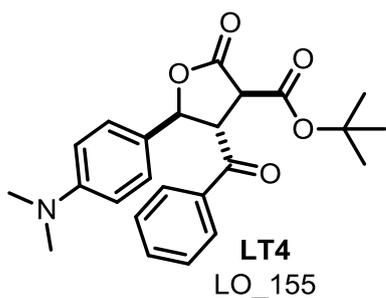
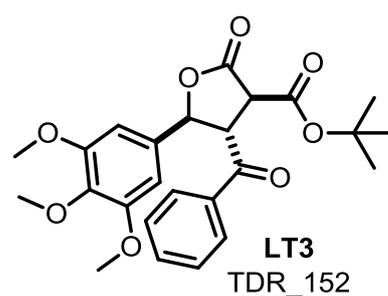
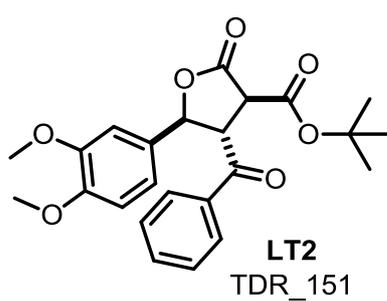
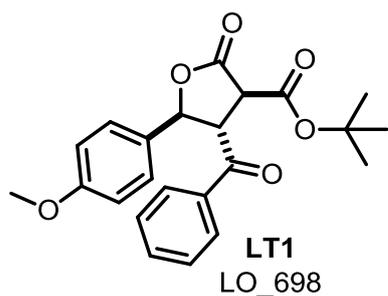


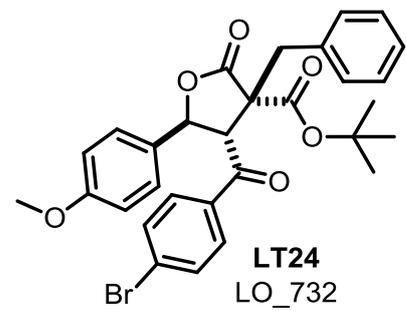
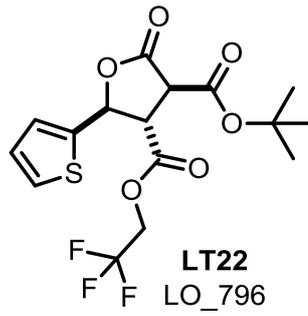
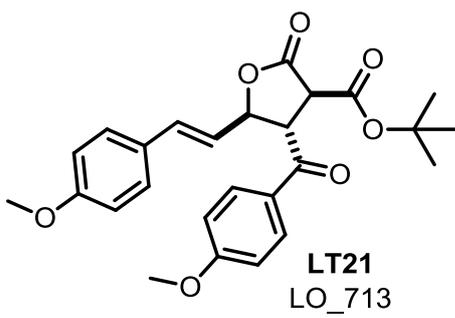
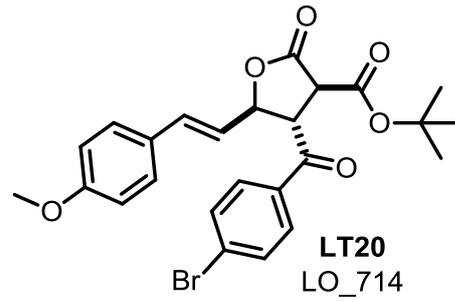
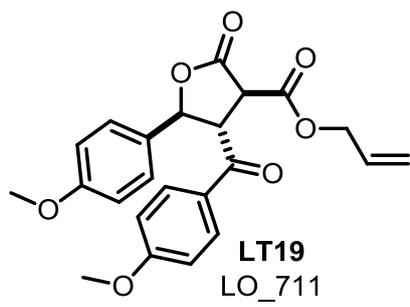
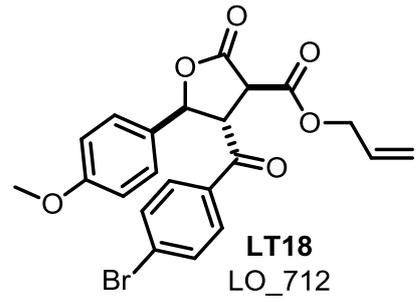
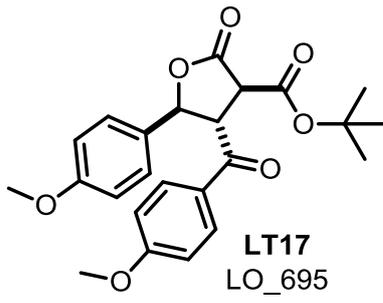
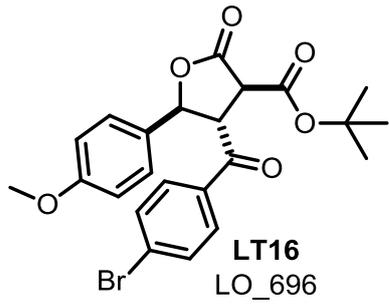
10.3 Michael-Akzeptoren und disubstituierte γ -Butyrolactone







10.4 Trisubstituierte γ -Butyrolactone



11 Danksagung

Zum Schluss möchte ich mich bei allen bedanken, die mir diese Arbeit ermöglicht haben.

Zuerst möchte ich mich bei Prof. Dr. *Jörg Pietruszka* bedanken. Du hast es mir möglich gemacht, meine Doktorarbeit in deinem Arbeitskreis anzufertigen. Darüber hinaus möchte ich dir für deine Unterstützung und ständige Hilfsbereitschaft danken.

Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. *Thomas J. J. Müller*, der sich als Zweitprüfer meiner Doktorarbeit zur Verfügung gestellt hat.

Ein großes Dankeschön geht an meinen Betreuer Dr. *Dennis Worgull*. In deiner Nachwuchsgruppe wurde ich von dir intensiv betreut. Ich bin dir sehr dankbar über die vielen konstruktiven Diskussionen und Ideen, die mich fortwährend auf dem richtigen Weg hielten. Deine Motivation und Unterstützung haben mir sehr geholfen.

Meine ganz besondere Wertschätzung und mein Dank gehen an *Till Drennhaus*. *Till*, Du hast mich in allen Hinsichten sehr unterstützt und gleichzeitig mit deiner hoch motivierten Art und sehr schnellen Auffassungsgabe positiv gefordert. Durch das Hand-in-Hand-Arbeiten hast du mir nicht nur sehr geholfen, sondern auch Projekte vorangetrieben. Keine Arbeit war dir zu mühselig oder zu aufwändig. Ich danke dir von ganzem Herzen!

Natürlich geht mein Dank an alle Kollegen des gesamten Arbeitskreises. Ihr habt mich sehr freundlich aufgenommen, habt mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden und eine tolle Arbeitsatmosphäre geschaffen. Auch wenn ich mich viel zurückgezogen habe, habe ich mich bei euch immer willkommen und integriert gefühlt. Vielen Dank dafür!

Marvin Mantel, bei dir möchte ich mich besonders für deine Hilfsbereitschaft bedanken. Du hast mir nicht nur viele Anregungen gegeben, sondern auch Analytikaufträge für mich erstellt und Proben zur HR-MS-Messung in Düsseldorf abgegeben sowie mitgebracht und bei der Betreuung meiner Studenten geholfen, wenn ich mal früher gegangen bin. Ich konnte mich immer auf dich verlassen. Ein dickes Dankeschön!

Ein besonderer Dank geht an *Patrick Ullrich*, *Markus Korthauer* und *Annelie Stump*, welche meine Arbeit korrigiert und verbessert haben. Vielen Dank an euch, dass ihr euch die Mühe gemacht habt und meine Arbeit so kritisch gelesen und viel konstruktiv hinterfragt habt. Ich schätze dies sehr, vielen Dank!

Des Weiteren möchte ich mich bei *Birgit Henßen* bedanken. *Birgit*, du hast mich immer bei all meinen Fragen und Problemen rund um die HPLC mit deinem Fachwissen unterstützt. Ohne deine Hilfe wären die Analysen der enantiomeren Verbindungen sehr schwierig gewesen. Dabei hast du häufig deine eigenen Arbeiten für mich liegen gelassen. Das ist nicht selbstverständlich. Vielen Dank!

Ich danke Dr. *Peter Tommes*, der die HR-MS-Messung in der Universität Düsseldorf durchgeführt und mir die Ergebnisse immer per Email zugeschickt hat.

Schlussendlich möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken. Ihr habt mich immer unterstützt, hattet immer ein offenes Ohr für meine Arbeit, auch wenn ihr wenig von der Chemie verstanden habt. Ihr konntet mich immer motivieren und aufmuntern, wenn es mal nicht so geklappt hat, wie ich mir das vorgestellt habe. Ihr habt mir sehr starken Halt gegeben. Vielen Dank für euer ständiges Verständnis!

12 Publikation und Konferenzen

12.1 Publikation

D. Worgull, L. Öhler, J. P. Strache, T. Friedrichs, P. Ullrich

Eur. J. Org. Chem. **2017**, 6077-6080.

'Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrofurans via Ammonium Ylides'.

Eigenanteil: Bereitstellung der diskutierten Ergebnisse, Erstellung der Supporting Information

12.2 Konferenzen

20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC)

02.-06.07.2017 Köln

Posterbeitrag: 'Ammonium Ylide mediated synthesis of 2,3-dihydrofurans'.

Eigenanteil: Forschungsarbeiten und Zusammenstellung des Posters

26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC)

03.-06.09.2017 Regensburg

Posterbeitrag: 'Ammonium Ylide mediated synthesis of 2,3-dihydrofurans'.

Eigenanteil: Forschungsarbeiten und Zusammenstellung des Posters

7th International Conference on Multicomponent Reactions and Related Chemistry (MCR)

03.-06.09.2017 Düsseldorf

Posterbeitrag: 'DABCO catalyzed MCR reactions: Synthesis of *trans,trans*-substituted lactones'.

Eigenanteil: Forschungsarbeiten und Zusammenstellung des Posters

13 Literatur

- [1] J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, E. Reyes, *Catalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions - A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, RSC, Cambridge CB4 0WF, UK, **2010**.
- [2] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022; 'Asymmetric Catalysis: Science and Opportunities (Nobel Lecture)'; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2108-2123; 'Asymmetrische Katalyse: Kenntnisstand und Perspektiven (Nobel-Vortrag)'.
- [3] s. J. Mohan, E. C. Mohan, M. R. Yamsani, *Int. J. Pharm. Sci. Nanotech.* **2009**, *1*, 309-316; 'Chirality and its Importance in Pharmaceutical Field - An Overview'.
- [4] R. Crossley, *Chirality and the Biological Activity of Drugs*, CRC Press, Boca Raton, **1995**.
- [5] L. A. Nguyen, H. He, C. Pham-Huy, *Int. J. Biomed. Sci.* **2006**, *2*, 85-100; 'Chiral Drugs: An Overview'.
- [6] I. Agranat, H. Caner, *Drug Discov. Today* **1999**, *4*, 313-321; 'Intellectual property and chirality of drugs'.
- [7] G. Blaschke, H. P. Kraft, K. Fickentscher, F. Köhler, *Arzneimittel Forschung* **1979**, *29*, 1640-1642; 'Chromatographische Trennung von racemischem Thalidomid und teratogener Aktivität seiner Enantiomere'.
- [8] M. Meyring, J. Mühlbacher, K. Messer, N. Kastner-Pustet, G. Bringmann, A. Mannschreck, G. Blaschke, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 3726-3735; 'In Vitro Biotransformation of (R)- and (S)-Thalidomide: Application of Circular Dichroism Spectroscopy to the Stereochemical Characterization of the Hydroxylated Metabolites'.
- [9] K. M. Rentsch, *J. Biochem. Biophys. Methods* **2002**, *54*, 1-9; 'The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory'.
- [10] S. Borman, *Chem. Eng. News* **2001**, *79*, 5; 'Asymmetric catalysis wins. Chemistry Nobel honors Knowles, Noyori, Sharpless for chiral syntheses.'
- [11] J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724; 'Asymmetric Organocatalysis'.
- [12] P. I. Dalko, in *Asymmetric Organocatalysis: A New Stream in Organic Synthesis*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.
- [13] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 23-29; 'Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, II. Stereospezifische Addition von α -Phenyl-äthylamin an Phenylmethylketen'.
- [14] H. Pracejus, *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22; 'Organische Katalysatoren, LXI. Asymmetrische Synthesen mit Ketenen, I. Alkaloid-katalysierte asymmetrische Synthesen von α -Phenyl-propionsäureestern'.
- [15] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497; 'New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures'; U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492-493; 'Neuartige asymmetrische Cyclisierung zu optisch aktiven Steroid-CD-Teilstücken'.
- [16] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615-1621; 'Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry'.
- [17] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; 'Enantioselective Organocatalysis'; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3840-3864; 'Asymmetrische Organokatalyse'.
- [18] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; 'Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts'.

- [19] T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627; 'Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by a Bifunctional Organocatalyst'.
- [20] D. B. Ramachary, M. Kishor, G. B. Reddy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1641-1646; 'Development of drug intermediates by using direct organocatalytic multi-component reactions'.
- [21] H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354-366; 'Catalytic Asymmetric Tandem Transformations Triggered by Conjugate Additions'; H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 362-375; 'Katalytische asymmetrische Tandemumwandlungen mit einer konjugierten Addition als einleitendem Schritt'.
- [22] J. Seayad, B. List, in *Multi-Component Reactions*, J. Zhu, H. Bienayme (Eds.), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**.
- [23] C. Bolm, J. A. Gladysz, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2761-2762; 'Introduction: Enantioselective Catalysis'.
- [24] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis* Springer, Berlin, **1999**.
- [25] I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [26] J. W. Faller, A. R. Lavoie, J. Parr, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3345-3368; 'Chiral Poisoning and Asymmetric Activation'.
- [27] D. Schinzer, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1738-1739; 'Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis. (Reihe: Tetrahedron Org. Chem. Series, Vol. 9, Reihenherausgeber: J. E. Baldwin.) von P. Perlmutter. Pergamon, Oxford, 1992. XIX, 373 S.'; D. Schinzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *33*, 1197-1198; 'Book Review: Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis. (Tetrahedron Organic Chemistry Series, Vol. 9, series editor: J. E. Baldwin.) by P. Perlmutter'.
- [28] B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806; 'Asymmetric conjugate addition'.
- [29] T. Friedrichs, Bachelor thesis, Institut für Bioorganische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich **2016**.
- [30] D. Worgull, L. Öhler, J. P. Strache, T. Friedrichs, P. Ullrich, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6077-6080; 'Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrofurans via Ammonium Ylides'.
- [31] Wöhler, Liebig, *Ann. Pharm.* **1832**, *3*, 249-282; 'Untersuchungen über das Radikal der Benzoesäure'.
- [32] J. von Liebig, *Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *113*, 246-247; 'Ueber die Bildung des Oxamids aus Cyan'.
- [33] G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.
- [34] F. G. Fischer, A. Marschall, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1931**, *64*, 2825-2827; 'Über die Beschleunigung von Aldol-Kondensationen durch Aminosäuren'.
- [35] R. Kuhn, W. Badstübner, C. Grundmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, *69*, 98-107; 'Über Aldehyd-Kondensationen mit sekundären Aminen (Knoevenagel-Reaktion)'.
- [36] W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740-745; 'Ueber Ähnlichkeiten in der katalytischen Wirkung von Fermenten und von definierten organischen Stoffen'.
- [37] F. Lynen, W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, Vol. 62, Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 2. Auflage, **1949**.
- [38] J. Alemán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774-793; 'Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry'.
- [39] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649; 'Mechanisms in aminocatalysis'.
- [40] A. Grossmann, D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 314-325; 'N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Domino Reactions'; A. Grossmann, D. Enders,

- Angew. Chem.* **2012**, *124*, 320-332; 'Durch N-heterocyclische Carbene katalysierte Dominoreaktionen'.
- [41] P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* WileyVCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2009**.
- [42] A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; 'Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis'.
- [43] P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; 'Metal-free organocatalysis through explicit hydrogen bonding interactions'.
- [44] T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; 'Stronger Brønsted Acids'.
- [45] M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929-1982; 'Chiral Phosphoric Acids as Versatile Catalysts for Enantioselective Transformations'.
- [46] T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 1229-1279; 'Cinchona Alkaloids in Asymmetric Organocatalysis'.
- [47] K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2008**.
- [48] S. Juliá, J. Masana, J. C. Vega, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, *19*, 929-931; "Synthetic Enzymes". Highly Stereoselective Epoxidation of Chalcone in a Triphasic Toluene-Water-Poly[(S)-alanine] System"; S. Juliá, J. Masana, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 968-969; „Synthetische Enzyme“ □: Hochstereoselektive Epoxidierung von Chalkon im Dreiphasensystem Toluol-Wasser-Poly(S)-alanin'.
- [49] J.-i. Oku, S. Inoue, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 229-230; 'Asymmetric cyanohydrin synthesis catalysed by a synthetic cyclic dipeptide'.
- [50] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355; 'The stereoselective synthesis of α -amino acids by phase-transfer catalysis'.
- [51] S. E. Denmark, D. M. Coe, N. E. Pratt, B. D. Griedel, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161-6163; 'Asymmetric Allylation of Aldehydes with Chiral Lewis Bases'.
- [52] E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415; 'A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions'.
- [53] J. C. Ruble, H. A. Latham, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492-1493; 'Effective Kinetic Resolution of Secondary Alcohols with a Planar-Chiral Analogue of 4-(Dimethylamino)pyridine. Use of the Fe(C₅Ph₅) Group in Asymmetric Catalysis'.
- [54] E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160; 'Enantioselective Synthesis of α -Amino Nitriles from N-Benzhydryl Imines and HCN with a Chiral Bicyclic Guanidine as Catalyst'.
- [55] T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520; 'Molecular Design of a C₂-Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of α -Amino Acids'.
- [56] B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396; 'Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions'.
- [57] K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; 'New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels-Alder Reaction'.
- [58] A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2002**, 620-621; 'Direct catalytic asymmetric aldol reactions of aldehydes'.
- [59] A. Bøgevig, T. B. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Synlett* **2003**, 1915-1918; 'Formation of Optically Active Functionalized β -Hydroxy Nitrones Using a Proline Catalyzed Aldol Reaction of Aldehydes with Carbonyl Compounds and Hydroxylamines'.
- [60] A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790-1793; 'Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino

- Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids'; A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1868-1871; 'Direct Organo-Catalytic Asymmetric α -Amination of Aldehydes—A Simple Approach to Optically Active α -Amino Aldehydes, α -Amino Alcohols, and α -Amino Acids'.
- [61] H. Jiang, A. Falcicchio, K. L. Jensen, M. W. Paixão, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7153-7157; 'Target-Directed Organocatalysis: A Direct Asymmetric Catalytic Approach to Chiral Propargylic and Allylic Fluorides'.
- [62] Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061; 'Trienamines in Asymmetric Organocatalysis: Diels–Alder and Tandem Reactions'.
- [63] P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; 'In the Golden Age of Organocatalysis'; P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 5248-5286; 'Im Goldenen Zeitalter der Organokatalyse'.
- [64] M. E. Abbasov, D. Romo, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318-1327; 'The ever-expanding role of asymmetric covalent organocatalysis in scalable, natural product synthesis'.
- [65] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3210-3213; 'Asymmetric total synthesis of erythromcin. 1. Synthesis of an erythronolide A secoacid derivative via asymmetric induction'.
- [66] S.-i. Watanabe, A. Córdova, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4519-4522; 'One-pot asymmetric synthesis of β -cyanohydroxymethyl α -amino acid derivatives: Formation of three contiguous stereogenic centers'.
- [67] C. D. Papageorgiou, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 828-831; 'Organic-Catalyst-Mediated Cyclopropanation Reaction'; C. D. Papageorgiou, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 852-855; 'Organic-Catalyst-Mediated Cyclopropanation Reaction'.
- [68] N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681-2684; 'An Intramolecular Organocatalytic Cyclopropanation Reaction'; N. Bremeyer, S. C. Smith, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2735-2738; 'An Intramolecular Organocatalytic Cyclopropanation Reaction'.
- [69] V. K. Aggarwal, C. Lopin, F. Sandrinelli, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7596-7601; 'New Insights in the Mechanism of Amine Catalyzed Epoxidation: Dual Role of Protonated Ammonium Salts as Both Phase Transfer Catalysts and Activators of Oxone'.
- [70] A. Peļšs, N. Gandhamsetty, J. R. Smith, D. Mailhol, M. Silvi, A. J. A. Watson, I. Perez-Powell, S. Prévost, N. Schützenmeister, P. R. Moore, V. K. Aggarwal, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 9542-9545; 'Reoptimization of the Organocatalyzed Double Aldol Domino Process to a Key Enal Intermediate and Its Application to the Total Synthesis of Δ 12-Prostaglandin J3'.
- [71] G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal, *Nature* **2012**, *489*, 278; 'Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF2 α in seven steps'.
- [72] K. Jiang, Y.-C. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049-2055; 'Organocatalytic reactions involving nitrogen-ylides'.
- [73] L. Pandolfo, R. Bertani, G. Facchin, L. Zanotto, P. Ganis, G. Valle, R. Seraglia, *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *237*, 27-35; 'Reactivity of carbon suboxide toward As and P stabilized ylides. Crystal and molecular structure of CH₂{C(=O)[C(=AsPh₃)(COOMe)]₂'.
- [74] A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341-2372; 'Asymmetric Ylide Reactions: Epoxidation, Cyclopropanation, Aziridination, Olefination, and Rearrangement'.
- [75] X.-L. Sun, Y. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 937-948; 'Ylide-Initiated Michael Addition–Cyclization Reactions beyond Cyclopropanes'.

- [76] G. Wittig, M. Rieber, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 562, 177-186; 'Über die Metallierbarkeit von quaternären Ammonium- und Phosphonium-Salzen'.
- [77] D. D. Coffman, C. S. Marvel, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, 51, 3496-3501; 'The Reaction between Alkali Metal Alkyls and Quarternary Phosphonium Halides'.
- [78] H. Staudinger, E. Hauser, *Helv. Chim. Acta* **1921**, 4, 861-886; 'Über neue organische Phosphorverbindungen IV Phosphinimine'.
- [79] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646; 'Über neue organische Phosphorverbindungen III. Phosphinmethylderivate und Phosphinimine'.
- [80] G. Wittig, G. Geissler, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44-57; 'Zur Reaktionsweise des Pentaphenyl-phosphors und einiger Derivate'.
- [81] D. W. Allen, B. J. Walker, in *Organophosphorus Chemistry: Volume 25*, The Royal Society of Chemistry, **1994**, pp. 218-273.
- [82] E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5841-5883; 'Chalcogenides as Organocatalysts'.
- [83] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1433-1436; 'Application of Chiral Sulfides to Catalytic Asymmetric Aziridination and Cyclopropanation with In Situ Generation of the Diazo Compound'; V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Hynd, K. M. Lydon, M. J. Palmer, M. Porcelloni, J. R. Studley, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1479-1482; 'Katalytische asymmetrische Epoxidierung von Aldehyden mit Schwefel-Yliden und in situ hergestellten Diazoverbindungen'.
- [84] V. K. Aggarwal, J. N. Harvey, J. Richardson, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5747-5756; 'Unraveling the Mechanism of Epoxide Formation from Sulfur Ylides and Aldehydes'.
- [85] M. P. Ó. Fearraigh, J. V. Matlock, O. Illa, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Synthesis* **2018**, 50, 3337-3343; 'Synthesis of Isothiocineole and Application in Multigram-Scale Sulfur Ylide Mediated Asymmetric Epoxidation and Aziridination'.
- [86] A. Padwa, S. F. Hornbuckle, *Chem. Rev.* **1991**, 91, 263-309; 'Ylide formation from the reaction of carbenes and carbenoids with heteroatom lone pairs'.
- [87] D. Lloyd, I. Gosney, R. A. Ormiston, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 45-74; 'Arsonium ylides (with some mention also of arsinimines, stibonium and bismuthonium ylides)'.
- [88] J. Stein, J. P. Fackler, C. Pappas, H. W. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2192-2198; 'Structure and properties of transition-metal ylide complexes. 2. Organometallic complexes of gold(III)'.
- [89] R. Huisgen, H. Mäder, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 621-623; 'Zur Konfiguration eines cis-disubstituierten Azomethin-ylids'; R. Huisgen, H. Mäder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, 8, 604-606; 'Configuration of a cis-Disubstituted Azomethine Ylide'.
- [90] P. Riebel, A. Weber, T. Troll, J. Sauer, J. Breu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1583-1586; '3,4-diazanorcaradiene als Vorstufen neuer stabiler Azomethinylide'.
- [91] K. Mantelingu, Y. Lin, D. Seidel, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5910-5913; 'Intramolecular [3 + 2]-Cycloadditions of Azomethine Ylides Derived from Secondary Amines via Redox-Neutral C-H Functionalization'.
- [92] A. G. Meyer, J. H. Ryan, *Molecules* **2016**, 21, 935; '1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides with Carbonyl Dipolarophiles Yielding Oxazolidine Derivatives'.
- [93] R. Huisgen, *Helv. Chim. Acta* **1967**, 50, 2421-2439; 'Neues über 1,3-Cycloadditionen'.
- [94] E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353-1364; 'Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis'.
- [95] C. R. Johnson, *Acc. Chem. Res.* **1973**, 6, 341-347; 'Utilization of sulfoximines and derivatives as reagents for organic synthesis'.

- [96] R. K. Parashar, *Reaction Mechanism in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, United Kingdom, **2009**.
- [97] G. Zecchi, *Synthesis* **1991**, 181-188; '1,7-Electrocyclic Reactions of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated 1,3-Dipoles as a Synthetic Route to Seven-Membered Heterocycles'.
- [98] M. C. Nakhla, C.-W. Lee, J. L. Wood, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5760-5763; 'Chemoselective Intramolecular Carbonyl Ylide Formation through Electronically Differentiated Malonate Diesters'.
- [99] A. Padwa, J. Smolanoff, A. Tremper, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4682-4691; 'Photochemical transformations of small ring heterocyclic systems. LXV. Intramolecular cycloaddition reactions of vinyl-substituted 2H-azirines'.
- [100] Y. Terao, M. Aono, K. Achiwa, *Heterocycles* **1988**, *27*, 981 - 1008; 'New Generation of 1,3-Dipoles from Organosilicon Compounds and Syntheses of Heterocycles'.
- [101] A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic applications of 1, 3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products, Vol. 59*, John Wiley & Sons, **2003**.
- [102] E. B. Knott, *J. Chem. Soc. Res.* **1955**, 916-927; 'Compounds containing sulphur chromophores. Part I. The action of bases on heterocyclic sulphide quarternary salts'.
- [103] A. E. A. Porter, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1989**, *45*, 151-184; 'The Chemistry of Thiophenium Salts and Thiophenium Ylids'.
- [104] R. J. Gillespie, A. E. Porter, W. E. Willmott, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 85-86; 'Thermal rearrangement of thiophenium bismethoxycarbonylmethylides: a novel synthesis of thiophene-2-malonic esters'.
- [105] M. R. Radzhabov, D. V. Tsyganov, T. S. Pivina, M. M. Krayushkin, N. Seeboth, S. Ivanov, A.-F. Salit, *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 503-505; 'Synthesis of pyridinium ylides and simulation of their 1,3-dipolar cycloaddition mechanism'.
- [106] W. G. Phillips, K. W. Ratts, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3144-3147; 'Basicity of N-ylides'.
- [107] F. S. Stephens, *J. Chem. Soc. Res.* **1965**, 5640-5650; '1049. The crystal and molecular structure of benzoyl(triphenylphosphoranylidene) methyl iodide'.
- [108] P. J. Wheatley, *J. Chem. Soc. Res.* **1965**, 5785-5800; '1090. An X-ray determination of the molecular structure of a Wittig reagent: p-tolyl triphenylphosphoranylidene methyl sulphone'.
- [109] T. S. Cameron, C. K. Prout, *J. Chem. Soc.* **1969**, 2292-2295; 'The triphenylphosphine-benzotrifuroxan reaction. Part V. Crystal and molecular structure of a 'blue compound', 8,8'-bis(triphenylphosphoranylidene)bi(benzo[1,2-c:4,5-c']difurazan-4-ylidene)'.
- [110] A. S. Bailey, J. M. Peach, T. S. Cameron, C. K. Prout, *J. Chem. Soc.* **1969**, 2295-2298; 'The triphenylphosphine-benzotrifuroxan reaction. Part VI. The crystal and molecular structure of a 'dark green compound,' 5-triphenylphosphoranylidenebenzo[1,2-c:3,4-c']difurazan-4(5H)-one 3,8-dioxide'.
- [111] J. C. J. Bart, *J. Chem. Soc.* **1969**, 350-365; 'Structure of the non-stabilized phosphonium ylid methylenetriphenylphosphorane'.
- [112] A. T. Christensen, W. G. Witmore, *Acta Cryst. Sec. B* **1969**, *25*, 73-78; 'The crystal and molecular structure of 2-dimethylsulfuranylidene malononitrile'.
- [113] R. W. Jemison, S. Mageswaran, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, Y. Thebtaranonth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 1154-1164; 'Base-catalysed rearrangements involving ylide intermediates. Part 8. The preparation and some reactions of stable ammonium ylides'.
- [114] X. M. Zhang, F. G. Bordwell, M. Van Der Puy, H. E. Fried, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3060-3066; 'Equilibrium acidities and homolytic bond dissociation energies'

- of the acidic carbon-hydrogen bonds in N-substituted trimethylammonium and pyridinium cations'.
- [115] F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463; 'Equilibrium acidities in dimethyl sulfoxide solution'.
- [116] F. G. Bordwell, M. Van der Puy, N. R. Vanier, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1883-1885; 'Carbon acids. 8. The trimethylammonio group as a model for assessing the polar effects of electron-withdrawing groups'.
- [117] C. D. Papageorgiou, M. A. Cubillo de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641-4644; 'Enantioselective Organocatalytic Cyclopropanation via Ammonium Ylides'; C. D. Papageorgiou, M. A. Cubillo de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *ChemInform* **2005**, *36*; 'Enantioselective Organocatalytic Cyclopropanation via Ammonium Ylides'.
- [118] C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024-6028; 'Enantioselective Catalytic Intramolecular Cyclopropanation using Modified Cinchona Alkaloid Organocatalysts'; C. C. C. Johansson, N. Bremeyer, S. V. Ley, D. R. Owen, S. C. Smith, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6170-6175; 'Enantioselective Catalytic Intramolecular Cyclopropanation using Modified Cinchona Alkaloid Organocatalysts'.
- [119] J. Novacek, L. Roiser, K. Zielke, R. Robiette, M. Waser, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11422-11428; 'Towards a General Understanding of Carbonyl-Stabilised Ammonium Ylide-Mediated Epoxidation Reactions'.
- [120] M. Pichler, J. Novacek, R. Robiette, V. Poscher, M. Himmelsbach, U. Monkowius, N. Muller, M. Waser, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2092-2099; 'Asymmetric syntheses of three-membered heterocycles using chiral amide-based ammonium ylides'.
- [121] L. D. S. Yadav, R. Kapoor, Garima, *Synlett* **2009**, 3123-3126; 'Organocatalytic Stereoselective Aziridination of Imines via Ammonium Ylides'.
- [122] C. Zhu, Y. Ding, L.-W. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2530-2536; 'Ylide formal [4 + 1] annulation'.
- [123] J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5301-5365; 'Formal [4+1] Annulation Reactions in the Synthesis of Carbocyclic and Heterocyclic Systems'.
- [124] C.-Y. Zhu, X.-M. Deng, X.-L. Sun, J.-C. Zheng, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2008**, 738-740; 'Highly enantioselective synthesis of isoxazoline N-oxides'.
- [125] J.-R. Ma, W.-M. Shu, K.-L. Zheng, F. Ni, G.-D. Yin, A.-X. Wu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4976-4980; 'Efficient approach to 2-hydroxy-2,3-dihydrofuran derivatives and its application for the synthesis of novel 4-(1H-pyrazol-4-yl)pyridazines'.
- [126] S. P. Midya, E. Gopi, N. Satam, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3616-3627; 'Synthesis of fused cyanopyrroles and spirocyclopropanes via addition of N-ylides to chalconimines'.
- [127] P.-F. Zheng, Q. Ouyang, S.-L. Niu, L. Shuai, Y. Yuan, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9390-9399; 'Enantioselective [4 + 1] Annulation Reactions of α -Substituted Ammonium Ylides To Construct Spirocyclic Oxindoles'.
- [128] N. Meisinger, L. Roiser, U. Monkowius, M. Himmelsbach, R. Robiette, M. Waser, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5137-5142; 'Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by a [4+1] Annulation Between Ammonium Ylides and In Situ Generated o-Quinone Methides'.
- [129] M. J. Somerville, P. L. Katavic, L. K. Lambert, G. K. Pierens, J. T. Blanchfield, G. Cimino, E. Mollo, M. Gavagnin, M. G. Banwell, M. J. Garson, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1618-1624; 'Isolation of Thuridillins D-F, Diterpene Metabolites from the Australian Sacoglossan Mollusk *Thuridilla splendens*; Relative Configuration of the Epoxy lactone Ring'.

- [130] T. G. Kilroy, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4929-4949; 'Synthesis of Dihydrofurans Substituted in the 2-Position'.
- [131] S. Santagata, Y.-m. Xu, E. M. K. Wijeratne, R. Kontnik, C. Rooney, C. C. Perley, H. Kwon, J. Clardy, S. Kesari, L. Whitesell, S. Lindquist, A. A. L. Gunatilaka, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 340-349; 'Using the Heat-Shock Response To Discover Anticancer Compounds that Target Protein Homeostasis'.
- [132] T. S. Bugni, J. E. Janso, R. T. Williamson, X. Feng, V. S. Bernan, M. Greenstein, G. T. Carter, W. M. Maiese, C. M. Ireland, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1396-1399; 'Dictyosphaeric Acids A and B: New Decalactones from an Undescribed *Penicillium* sp. Obtained from the Alga *Dictyosphaeria versluyii*'.
- [133] A. Schoop, H. Greiving, A. Göhr, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1913-1916; 'A new analogue of rocaglamide by an oxidative dihydrofuran synthesis'.
- [134] K. M. Marks, E. S. Park, A. Arefolov, K. Russo, K. Ishihara, J. E. Ring, J. Clardy, A. S. Clarke, H. E. Pelish, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 567-573; 'The Selectivity of Austocystin D Arises from Cell-Line-Specific Drug Activation by Cytochrome P450 Enzymes'.
- [135] K. Sugimoto, K. Tamura, N. Ohta, C. Tohda, N. Toyooka, H. Nemoto, Y. Matsuya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 449-452; 'Synthesis of dihydrofuran-fused perhydrophenanthrenes having a phenolic hydroxyl group as a novel anti-Alzheimer's disease agent'.
- [136] Y. Zhang, H. Zhong, T. Wang, D. Geng, M. Zhang, K. Li, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *48*, 69-80; 'Synthesis of novel 2, 5-dihydrofuran derivatives and evaluation of their anticancer activity'.
- [137] C. Tabélé, A. Cohen, C. Curti, A. Bouhleb, S. Hutter, V. Remusat, N. Primas, T. Terme, N. Azas, P. Vanelle, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 440-453; 'New series of monoamidoxime derivatives displaying versatile antiparasitic activity'.
- [138] B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795-819; 'Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis'.
- [139] R. Antonioletti, P. Bovicelli, S. Malancona, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 589-596; 'A new route to 2-alkenyl-1,3-dicarbonyl compounds, intermediates in the synthesis of dihydrofurans'.
- [140] R. Antonioletti, G. Righi, L. Oliveri, P. Bovicelli, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10127-10130; 'An easy approach to dihydrofurans by one-step cyclisation of 2-alkenyl substituted 1,3-dicarbonyl compounds'.
- [141] W. G. Dauben, D. J. Hart, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4353-4356; 'Intramolecular Wittig reactions with esters: A novel synthesis of 2,3-dihydrofurans'.
- [142] C. M. Moorhoff, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9349-9352; 'Novel reactions of arsonium ylides and substituted 2H-pyran-5-carboxylates, a new preparation for functionalised vinylcyclopropanecarboxylates and dihydrofurans'.
- [143] Y. Jiang, D. Ma, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1033-1038; 'Synthesis of enantiopure substituted dihydrofurans via the reaction of (S)-glyceraldehyde acetonide- or Garner aldehyde acetonide-derived enones with sulfonium ylides'.
- [144] E. P. Gogonas, L. P. Hadjarapoglou, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9299-9303; '[3+2]-Cycloaddition reactions of 2-phenyliodonio-5,5-dimethyl-1,3-dioxacyclohexanemethylide'.
- [145] D. Kalpogiannaki, C.-I. Martini, A. Nikopoulou, J. A. Nyxas, V. Pantazi, L. P. Hadjarapoglou, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 1566-1575; 'Fused dihydrofurans from the one-pot, three-component reaction of 1,3-cyclohexanedione, iodobenzene diacetate and alkenes'.
- [146] S. Arai, K. Nakayama, Y. Suzuki, K.-i. Hatano, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9739-9742; 'Stereoselective synthesis of dihydrofurans under phase-transfer catalyzed conditions'.
- [147] H. Hagiwara, K. Sato, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2103-2106; 'Tandem nucleophilic reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to methyl α -bromoacrylate: [3+2]heteroannulation leading to hydrofuran derivatives'.

- [148] Z. Yang, M. Fan, R. Mu, W. Liu, Y. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *61*, 9140-9146; 'A facile synthesis of highly functionalized dihydrofurans based on 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) catalyzed reaction of halides with enones'.
- [149] C.-P. Chuang, K.-P. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 1401-1406; 'N-Phenacylpyridinium bromides in the one-pot synthesis of 2,3-dihydrofurans'.
- [150] M. Ghandi, A. H. Jameà, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4005-4007; 'Pyridine-mediated, one-pot, stereoselective synthesis of acyclic enamines'.
- [151] C.-P. Chuang, A.-I. Tsai, *Synthesis* **2006**, 675-679; 'Pyridinium Ylides in the Synthesis of 2,3-Dihydrofurans'.
- [152] U. Bora, A. Saikia, R. C. Boruah, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 435-438; 'A Novel Microwave-Mediated One-Pot Synthesis of Indolizines via a Three-Component Reaction'.
- [153] B. Wang, X. Zhang, J. Li, X. Jiang, Y. Hu, H. Hu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1571-1576; 'Preparation of indolizine-3-carboxamides and indolizine-3-carbonitriles by 1,3-dipolar cycloaddition of N-(cyanomethyl)pyridinium ylides to alkenes in the presence of tetrakispyridinecobalt(II) dichromate or manganese(IV) oxide'.
- [154] Z. Yang, M. Fan, W. Liu, Y. Liang, *Synthesis* **2005**, *13*, 2188-2192; 'A Novel Facile Synthetic Route to Highly Substituted 2,3-Dihydrofurans via Ammonium Ylides'.
- [155] H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, *24*, 94-110; 'Synthesis and Biological Activity of α -Methylene- γ -butyrolactones'; H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 96-112; 'Synthese und biologische Aktivität von α -Methylen- γ -butyrolactonen'.
- [156] P. A. Grieco, *Synthesis* **1975**, 67-82; 'Methods for the Synthesis of α -Methylene Lactones'.
- [157] W. Parker, J. S. Roberts, R. Ramage, *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 331-363; 'Sesquiterpene biogenesis'.
- [158] F. Schleth, T. Vogler, K. Harms, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171-4185; 'Stereoselective Synthesis of (+)-Nephrosteranic Acid, (+)-trans-Cognac Lactone, and (+)-trans-Whisky Lactone using a Chiral Cyclohexadienyl Ti Compound'.
- [159] K.-H. Lee, E.-S. Huang, C. Piantadosi, J. S. Pagano, T. A. Geissman, *Cancer Res.* **1971**, *31*, 1649-1654; 'Cytotoxicity of Sesquiterpene Lactones'.
- [160] S. Kumar Kc, K. Müller, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 817-820; 'Lichen Metabolites. 1. Inhibitory Action Against Leukotriene B₄ Biosynthesis by a Non-Redox Mechanism'.
- [161] S. H. Lone, K. A. Bhat, M. A. Khuroo, *Chem.-Biol. Interact.* **2015**, *240*, 180-198; 'Arglabin: From isolation to antitumor evaluation'.
- [162] M. P. Rainka, J. E. Milne, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6177-6180; 'Dynamic Kinetic Resolution of α,β -Unsaturated Lactones through Asymmetric Copper-Catalyzed Conjugate Reduction: Application to the Total Synthesis of Eupomatilone-3'; M. P. Rainka, J. E. Milne, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6333-6336; 'Dynamic Kinetic Resolution of α,β -Unsaturated Lactones through Asymmetric Copper-Catalyzed Conjugate Reduction: Application to the Total Synthesis of Eupomatilone-3'.
- [163] M. B. M. De Azevedo, M. M. Murta, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4567-4569; 'Novel, enantioselective lactone construction. First synthesis of methylenolactocin, antitumor antibiotic from *Penicillium* sp'.
- [164] J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4963-4967; 'An N-Heterocyclic Carbene/Lewis Acid Strategy for the Stereoselective Synthesis of Spirooxindole Lactones'; J. Dugal-Tessier, E. A. O'Bryan, T. B. H. Schroeder, D. T. Cohen, K. A. Scheidt,

- Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5047-5051; 'An N-Heterocyclic Carbene/Lewis Acid Strategy for the Stereoselective Synthesis of Spirooxindole Lactones'.
- [165] B. Mao, K. Geurts, M. Fañanás-Mastral, A. W. van Zijl, S. P. Fletcher, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 948-951; 'Catalytic Enantioselective Synthesis of Naturally Occurring Butenolides via Hetero-Allylic Alkylation and Ring Closing Metathesis'.
- [166] J. R. Peterson, H. D. Do, R. D. Rogers, *Synthesis* **1991**, 275-277; 'Anticancer Agent Development; 6. Application of the Heterocycle Anullation-Rearrangement Strategy in the Synthesis of a Podophyllotoxin Precursor'.
- [167] B. Mao, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502-10566; 'Catalytic Asymmetric Synthesis of Butenolides and Butyrolactones'.
- [168] R. D. Miller, G. N. Fickes, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2375-2377; 'Facile synthesis of acyl-substituted lactone derivatives from acyclic keto esters'.
- [169] M. Ozeki, D. Hashimoto, K. Nishide, T. Kajimoto, M. Node, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1663-1671; 'A concise synthetic route to optically active cis- β,γ -disubstituted- γ -butyrolactones via tandem Michael-MPV reaction: new total synthesis of (-)-cis-whisky lactone and (-)-cis-cognac lactone'.
- [170] N. J. Kerrigan, P. C. Hutchison, T. D. Heightman, D. J. Procter, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2476-2482; 'Development of a solid-phase 'asymmetric resin-capture-release' process: application of an ephedrine chiral resin in an approach to [gamma]-butyrolactones'.
- [171] S. N. Greszler, S. J. Johnson, *Angew.Chem.Int. Ed.* **2009**, *48*, 3689-3691; 'Diastereoselective Synthesis of Pentasubstituted γ -Butyrolactones from Silyl Glyoxylates and Ketones through a Double Reformatsky Reaction'; S. N. Greszler, J. S. Johnson, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 3743-3745; 'Diastereoselective Synthesis of Pentasubstituted γ -Butyrolactones from Silyl Glyoxylates and Ketones through a Double Reformatsky Reaction'.
- [172] M. F. Pinatto-Botelho, A. E. M. Crotti, J. M. d. Souza, L. G. Magalhães, P. M. Donate, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 1331-1337; 'Microwave-assisted synthesis and antileishmanial activity of 3-methoxycarbonyl- γ -butyrolactone derivatives'.
- [173] K. M. Steward, E. C. Gentry, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7329-7332; 'Dynamic Kinetic Resolution of α -Keto Esters via Asymmetric Transfer Hydrogenation'.
- [174] S. Takada, K. Iwata, T. Yubune, Y. Nishii, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2422-2425; 'Stereoselective oxy-homo-Michael reactions of enantioenriched bicyclic donor-acceptor cyclopropanes to afford optically active trans- α,β -disubstituted γ -butyrolactones possessing three serial chiral centers'.
- [175] S. Yoshitomo, K. Yumi, O. Ryotaro, M. Takehito, I. Junki, N. Yoshinori, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2842-2847; 'Catalytic Hydrogenolysis of Enantioenriched Donor-Acceptor Cyclopropanes Using H₂ and Palladium on Charcoal'.
- [176] X. Wu, Z. Chen, Y.-B. Bai, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12013-12016; 'Diastereodivergent Construction of Bicyclic γ -Lactones via Enantioselective Ketone Hydroacylation'.
- [177] A. Sweidan, M. Chollet-Krugler, P. van de Weghe, A. Chokr, S. Tomasi, M. Bonnaure-Mallet, L. Bousarghin, *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5823-5833; 'Design, synthesis and biological evaluation of potential antibacterial butyrolactones'.
- [178] S. Braukmüller, R. Brückner, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2110-2118; 'Enantioselective Butenolide Preparation for Straightforward Asymmetric Syntheses of γ -Lactones – Paraconic Acids, Avenaciolide, and Hydroxylated Eleutherol'.

- [179] F. Manoni, C. Cornaggia, J. Murray, S. Tallon, S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6502-6504; 'Catalytic, enantio- and diastereoselective synthesis of [gamma]-butyrolactones incorporating quaternary stereocentres'.
- [180] K. Michigami, T. Mita, Y. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6094-6097; 'Cobalt-Catalyzed Allylic C(sp³)-H Carboxylation with CO₂'.
- [181] J.-M. Garnier, S. Robin, R. Guillot, G. Rousseau, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1434-1442; 'Preparation of enantiopure 3,5,5-trialkyl-γ-butyrolactones by diastereospecific 5-endo halo lactonizations'.
- [182] T. Inoue, O. Kitagawa, A. Saito, T. Taguchi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7384-7389; 'Catalytic Asymmetric Iodocarbocyclization Reaction of 4-Alkenylmalonates and Its Application to Enantiotopic Group Selective Reaction'.
- [183] T. Classen, M. Korpak, M. Schölzel, J. Pietruszka, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1321-1331; 'Stereoselective Enzyme Cascades: An Efficient Synthesis of Chiral γ-Butyrolactones'.
- [184] W. Cao, W. Ding, Y. Chen, M. Qiu, *Synthesis* **2000**, *30*, 3793-3799; 'An Efficient and Highly Stereoselective Synthesis of β,γ-Trans-β-Benzoyl-γ-Aryl-γ-Butyrolactones'.
- [185] W. Cao, W. Ding, Y. Chen, J. Gao, *Synthesis* **2000**, *30*, 4523-4530; 'An Efficient and Highly Stereoselective Synthesis of CIS-1-Acetyl-2-Aryl-6,6-Dimethyl-5,7-Dioxo-Spiro-[2,5]-4,8-Octadiones and β,γ-Trans-β-Acetyl-γ-Aryl-Butyrolactones'.
- [186] W. Cao, W. Ding, Y. Chen, J. Gao, *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4531-4541; 'Study on the Reaction of CIS-1-Acetyl-2-Aryl-6,6-Dimethyl-5,7-Dioxospiro-[2,5]-4,8-Octadiones with Methanol'.
- [187] X. Wu, W. Cao, H. Zhang, J. Chen, H. Jiang, H. Deng, M. Shao, J. Zhang, H. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *64*, 10331-10338; 'Highly stereoselective synthesis of β,γ-disubstituted and α,β,γ-trisubstituted butyrolactones'.
- [188] M. Mondal, H.-J. Ho, N. J. Peraino, M. A. Gary, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4587-4593; 'Diastereoselective Reaction of Sulfoxonium Ylides, Aldehydes and Ketenes: An Approach to trans-γ-Lactones'.
- [189] N. J. Peraino, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1735-1737; 'Diastereoselective Synthesis of γ-Lactones through Reaction of Enediolates with α,β-Unsaturated Sulfoxonium Salts'.
- [190] N. J. Peraino, S. H. Kaster, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 606-615; 'Asymmetric Synthesis of γ-Lactones through Koga Amine-Controlled Addition of Enediolates to α,β-Unsaturated Sulfoxonium Salts'.
- [191] N. J. Peraino, S. H. Kaster, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 606-615; 'Asymmetric synthesis of γ-lactones through Koga amine-controlled addition of enediolates to α, β-unsaturated sulfoxonium salts'.
- [192] C. Le Floch, E. Le Gall, E. Léonel, J. Koubaa, T. Martens, P. Retailleau, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5279-5286; 'A Cobalt-Catalyzed Multicomponent Approach to Novel 2,3-Di- and 2,2,3-Trisubstituted 3-Methoxycarbonyl-γ-butyrolactones'.
- [193] R. P. Gore, A. P. Rajput, *Drug Invent. Today* **2013**, *5*, 148-152; 'A review on recent progress in multicomponent reactions of pyrimidine synthesis'.
- [194] B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323-8359; 'Small Heterocycles in Multicomponent Reactions'.
- [195] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135; 'Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions'.
- [196] S. Céline, C. Thierry, R. Jean, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4957-4980; 'Utilisation of 1,3-Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions'.
- [197] J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300-1308; 'Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds'.
- [198] A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89; 'Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry'.

- [199] C. Hulme, J. Dietrich, *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 195; 'Emerging molecular diversity from the intra-molecular Ugi reaction: iterative efficiency in medicinal chemistry'.
- [200] I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 324-331; 'Isocyanide-based multicomponent reactions in drug discovery'.
- [201] M.-J. Chen, C.-Y. Lo, C.-C. Chin, R.-S. Liu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362-6367; 'Total Synthesis of (+)-Blastmycinone, (-)-Litsenolide C1, and Related Natural Trisubstituted Lactones via Alkynyltungsten Compounds'.
- [202] M. He, A. Lei, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1823-1826; 'Enantioselective syntheses of 3,4,5-trisubstituted γ -lactones: formal synthesis of (-)-blastmycinolactol'.
- [203] J. C. Carretero, J. Rojo, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7407-7410; 'A novel stereoselective synthesis of substituted γ -butyrolactones'.
- [204] M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 285-292; 'Synthetic approaches towards structurally diverse γ -butyrolactone natural-product-like compounds'.
- [205] S. Shimada, Y. Hashimoto, K. Saigo, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5226-5234; 'Ring-opening aldol-type reaction of 2,2-dialkoxycyclopropanecarboxylic esters with carbonyl compounds. 3. The diastereoselective synthesis of 2,3,4-trisubstituted γ -lactones'.
- [206] H. Yoda, K. Shirakawa, K. Takabe, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401-3404; 'Chiral cyclic imides with c_2 -symmetry. Novel reagents for the synthesis of optically pure lactones containing three contiguous tertiary centers'.
- [207] A. Comini, C. Forzato, P. Nitti, G. Pitacco, E. Valentin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 617-625; 'Chemoenzymatic synthesis of enantioenriched 5-oxotetrahydro-3-furancarboxylic acid derivatives'.
- [208] T. Berkenbusch, R. Brückner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *54*, 11461-11470; 'Brief syntheses of (+)-blastmycinone and related γ -lactones from an asymmetrically dihydroxylated carboxylic ester'.
- [209] H. Takahata, Y. Uchida, T. Momose, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7201-7208; 'New Synthesis of All Four Isomers of 3-Hydroxy-4-methyl- γ -butyrolactone by Stereoselective Intramolecular Lactonization. Application to Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds'.
- [210] H. Takahata, *Yakugaku Zasshi* **1993**, *113*, 737-759; 'Highly Selective Intramolecular Heterocyclization and Its Application to Synthesis of Biologically Active Compounds'.
- [211] R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260-270; 'Enantioselective Synthesis of Paraconic Acids'.
- [212] B. W. Greatrex, M. C. Kimber, D. K. Taylor, G. Fallon, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5307-5314; '1,2-Dioxines as Masked Cis γ -Hydroxy Enones and Their Versatility in the Synthesis of Highly Substituted γ -Lactones'.
- [213] P. J. Pelletier, J.-B. Caventou, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69; 'Examen chimique de plusieurs végétaux de la famille des Colchicées, et du principe actif qu'ils renferment [Cévadille (veratrum sabadilla); hellébore blanc (veratrum album); colchique commun (colchicum autumnale)]'.
- [214] P. Rabe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 62-70; 'Zur Kenntnis der Chinaalkaloide. VIII. Mitteilung: Über die Konstitution des Cinchonins'.
- [215] V. Prelog, E. Zalán, *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 535-545; 'Über China-Alkaloide. (5. Mitteilung). Über die Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome 3, 4 und 8 der China-Alkaloide'.
- [216] V. Prelog, O. Häfliger, *Helv. Chim. Acta* **1950**, *33*, 2021-2029; 'Über China-Alkaloide. 9. Mitteilung. Über den Einfluss der Konfiguration auf die Basizität und über die relative Konfiguration an den Kohlenstoffatomen 8 und 9'.
- [217] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-849; 'The Total Synthesis of Quinine 1'.

- [218] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, *67*, 860-874; 'The Total Synthesis of Quinine'.
- [219] M. Gates, B. Sugavanam, W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 205-207; 'Syntheses in the cinchona alkaloid series'.
- [220] J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 204-205; 'Total synthesis of quinine and quinidine. II'.
- [221] E. C. Taylor, S. F. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6218-6220; 'Facile synthesis of quinine and related cinchona alkaloids'.
- [222] T. Imanishi, M. Inoue, Y. Wada, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 1925-1928; '1,6-Dihydro-3(2H)-pyridinones as synthetic intermediates. Stereoselective synthesis of Corynantheidol and Quinine'.
- [223] E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725-1762; 'Recent applications of Cinchona alkaloids and their derivatives as catalysts in metal-free asymmetric synthesis'.
- [224] G. D. H. Dijkstra, R. M. Kellogg, H. Wynberg, J. S. Svendsen, I. Marko, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8069-8076; 'Conformational study of cinchona alkaloids. A combined NMR, molecular mechanics and x-ray approach'.
- [225] L. Mink, Z. Ma, R. A. Olsen, J. N. James, D. S. Sholl, L. J. Mueller, F. Zaera, *Top. Catal.* **2008**, *48*, 120-127; 'The Physico-chemical Properties of Cinchona Alkaloids Responsible for their Unique Performance in Chiral Catalysis'.
- [226] J. Achan, A. O. Talisuna, A. Erhart, A. Yeka, J. K. Tibenderana, F. N. Baliraine, P. J. Rosenthal, U. D'Alessandro, *Malar. J.* **2011**, *10*, 144; 'Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria'.
- [227] R. Verpoorte, J. Schripsema, T. Van der Leer, *In The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology, Vol. 34; Brossi, A., Ed, Academic Press: New York, 1988*.
- [228] J. Nyhlén, L. Eriksson, J.-E. Bäckvall, *Chirality*. **2008**, *20*, 47-50; 'Synthesis and optical resolution of an allenic acid by diastereomeric salt formation induced by chiral alkaloids'.
- [229] S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631; 'Asymmetric Organic Catalysis with Modified Cinchona Alkaloids'.
- [230] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970; 'Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis'.
- [231] P. Franco, J. Blanc, W. R. Oberleitner, N. M. Maier, W. Lindner, C. Minguillón, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 4175-4183; 'Enantiomer Separation by Countercurrent Chromatography Using Cinchona Alkaloid Derivatives as Chiral Selectors'.
- [232] G. Uccello-Barretta, L. Vanni, F. Balzano, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 860-869; 'NMR Enantiodiscrimination Phenomena by Quinine C9-Carbamates'.
- [233] J. G. K. Kacprzak, *Synthesis* **2001**, *13*, 961-998; 'Cinchona Alkaloids and Their Derivatives: Versatile Catalysts and Ligands in Asymmetric Synthesis'.
- [234] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; 'Catalytic Asymmetric Dihydroxylation'.
- [235] H.-U. Blaser, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 843-866; 'Enantioselective synthesis using chiral heterogeneous catalysts'.
- [236] M. Garland, H. U. Blaser, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7048-7050; 'A heterogeneous ligand-accelerated reaction: enantioselective hydrogenation of ethyl pyruvate catalyzed by cinchona-modified platinum/aluminum oxide catalysts'.
- [237] H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168; 'Asymmetric synthesis of (S)- and (R)-malic acid from ketene and chloral'.
- [238] A. E. Taggi, A. M. Hafez, H. Wack, B. Young, W. J. Drury, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7831-7832; 'Catalytic, Asymmetric Synthesis of β -Lactams'.

- [239] M. A. Calter, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8006-8007; 'Catalytic, Asymmetric Dimerization of Methylketene'.
- [240] U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447; 'Efficient catalytic asymmetric alkylations. 1. Enantioselective synthesis of (+)-indacrinone via chiral phase-transfer catalysis'.
- [241] G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966-4970; 'Organocatalytic Asymmetric Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Maleimides'; G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5088-5092; 'Organocatalytic Asymmetric Conjugate Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Maleimides'.
- [242] V. Rai, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2719-2726; 'Cinchonine catalyzed diastereo- and enantioselective Michael addition of α -lithiated phosphonates to nitroalkenes'.
- [243] H.-F. Wang, C.-W. Zheng, Y.-Q. Yang, Z. Chai, G. Zhao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2608-2615; 'An unexpected tandem enantioselective Michael addition/oxa-nucleophilic rearrangement reaction of β,γ -unsaturated α -keto esters catalyzed by cinchona alkaloids'.
- [244] T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504; 'Cupreines and Cupreidines: An Emerging Class of Bifunctional Cinchona Organocatalysts'; T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7658-7666; 'Cupreine und Cupreidine: eine außergewöhnliche Klasse von bifunktionalen Cinchona-Organokatalysatoren'.
- [245] H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906-9907; 'Highly Enantioselective Conjugate Addition of Malonate and β -Ketoester to Nitroalkenes: Asymmetric C-C Bond Formation with New Bifunctional Organic Catalysts Based on Cinchona Alkaloids'.
- [246] H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105-108; 'Stereocontrolled Creation of Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocenters by a Catalytic Conjugate Addition'; H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 107-110; 'Stereocontrolled Creation of Adjacent Quaternary and Tertiary Stereocenters by a Catalytic Conjugate Addition'.
- [247] F. Francesco, C. Luca, P. Ferdinando, V. Luigi, *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 602-606; 'Enantioselective Michael Addition of Dimethyl Malonate to (E)- β -Nitrostyrenes Catalyzed by Cinchona Alkaloids Under Solvent-Free Condition'.
- [248] Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928-3930; 'Dual-Function Cinchona Alkaloid Catalysis: Catalytic Asymmetric Tandem Conjugate Addition-Protonation for the Direct Creation of Nonadjacent Stereocenters'.
- [249] F. Wu, H. Li, R. Hong, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947-950; 'Construction of Quaternary Stereocenters by Efficient and Practical Conjugate Additions to α,β -Unsaturated Ketones with a Chiral Organic Catalyst'; F. Wu, H. Li, R. Hong, L. Deng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 961-964; 'Construction of Quaternary Stereocenters by Efficient and Practical Conjugate Additions to α,β -Unsaturated Ketones with a Chiral Organic Catalyst'.
- [250] F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301-4305; 'Asymmetric Synthesis of Chiral Aldehydes by Conjugate Additions with Bifunctional Organocatalysis by Cinchona Alkaloids'; F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4407-4411; 'Asymmetric Synthesis of Chiral Aldehydes by Conjugate Additions with Bifunctional Organocatalysis by Cinchona Alkaloids'.
- [251] M. Sawamura, H. Hamashima, Y. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8295-8296; 'Catalytic asymmetric synthesis with trans-chelating chiral diphosphine ligand'.

- TRAP: rhodium-catalyzed asymmetric Michael addition of .alpha.-cyano carboxylates'.
- [252] M. Shi, Z.-Y. Lei, M.-X. Zhao, J.-W. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5743-5746; 'A highly efficient asymmetric Michael addition of anthrone to nitroalkenes with cinchona organocatalysts'.
- [253] J. Lu, W.-J. Zhou, F. Liu, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1796-1800; 'Organocatalytic and Enantioselective Direct Vinylogous Michael Addition to Maleimides'.
- [254] W.-B. Chen, Z.-J. Wu, Q.-L. Pei, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3132-3135; 'Highly Enantioselective Construction of Spiro[4H-pyran-3,3'-oxindoles] Through a Domino Knoevenagel/Michael/Cyclization Sequence Catalyzed by Cupreine'.
- [255] S. H. McCooney, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370; 'Urea- and Thiourea-Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives as Highly Efficient Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Addition of Malonate to Nitroalkenes: Inversion of Configuration at C9 Dramatically Improves Catalyst Performance'; S. H. McCooney, S. J. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525-6528; 'Urea- and Thiourea-Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives as Highly Efficient Bifunctional Organocatalysts for the Asymmetric Addition of Malonate to Nitroalkenes: Inversion of Configuration at C9 Dramatically Improves Catalyst Performance'.
- [256] S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427; 'Organocatalysis Mediated by (Thio)urea Derivatives'.
- [257] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969; 'Highly enantioselective conjugate addition of nitromethane to chalcones using bifunctional cinchona organocatalysts'.
- [258] C.-I. Gu, L. Liu, Y. Sui, J.-L. Zhao, D. Wang, Y.-J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 455-463; 'Highly enantioselective Michael additions of α -cyanoacetate with chalcones catalyzed by bifunctional cinchona-derived thiourea organocatalyst'.
- [259] F. Marini, S. Sternativo, F. Del Verme, L. Testaferri, M. Tiecco, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 103-106; 'Enantioselective Organocatalytic Michael Addition of α -Substituted Cyanoacetates to α , β -Unsaturated Selenones'.
- [260] X. Han, J. Luo, C. Liu, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 2044-2046; 'Asymmetric generation of fluorine-containing quaternary carbons adjacent to tertiary stereocenters: uses of fluorinated methines as nucleophiles'.
- [261] J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841-6844; 'Mimicry of Polyketide Synthases—Enantioselective 1, 4-Addition Reactions of Malonic Acid Half-Thioesters to Nitroolefins'; J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6965-6968; 'Mimicry of Polyketide Synthases—Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Malonic Acid Half-Thioesters to Nitroolefins'.
- [262] O. Bassas, J. Huuskonen, K. Rissanen, A. M. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340-1351; 'A simple organocatalytic enantioselective synthesis of pregabalin'.
- [263] B. Wang, F. Wu, Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769; 'Control of diastereoselectivity in tandem asymmetric reactions generating nonadjacent stereocenters with bifunctional catalysis by cinchona alkaloids'.
- [264] D. Ding, C.-G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1322; 'Organocatalyzed synthesis of 2-amino-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitriles'; (*Tetrahedron Lett.*).
- [265] B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; 'The ying and yang of asymmetric aminocatalysis'.
- [266] F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2008**, *285*, 1-13; 'Advances in asymmetric organocatalytic reactions catalyzed by chiral primary amines'.

- [267] Y.-C. Chen, *Synlett* **2008**, 1919-1930; 'The development of asymmetric primary amine catalysts based on cinchona alkaloids'.
- [268] F. S. Han, M. Higuchi, D. G. Kurth, *Org. Lett.* **2007**, 9, 559-562; 'Diverse synthesis of novel bisterpyridines via Suzuki-type cross-coupling'.
- [269] B. Tan, X. Zhang, P. J. Chua, G. Zhong, *Chem. Commun.* **2009**, 779-781; 'Recyclable organocatalysis: highly enantioselective Michael addition of 1, 3-diaryl-1, 3-propanedione to nitroolefins'.
- [270] L. Zhang, M. M. Lee, S. M. Lee, J. Lee, M. Cheng, B. S. Jeong, H. g. Park, S. s. Jew, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3063-3066; 'Novel Cinchona-Aminobenzimidazole Bifunctional Organocatalysts'.
- [271] J. W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y. C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J. G. Deng, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 393-396; 'Highly Asymmetric Michael Addition to α , β -Unsaturated Ketones Catalyzed by 9-Amino-9-deoxyepiquinine'; J.-W. Xie, W. Chen, R. Li, M. Zeng, W. Du, L. Yue, Y.-C. Chen, Y. Wu, J. Zhu, J.-G. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 389-392; 'Highly Asymmetric Michael Addition to α , β -Unsaturated Ketones Catalyzed by 9-Amino-9-deoxyepiquinine'.
- [272] J.-W. Xie, L. Yue, W. Chen, W. Du, J. Zhu, J.-G. Deng, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, 9, 413-415; 'Highly Enantioselective Michael Addition of Cyclic 1,3-Dicarbonyl Compounds to α , β -Unsaturated Ketones'.
- [273] B. Ma, J. L. Parkinson, S. L. Castle, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2083-2086; 'Novel Cinchona alkaloid derived ammonium salts as catalysts for the asymmetric synthesis of β -hydroxy α -amino acids via aldol reactions'.
- [274] J. Paradowska, M. Rogozińska, J. Mlynarski, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1639-1641; 'Direct asymmetric aldol reaction of hydroxyacetone promoted by chiral tertiary amines'.
- [275] A. K. Franz, P. D. Dreyfuss, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1020-1021; 'Synthesis and cellular profiling of diverse organosilicon small molecules'.
- [276] J.-R. Chen, X.-L. An, X.-Y. Zhu, X.-F. Wang, W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6006-6009; 'Rational combination of two privileged chiral backbones: Highly efficient organocatalysts for asymmetric direct aldol reactions between aromatic aldehydes and acyclic ketones'.
- [277] S. Ogawa, N. Shibata, J. Inagaki, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8666-8669; 'Cinchona-Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Oxindoles with Ethyl Trifluoropyruvate'; S. Ogawa, N. Shibata, J. Inagaki, S. Nakamura, T. Toru, M. Shiro, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8820-8823; 'Cinchona-Alkaloid-Catalyzed Enantioselective Direct Aldol-Type Reaction of Oxindoles with Ethyl Trifluoropyruvate'.
- [278] S.-s. Jew, M.-S. Yoo, B.-S. Jeong, I. Y. Park, H.-g. Park, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4245-4248; 'An unusual electronic effect of an aromatic-F in phase-transfer catalysts derived from cinchona-alkaloid'.
- [279] T. Bekele, M. H. Shah, J. Wolfer, C. J. Abraham, A. Weatherwax, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1810-1811; 'Catalytic, Enantioselective [4 + 2]-Cycloadditions of Ketene Enolates and o-Quinones: Efficient Entry to Chiral, α -Oxygenated Carboxylic Acid Derivatives'.
- [280] O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7403-7406; 'Asymmetric Diels-Alder reaction catalyzed by chiral bases'.
- [281] R. P. Singh, K. Bartelson, Y. Wang, H. Su, X. Lu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2422-2423; 'Enantioselective Diels-Alder Reaction of Simple α , β -Unsaturated Ketones with a Cinchona Alkaloid Catalyst'.
- [282] J. Wolfer, T. Bekele, C. J. Abraham, C. Dogo-Isonagie, T. Lectka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7398-7400; 'Catalytic, Asymmetric Synthesis of 1, 4-Benzoxazinones: A Remarkably Enantioselective Route to α -Amino Acid Derivatives from o-Benzoquinone Imides'; J. Wolfer, T. Bekele, C. J. Abraham,

- C. Dogo-Isonagie, T. Lectka, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7558-7560; 'Catalytic, Asymmetric Synthesis of 1,4-Benzoxazinones: A Remarkably Enantioselective Route to α -Amino Acid Derivatives from o-Benzoquinone Imides'.
- [283] Y. Wang, H. Li, Y.-Q. Wang, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6364-6365; 'Asymmetric Diels–Alder reactions of 2-pyrone with a bifunctional organic catalyst'.
- [284] C. J. Abraham, D. H. Paull, M. T. Scerba, J. W. Grebinski, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13370-13371; 'Catalytic, Enantioselective Bifunctional Inverse Electron Demand Hetero-Diels–Alder Reactions of Ketene Enolates and o-Benzoquinone Diimides'.
- [285] C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9236-9239; 'Organocatalytic Asymmetric Diels–Alder Reactions of 3-Vinylindoles'; C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9376-9379; 'Organocatalytic Asymmetric Diels–Alder Reactions of 3-Vinylindoles'.
- [286] L. R. Domingo, J. A. Sáez, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3576-3583; 'Understanding the mechanism of polar Diels–Alder reactions'.
- [287] E. Alden-Danforth, M. T. Scerba, T. Lectka, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4951-4953; 'Asymmetric cycloadditions of o-quinone methides employing chiral ammonium fluoride precatalysts'.
- [288] J.-L. Zhao, L. Liu, C.-L. Gu, D. Wang, Y.-J. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476-1479; 'Organocatalytic enantioselective Friedel–Crafts alkylation of simple phenols with trifluoropyruvate'.
- [289] H. Li, Y.-Q. Wang, L. Deng, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4063-4065; 'Enantioselective Friedel–Crafts reaction of indoles with carbonyl compounds catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids'.
- [290] Y.-Q. Wang, J. Song, R. Hong, H. Li, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157; 'Asymmetric Friedel–Crafts reaction of indoles with imines by an organic catalyst'.
- [291] W. Chen, W. Du, L. Yue, R. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 816-821; 'Organocatalytic enantioselective indole alkylations of α , β -unsaturated ketones'.
- [292] H. Li, B. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732-733; 'Enantioselective nitroaldol reaction of α -ketoesters catalyzed by Cinchona alkaloids'.
- [293] T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931; 'Asymmetric Organocatalytic Henry Reaction'; T. Marcelli, R. N. S. van der Haas, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 943-945; 'Asymmetric Organocatalytic Henry Reaction'.
- [294] C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 11499-11505; 'A general organic catalyst for asymmetric addition of stabilized nucleophiles to acyl imines'.
- [295] L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 375-380; 'Enantioselective aza-Henry reaction using cinchona organocatalysts'.
- [296] X. Liu, L. Deng, X. Jiang, W. Yan, C. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 876-879; 'Asymmetric Aza-Mannich Addition of Oxazolones to N-Tosyl Aldimines: Synthesis of Chiral α -Disubstituted α,β -Diamino Acids'.
- [297] S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256-11257; 'Asymmetric Mannich reactions of β -keto esters with acyl imines catalyzed by cinchona alkaloids'.

- [298] T.-Y. Liu, H.-L. Cui, J. Long, B.-J. Li, Y. Wu, L.-S. Ding, Y.-C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1878-1879; 'Organocatalytic and highly stereoselective direct vinylogous Mannich reaction'.
- [299] J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049; 'The Mannich reaction of malonates with simple imines catalyzed by bifunctional cinchona alkaloids: enantioselective synthesis of β -amino acids'.
- [300] M.-X. Xue, C. Guo, L.-Z. Gong, *Synlett* **2009**, 2191-2197; 'Asymmetric Synthesis of Chiral Oxazolines by Organocatalytic Cyclization of α -Aryl Isocyanates with Aldehydes'.
- [301] F. Pesciaioli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703-8706; 'Organocatalytic Asymmetric Aziridination of Enones'; F. Pesciaioli, F. De Vincentiis, P. Galzerano, G. Bencivenni, G. Bartoli, A. Mazzanti, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8831-8834; 'Organocatalytic Asymmetric Aziridination of Enones'.
- [302] J. Wang, L. Zu, H. Li, H. Xie, W. Wang, *Synthesis* **2007**, 2576-2580; 'Cinchona alkaloid based thiourea promoted enantioselective conjugate addition of N-heterocycles to enones'.
- [303] G. Luo, S. Zhang, W. Duan, W. Wang, *Synthesis* **2009**, 1564-1572; 'Enantioselective conjugate addition of N-heterocycles to α , β -unsaturated ketones catalyzed by chiral primary amines'.
- [304] J. Wang, H. Li, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391-1394; 'Enantioselective organocatalytic Michael addition reactions between N-heterocycles and nitroolefins'.
- [305] D. Perdicchia, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3565-3568; 'Asymmetric aza-michael reactions catalyzed by cinchona alkaloids'.
- [306] D. Pettersen, F. Piana, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, V. Sgarzani, A. Ricci, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7805-7808; 'Organocatalytic asymmetric aza-Michael reaction: enantioselective addition of O-benzylhydroxylamine to chalcones'.
- [307] T. Bui, M. Borregan, C. F. Barbas, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8935-8938; 'Expanding the Scope of Cinchona Alkaloid-Catalyzed Enantioselective α -Aminations of Oxindoles: A Versatile Approach to Optically Active 3-Amino-2-oxindole Derivatives'.
- [308] P. M. Pihko, A. Pohjakallio, *Synlett* **2004**, 2115-2118; 'Enantioselective organocatalytic Diels aminations: α -Aminations of cyclic β -keto esters and β -keto lactones with cinchonidine and cinchonine'.
- [309] S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147-1151; 'Chirally Aminated 2-Naphthols—Organocatalytic Synthesis of Non-Biaryl Atropisomers by Asymmetric Friedel–Crafts Amination'; S. Brandes, M. Bella, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1165-1169; 'Chirally Aminated 2-Naphthols—Organocatalytic Synthesis of Non-Biaryl Atropisomers by Asymmetric Friedel–Crafts Amination'.
- [310] T.-Y. Liu, H.-L. Cui, Y. Zhang, K. Jiang, W. Du, Z.-Q. He, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3671-3674; 'Organocatalytic and highly enantioselective direct α -amination of aromatic ketones'.
- [311] E. Murugan, A. Siva, *Synthesis* **2005**, 2022-2028; 'Synthesis of Asymmetric N-Arylaziridine Derivatives Using a New Chiral Phase-Transfer Catalyst'.
- [312] S. Fioravanti, M. G. Mascia, L. Pellacani, P. A. Tardella, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 8073-8077; 'Cinchona alkaloids in the asymmetric synthesis of 2-(phenylsulfanyl)aziridines'.
- [313] O. Lifchits, M. Mahlau, C. M. Reisinger, A. Lee, C. Farès, I. Polyak, G. Gopakumar, W. Thiel, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6677-6693; 'The Cinchona Primary Amine-Catalyzed Asymmetric Epoxidation and

- Hydroperoxidation of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Hydrogen Peroxide'.
- [314] A. Berkessel, M. Guixà, F. Schmidt, J. M. Neudörfl, J. Lex, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4483-4498; 'Highly Enantioselective Epoxidation of 2-Methylnaphthoquinone (Vitamin K3) Mediated by New Cinchona Alkaloid Phase-Transfer Catalysts'.
- [315] J. Lv, X. Wang, J. Liu, L. Zhang, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 330-335; 'Catalytic asymmetric epoxidation of chalcones under poly (ethylene glycol)-supported Cinchona ammonium salt catalyzed conditions'.
- [316] H. Chen, Q. F. Wang, X. L. Sun, J. Luo, R. Jiang, *Mendeleev Commun.* **2010**, *20*, 104-105; 'Cinchona alkaloid ester derivatives as ligands in the asymmetric dihydroxylation and aminohydroxylation of alkenes'.
- [317] F. Xue, X. Bao, L. Zou, J. Qu, B. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3971-3976; 'Asymmetric Hydroxylation of 4-Substituted Pyrazolones Catalyzed by Natural Cinchona Alkaloids'.
- [318] P. Diner, M. Nielsen, S. Bertelsen, B. Niess, K. A. Jørgensen, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 3646-3648; 'Enantioselective hydroxylation of nitroalkenes: an organocatalytic approach'.
- [319] Y.-h. Lam, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2116-2127; 'Origins of Stereoselectivity in Intramolecular Aldol Reactions Catalyzed by Cinchona Amines'.
- [320] S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510; 'Asymmetric catalysis with bifunctional cinchona alkaloid-based urea and thiourea organocatalysts'.
- [321] P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748-9770; 'Cinchona-based Primary Amine Catalysis in the Asymmetric Functionalization of Carbonyl Compounds'; P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9886-9909; 'Katalyse mit primären Cinchona-Aminen zur asymmetrischen Funktionalisierung von Carbonylverbindungen'.
- [322] T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science.* **2003**, *299*, 1691-1693; 'Privileged Chiral Catalysts'.
- [323] Y. Chen, P. McDaid, L. Deng, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965-2984; 'Asymmetric Alcoholysis of Cyclic Anhydrides'.
- [324] S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012; 'Nucleophilic Chiral Amines as Catalysts in Asymmetric Synthesis'.
- [325] G. S. Cortez, S. H. Oh, D. Romo, *Synthesis* **2001**, 1731-1736; 'Bicyclic β -Lactones via Intramolecular NCAL Reactions with Cinchona Alkaloids: Effect of the C9-Substituent on Enantioselectivity and Catalyst Conformation'.
- [326] C. C. C. Johansson, M. J. Gaunt, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5595-5605; 'Recent Developments in the Use of Catalytic Asymmetric Ammonium Enolates in Chemical Synthesis'.
- [327] C. Sabrina, M. Ciro, F. Alessandra, V. Monica, M. Antonello, N. Ettore, T. Alessandra, S. Gianluca, *ChemMedChem* **2015**, *10*, 144-157; 'Identification of Structural Features of 2-Alkylidene-1,3-Dicarbonyl Derivatives that Induce Inhibition and/or Activation of Histone Acetyltransferases KAT3B/p300 and KAT2B/PCAF'.
- [328] Y.-H. He, Y. Hu, Z. Guan, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1617-1628; 'Natural α -Amino Acid L-Lysine-Catalyzed Knoevenagel Condensations of α,β -Unsaturated Aldehydes and 1,3-Dicarbonyl Compounds'.
- [329] J.-C. Zheng, C.-Y. Zhu, X.-L. Sun, Y. Tang, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6909-6912; 'Highly Diastereoselective and Enantioselective Formal [4 + 1] Ylide Annulation for the Synthesis of Optically Active Dihydrofurans'.
- [330] H. M. L. Davies, G. Ahmed, R. L. Calvo, M. R. Churchill, D. G. Churchill, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2641-2645; 'Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydrofurans by Reaction of Rhodium-Stabilized Vinylcarbenoids with Vinyl Ethers'.

- [331] F. Garzino, A. Méou, P. Brun, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9803-9807; 'Asymmetric Mn(III)-based radical synthesis of functionalized 2,3-dihydrofurans'.
- [332] G. Frédéric, M. Alain, B. Pierre, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1410-1414; 'Asymmetric Radical Synthesis of 2,5-Diaryl-2,3-dihydrofurans – Application to the Preparation of (+)-Phyltetralin'.
- [333] C.-R. Liu, B.-H. Zhu, J.-C. Zheng, X.-L. Sun, Z. Xie, Y. Tang, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1342-1344; 'Highly diastereoselective synthesis of dihydrofurans and dihydropyrroles viapyridine catalyzed formal [4+1] annulation'.
- [334] J. P. Strache, Bachelor thesis, Institut für Bioorganische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich **2016**.
- [335] Y. Jia, Y. Wang, J. Xie, *Arch. Toxicol.* **2015**, *89*, 179-191; 'The Hedgehog pathway: role in cell differentiation, polarity and proliferation'.
- [336] M. Kubo, M. Nakamura, A. Tasaki, N. Yamanaka, H. Nakashima, M. Nomura, S. Kuroki, M. Katano, *Cancer Res.* **2004**, *64*, 6071-6074; 'Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer'.
- [337] P. W. Ingham, A. P. McMahon, *Genes Dev.* **2001**, *15*, 3059-3087; 'Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles'.
- [338] S. Sinha, J. K. Chen, *Nature Chem. Biol.* **2005**, *2*, 29; 'Purmorphamine activates the Hedgehog pathway by targeting Smoothened'.
- [339] X. Wu, J. Walker, J. Zhang, S. Ding, P. G. Schultz, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1229-1238; 'Purmorphamine induces osteogenesis by activation of the hedgehog signaling pathway'.
- [340] D. C. Rubinsztein, P. Codogno, B. Levine, *Nature Rev. Drug Discov.* **2012**, *11*, 709; 'Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases'.
- [341] E. Danelius, H. Andersson, P. Jarvoll, K. Lood, J. Gräfenstein, M. Erdélyi, *Biochem.* **2017**, *56*, 3265-3272; 'Halogen Bonding: A Powerful Tool for Modulation of Peptide Conformation'.
- [342] S. Z. Borozan, S. Đ. Stojanović, *Comput. Biol. Chem.* **2013**, *47*, 231-239; 'Halogen bonding in complexes of proteins and non-natural amino acids'.
- [343] M. Erdélyi, *Biochem.* **2017**, *56*, 2759-2761; 'Application of the Halogen Bond in Protein Systems'.
- [344] C. Frost, B. Hartley, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3599-3602; 'Lewis Base-Promoted Hydrosilylation of Cyclic Malonates: Synthesis of β -Substituted Aldehydes and γ -Substituted Amines'.
- [345] S. Djalali, Bachelor thesis, Institut für Bioorganische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich **2017**.
- [346] Z. Ren, W. Cao, W. Ding, Y. Wang, *Synthesis* **2005**, *16*, 2718-2722; 'One-Pot Method for Stereoselective Cyclopropanation of Electron-Deficient Olefins with Methyl Bromoacetate and Phenacyl Bromide in the Presence of Triphenylarsine'.
- [347] C. Palacio, S. J. Connon, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5398-5413; 'C-5'-Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives Catalyse the First Highly Enantioselective Dynamic Kinetic Resolutions of Azlactones by Thiolysis'.
- [348] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220; 'Chiral Amine-Catalyzed Asymmetric Baylis–Hillman Reaction: A Reliable Route to Highly Enantiomerically Enriched (α -Methylene- β -hydroxy)esters'.
- [349] D. Qian, H. Hu, F. Liu, B. Tang, W. Ye, Y. Wang, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751-13755; 'Gold(I)-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Alkyne Oxidation/Cyclopropanation of 1,6-Enynes'; D. Qian, H. Hu, F. Liu, B. Tang, W. Ye, Y. Wang, J. Zhang, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13971-13975; 'Gold(I)-Catalyzed Highly Diastereo- and Enantioselective Alkyne Oxidation/Cyclopropanation of 1,6-Enynes'.

- [350] M. Renz, B. Meunier, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 737-750; '100 Years of Baeyer–Villiger Oxidations'.
- [351] W. v. E. Doering, L. Speers, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5515-5518; 'The Peracetic Acid Cleavage of Unsymmetrical Ketones'.
- [352] S. L. Friess, A. H. Soloway, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3968-3972; 'Reactions of Peracids. V.1 The Reaction of Substituted Acetophenones with Perbenzoic Acid'.
- [353] M. F. Hawthorne, W. D. Emmons, K. S. McCallum, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 6393-6398; 'A Re-examination of the Peroxyacid Cleavage of Ketones. I. Relative Migratory Aptitudes'.
- [354] C. Müller, Bachelor thesis, Institut für Bioorganische Chemie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Forschungszentrum Jülich **2018**.
- [355] A. Marella, O. P. Tanwar, R. Saha, M. R. Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, M. M. Alam, *Saudi Pharm. J.* **2013**, 21, 1-12; 'Quinoline: A versatile heterocyclic'.
- [356] M. Bowsher, S. Hiebert, R. Li, A. X. Wang, J. Friborg, F. Yu, D. Hernandez, Y.-K. Wang, H. Klei, R. Rajamani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, 28, 43-48; 'The discovery and optimization of naphthalene-linked P2-P4 Macrocycles as inhibitors of HCV NS3 protease'.
- [357] D. Yang, L. Arifhodzic, C. R. Ganellin, D. H. Jenkinson, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 63, 907-923; 'Further studies on bis-charged tetraazacyclophanes as potent inhibitors of small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels'.
- [358] C. S. Burgey, D. V. Paone, A. W. Shaw, J. Z. Deng, D. N. Nguyen, C. M. Potteiger, S. L. Graham, J. P. Vacca, T. M. Williams, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3235-3238; 'Synthesis of the (3R,6S)-3-Amino-6-(2,3-difluorophenyl)azepan-2-one of Telcagepant (MK-0974), a Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist for the Treatment of Migraine Headache'.
- [359] S. Brock, D. R. J. Hose, J. D. Moseley, A. J. Parker, I. Patel, A. J. Williams, *Org. Pro. Res. Dev.* **2008**, 12, 496-502; 'Development of an Enantioselective, Kilogram-Scale, Rhodium-Catalysed 1,4-Addition'.
- [360] D. Becerra, W. Raimondi, D. Dauzonne, T. Constantieux, D. Bonne, *Synthesis* **2016**, 49, 195-201; 'Enantioselective Organocatalyzed Consecutive Synthesis of Alkyl 4,5-Dihydrofuran-2-carboxylates from α -Keto Esters and (Z)- β -Chloro- β -nitrostyrenes'.
- [361] C. Stueckler, C. K. Winkler, M. Bonnekessel, K. Faber, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2663-2666; 'Asymmetric Synthesis of (R)-3-Hydroxy-2-methylpropanoate ('Roche Ester') and Derivatives via Biocatalytic C–C-Bond Reduction'.
- [362] A. O. Chagarovsky, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, E. V. Villemson, V. B. Rybakov, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2830-2833; 'Reaction of Corey Ylide with α,β -Unsaturated Ketones: Tuning of Chemoselectivity toward Dihydrofuran Synthesis'.
- [363] Y.-H. Yang, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5394-5403; 'SnCl₄-Mediated Reactions of Cyclopropyl Alkyl Ketones with α -Keto Esters'.
- [364] S. Shimada, Y. Hashimoto, T. Nagashima, M. Hasegawa, K. Saigo, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 49, 1589-1604; 'Diastereoselective ring-opening aldol-type reaction of 2,2-dialkoxycyclopropanecarboxylic esters with carbonyl compounds. 2. Synthesis of cis-2,3-substituted- γ -lactones'.
- [365] J. Rentner, M. Kljajic, L. Offner, R. Breinbauer, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 70, 8983-9027; 'Recent advances and applications of reductive desulfurization in organic synthesis'.
- [366] M. Biava, G. C. Porretta, D. Deidda, R. Pompei, A. Tafi, F. Manetti, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1453-1458; 'Antimycobacterial compounds. New pyrrole derivatives of BM212'.
- [367] G. La Regina, R. Bai, A. Coluccia, V. Famigliani, S. Pelliccia, S. Passacantilli, C. Mazzoccoli, V. Ruggieri, L. Sisinni, A. Bolognesi, W. M. Rensen, A. Miele, M.

- Nalli, R. Alfonsi, L. Di Marcotullio, A. Gulino, A. Brancale, E. Novellino, G. Dondio, S. Vultaggio, M. Varasi, C. Mercurio, E. Hamel, P. Lavia, R. Silvestri, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6531-6552; 'New Pyrrole Derivatives with Potent Tubulin Polymerization Inhibiting Activity As Anticancer Agents Including Hedgehog-Dependent Cancer'.
- [368] H. Nishida, I. Fujimori, Y. Arikawa, K. Hirase, K. Ono, K. Nakai, N. Inatomi, Y. Hori, J. Matsukawa, Y. Fujioka, A. Imanishi, H. Fukui, F. Itoh, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3447-3460; 'Exploration of pyrrole derivatives to find an effective potassium-competitive acid blocker with moderately long-lasting suppression of gastric acid secretion'.
- [369] G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Sega, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5277-5288; 'Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction – Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes'.
- [370] A. Chakraborty, S. Majumdar, D. K. Maiti, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3298-3302; 'Selective exploitation of acetoacetate carbonyl groups using imidazolium based ionic liquids: synthesis of 3-oxo-amides and substituted benzimidazoles'.
- [371] S. Suljić, J. Pietruszka, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1007-1020; 'Synthesis of 3-Arylated 3,4-Dihydrocoumarins: Combining Continuous Flow Hydrogenation with Laccase-Catalysed Oxidation'.
- [372] S. Suljić, F. B. Mortzfeld, M. Gunne, V. B. Urlacher, J. Pietruszka, *ChemBioChem* **2015**, *7*, 1380-1385; 'Enhanced Biocatalytic Performance of Bacterial Laccase from *Streptomyces sviveus*: Application in the Michael Addition Sequence Towards 3-Arylated 4-Oxochromanones'.
- [373] T. Martín, C. M. Rodríguez, V. S. Martín, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6450-6453; 'Efficient Stereoselective Synthesis of the Enantiomers of Highly Substituted Paraconic Acids'.
- [374] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522-524; 'Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids'; B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556-557; 'Einfaches Verfahren zur Veresterung von Carbonsäuren'.
- [375] J. Bucher, T. Wurm, K. S. Nalivela, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3854-3858; 'Cyclization of Gold Acetylides: Synthesis of Vinyl Sulfonates via Gold Vinylidene Complexes'; J. Bucher, T. Wurm, K. S. Nalivela, M. Rudolph, F. Rominger, A. S. K. Hashmi, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 3934-3939; 'Cyclisierung von Goldacetyliden: Synthese von Vinylsulfonaten über Vinylidengold-Komplexe'.
- [376] Y. Nakamoto, F. Urabe, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12653-12656; ' α -Isocupreine, an Enantiocomplementary Catalyst of β -Isocupreidine'.
- [377] Y. Wang, H. Yin, H. Qing, J. Zhao, Y. Wu, Q. Meng, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 737-745; 'Asymmetric α -Hydroxylation of β -Indanone Esters and β -Indanone Amides Catalyzed by C-2' Substituted Cinchona Alkaloid Derivatives'.
- [378] H. Waldmann, V. Khedkar, H. Dücker, M. Schürmann, I. M. Oppel, K. Kumar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6869-6872; 'Asymmetric Synthesis of Natural Product Inspired Tricyclic Benzopyrones by an Organocatalyzed Annulation Reaction'; H. Waldmann, V. Khedkar, H. Dücker, M. Schürmann, I. M. Oppel, K. Kumar, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6975-6978; 'Asymmetric Synthesis of Natural Product Inspired Tricyclic Benzopyrones by an Organocatalyzed Annulation Reaction'.
- [379] S. E. Denmark, R. C. Weintraub, *Heterocycles* **2011**, *83*, 1527-1540; 'Deconstructing Quinine. Part 1. Toward an Understanding of the Remarkable Performance of Cinchona Alkaloids in Asymmetric Phase Transfer Catalysis'.
- [380] E. Yamamoto, A. Nagai, A. Hamasaki, M. Tokunaga, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7178-7182; 'Catalytic Asymmetric Hydrolysis: Asymmetric Hydrolytic Protonation of Enol Esters Catalyzed by Phase-Transfer Catalysts'.

- [381] Y. Liu, B. Sun, B. Wang, M. Wakem, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 418-419; 'Catalytic Asymmetric Conjugate Addition of Simple Alkyl Thiols to α,β -Unsaturated N-Acylated Oxazolidin-2-ones with Bifunctional Catalysts'.
- [382] D. Belmessieri, A. de la Houpliere, E. D. D. Calder, J. E. Taylor, A. D. Smith, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9762-9769; 'Stereodivergent Organocatalytic Intramolecular Michael Addition/Lactonization for the Asymmetric Synthesis of Substituted Dihydrobenzofurans and Tetrahydrofurans'.
- [383] ISHII, Yutaka, L. c/o Daiso Co., O.-J. Osaka-shi, 2004, Novel Optically Active Compounds, Method for Kinetic Optical Resolution of Carboxylic Acid Derivatives and Catalysts Therefore, France, EP1477488 A1.
- [384] J. P. Yardley, R. E. Bright, L. Rane, R. W. Rees, P. B. Russell, H. Smith, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 62-65; 'Antimalarial and other biological activities of some 2'-alkyl and 2'-aryl derivatives of cinchona alkaloids'.
- [385] E. Wada, G. Kumaran, S. Kanemasa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 73-76; 'A novel tandem transesterification—intramolecular hetero Diels–Alder reactions for construction of fused heterocycles'.
- [386] L. Hintermann, M. Schmitz, U. Englert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5164-5167; 'Nucleophilic Addition of Organometallic Reagents to Cinchona Alkaloids: Simple Access to Diverse Architectures'; L. Hintermann, M. Schmitz, U. Englert, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5256-5259; 'Nucleophilic Addition of Organometallic Reagents to Cinchona Alkaloids: Simple Access to Diverse Architectures'.
- [387] P. Goswami, B. Das, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 897-900; 'Efficient organocatalyzed solvent-free selective synthesis of conjugated enones'.
- [388] Y. Zhang, C. Sun, J. Liang, Z. Shang, *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 2255-2259; 'Catalysis by L-Lysine: A Green Method for the Condensation of Aromatic Aldehydes with Acidic Methylene Compounds in Water at Room Temperature'.
- [389] Y. Hu, Y.-H. He, Z. Guan, *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 656-659; 'A simple method for the preparation of functionalized trisubstituted alkenes and $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -unsaturated carbonyl compounds by using natural amino acid L-tryptophan'.
- [390] R. Qiu, Y. Qiu, S. Yin, X. Song, Z. Meng, X. Xu, X. Zhang, S. Luo, C.-T. Au, W.-Y. Wong, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1767-1771; 'Facile separation catalyst system: direct diastereoselective synthesis of (E)- α,β -unsaturated ketones catalyzed by an air-stable Lewis acidic/basic bifunctional organobismuth complex in ionic liquids'.
- [391] Y.-F. Yu, C. Shu, B. Zhou, J.-Q. Li, J.-M. Zhou, L.-W. Ye, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2126-2129; 'Efficient and practical synthesis of enantioenriched 2,3-dihydropyrroles through gold-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of chiral homopropargyl sulfonamides'.
- [392] K. Špírková, R. Kada, J. Kováč, V. Knoppová, M. Dzuroška, M. Margušová, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1985**, *50*, 459-469; 'A study of reactions of 5-substituted furfurylidene derivatives with secondary amines'.
- [393] C. N. Robinson, L. J. Wiseman, C. D. Slater, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *45*, 4103-4112; 'Replacement Substituent Constants for Simple Heterocycles'.
- [394] H. Stetter, F. Jonas, *Synthesis* **1981**, 626-628; 'Additionen von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen; XXXI1. Synthesen und Reaktionen von verzweigten Tetracarbonyl-Verbindungen'.
- [395] Cao, W. Cao, G. Chen, J. Chen, R. Chen, *Synthesis* **2005**, *35*, 527-533; 'Simple Approach to the High Stereoselective Synthesis of trans-2,3-Dihydrofuran Derivatives'.
- [396] Fillion, E. Fillion, A. Dumas, S. Hogg, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9899-9902; 'Modular Synthesis of Tetrahydrofluorenones from 5-Alkylidene Meldrum's Acids'.

- [397] X. Chen, Y. Tan, G. Berionni, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11069-11077; 'Di- and Triarylmethyl cations as Probes for the Ambident Reactivities of Carbanions Derived from 5-Benzylated Meldrum's Acid'.
- [398] A. Dumas, E. Fillion, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1919-1922; 'Sc(OTf)₃-Catalyzed Conjugate Allylation of Alkylidene Meldrum's Acids'.
- [399] Krapivin, G. D. Krapivin, V. G. Kul'nevich, N. I. Val'ter, *Chem. Heterocycl. Comp.* **1989**, *25*, 1118-1121; '2,2-Dimethyl-5-(5-R-2-furfurylidene)-1,3-dioxane-4,6-diones. 4. Synthesis, stereostructures, and properties of thiophene analogs'.
- [400] K. E. Harding, L. N. Moreno, V. M. Nace, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2809-2812; 'Hydroxyalkylation and acylation reactions of methyl hippurate'.
- [401] H. Salman, Y. Abraham, S. Tal, S. Meltzman, M. Kapon, N. Tessler, S. Speiser, Y. Eichen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2207-2212; '1,3-Di(2-pyrrolyl)azulene: An Efficient Luminescent Probe for Fluoride'.
- [402] Y. Hayashi, T. Itoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3920-3924; 'Oxidative and Enantioselective Cross-Coupling of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether'; Y. Hayashi, T. Itoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4006-4010; 'Oxidative and Enantioselective Cross-Coupling of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether'.
- [403] T. Murase, Y. Nishijima, M. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 162-164; 'Cage-Catalyzed Knoevenagel Condensation under Neutral Conditions in Water'.
- [404] Shi, D. Shi, Y. Wang, Z. Lu, G. Dai, *Synthesis* **2000**, *30*, 713-726; 'Condensation of Aromatic Aldehydes with Acidic Methylene Compounds without Catalyst'.
- [405] Chen, Y. Chen, W. Cao, M. Yuan, H. Wang, W. Ding, M. Shao, X. Xu, *Synthesis* **2008**, *38*, 3346-3353; 'The Reaction of Electron-Deficient Cyclopropane Derivatives with Aromatic Amines'.