TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Organische Chemie I

Templat-induzierte Enantioselektivität in intermolekularen [4+2]- und [2+2]-Photocycloadditionsreaktionen

Christian Andreas Wiegand

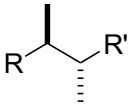
Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Chemie der Technischen Universität zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten Dissertation.

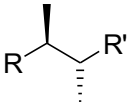
Vorsitzender:	Univ.-Prof. Dr. M. Groll
Prüfer der Dissertation:	1. Univ.-Prof. Dr. Th. Bach
	2. Univ.-Prof. Dr. Th. Brück

Die Dissertation wurde am 10.07.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Chemie am 26.07.2012 angenommen.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Januar 2009 bis Juli 2012 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Technischen Universität München angefertigt.

In dieser Arbeit wird von der Konvention Gebrauch gemacht, die Relativkonfiguration von Racematen durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen in Keilform (fett oder gestrichelt) darzustellen.

Racemat 

enantiomerenreine oder
enantiomerenangereicherte Verbindung 

Für meine Eltern und meine Schwester

Danksagung

Zu allererst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Thorsten Bach für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis bedanken. Die sehr interessante Themenstellung, die große Freiheit in der Arbeit, die Seminare und hilfreichen Diskussionen habe ich für meine fachliche und persönliche Entwicklung sehr geschätzt.

Herrn Prof. Dr. Thomas Brück danke ich für die Erstellung des Zweitgutachtens und Herrn Prof. Dr. Michael Groll für die Übernahme des Prüfungsvorsitzes.

Frau Kerstin Voigt danke ich für die große Unterstützung in allen organisatorischen Dingen. Herrn Olaf Ackermann danke ich für die HPLC-Messungen sowie allen Labor-technischen Hilfen. Herrn Helmut Krause und Herrn Burghard Cordes möchte ich für die Aufnahme der Massenspektren danken. Herrn Dr. Wolfgang Eisenreich und seinem Team danke ich für den NMR-Service, sowie Herrn Dr. Eberhardt Herdtweck für die kristallographische Strukturbestimmung.

Besonders danken möchte ich dem Arbeitskreis für viele fachliche Diskussionen und Hilfestellungen, aber auch für gemeinsame Unternehmungen, die für schöne Erinnerungen gesorgt haben.

Meinen Laborkollegen Dr. Jean Tassel, Ingo Schnapperelle, Dr. Christiane Müller, Karl-Heinz Rimböck, Dr. Kerrie Jackson, Dr. Harish Kumar Potukuchi, Dr. Florian Jacob, Dr. Ping Lu, Dr. Guoyin Yin und Dr. Susannah Coote danke ich für das hervorragende Arbeitsklima und die gute Zusammenarbeit.

Für das Korrekturlesen darf ich mich vielmals bei Sandra Börding, Dominik Lenhart, Thomas Neubauer, Mark Marcello Maturi, Richard Brimioulle, Dominik Nitsch, Karl-Heinz Rimböck, Ingo Schnapperelle, Dr. Susannah Coote, Dr. Sarah Warren, Dr. Thomas Hampel und Dr. Stefan Schweizer, aber auch für die MS Word-Unterstützung bei Stefan Gross, bedanken. Für ihre Mitarbeit danke ich meinen Forschungspraktikanten Lennart Brewitz und Christian Münchmeyer.

Schließlich möchte ich meinen Eltern sowie meiner Schwester danken, die mich in meinem Studium und meiner Promotion stets unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Enantioselektive Photoreaktionen 1

1.2 [2+2]-Photocycloadditionen an Enonen und Chinolonen 4

1.3 Kenntnisstand über 3-substituierte Chinolone in [2+2]-Photocycloadditionsreaktionen 5

1.4 Singulettsauerstoff 7

1.5 Singulettsauerstoff in der Organischen Chemie 10

1.6 Singulettsauerstoff-Reaktionen an Pyridonen 15

1.7 Enantioselektive Photoreaktionen an Pyridonen 17

2. Aufgabenstellung 19

3. Ergebnisteil 23

3.1 Templatsynthese 23

3.2 Eduktsynthese für die [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff 25

3.3 Optimierung der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff 27

3.4 Substratbreite der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff 32

3.5 Anwendung in der Naturstoffsynthese 35

3.5.1 Synthese eines Modellsubstrats 35

3.5.2 Synthese zu Speranskatin B 38

3.6 [2+2]-Cycloadditionen zu (–)-Pinolinon 44

3.7 Variation der Olefine für die [2+2]-Photocycloaddition 56

4. Zusammenfassung 61

5. Experimenteller Teil 65

5.1 Allgemeine Methoden 65

5.1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsweisen 65

5.1.2 Analytische Methoden 66

5.2 Templat-Synthese 70

5.3 Substratsynthese für Singulettsauerstoffreaktionen 83

5.4 Singulettsauerstoffreaktionen 100

5.5 Synthese eines Modellsubstrats 113

5.6 Synthese in Richtung Speranskatin 124

5.7 Intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen 132

5.8 Reaktionen zur Naturstoffsynthese (–)-Pinolinon: 151

5.9 Kristallographische Daten 165

6. Abkürzungsverzeichnis 167

7. Literaturverzeichnis 169

1. Einleitung

1.1 Enantioselektive Photoreaktionen

Photoreaktionen gehören in der Organischen Chemie zu den attraktivsten Methoden, komplexe Strukturen aufzubauen. So ist es wenig überraschend, dass Photoreaktionen in der Naturstoffsynthese beliebte Schlüsselschritte darstellen, um innerhalb von nur einer Synthesestufe unter milden Bedingungen mehrere stereogene Zentren neu zu generieren.[1,2] Ein weiterer Vorteil photochemischer Reaktionen ist, dass Licht als „erneuerbare Energie“ zur modernen „Grünen Chemie“ gezählt werden kann. Die Herausforderung, organische Photoreaktionen enantioselektiv zu gestalten, ist eines der größten Ziele in unserer Arbeitsgruppe. Thermische Reaktionen, bei denen Stereozentren aufgebaut werden, verlaufen über diastereomorphe Übergangszustände, die sich durch verschiedene Aktivierungsenthalpien auszeichnen. Durch die geeignete Wahl der Reaktionsbedingungen kann die Bildung eines bestimmten Enantiomers oder Diastereomers bevorzugt werden. Bei einer photochemischen Reaktion befindet sich ein Molekül energetisch bereits im angeregten Zustand und reagiert danach ab, um wieder in den Grundzustand zu gelangen. Das bedeutet, dass eine direkte Bildung von Chiralität an Verbindungen durch photochemische Reaktionen fast unmöglich ist. Der einzige Weg, durch direkte Bestrahlung zu geringen Enantioselektivitäten zu kommen, ist der Gebrauch zirkular polarisierten Lichts.[3] Alle anderen Bemühungen, enantioselektive Photoprodukte zu erhalten, basieren auf einer räumlichen Vorkoordination. Hierzu gehören Festphasensysteme, bei denen homochirale Kristalle ausgebildet werden, die nachher bestrahlt werden.[4] Außerdem findet man in der Literatur die Verwendung von chiralen Hohlräumen.[5] Auch in der flüssigen Phase können feste Konformationen mit definierter, absoluter Konfiguration gebildet werden, daneben stehen kovalent und nicht-kovalent gebundene chirale Umgebungen. Zu letzteren zählen durch Wasserstoffbrückenbindungen koordinierende Reagenzien, die gerade in unserer Gruppe im Fokus stehen und eine enorme Bandbreite an Substraten und Reaktionen finden. Abbildung 1 zeigt drei Beispiele für Komplexierungsreagenzien, die von anderen Gruppen zur Komplexierung über Wasserstoffbrückenbindungen in Photoreaktionen verwendet werden. *Inoue* beschäftigt sich mit einer der beliebtesten photochemischen Modellreaktionen, der photochemischen [4+4]-Cycloaddition von 2-Anthracencarbonsäure. Durch Zufall fand die Gruppe heraus, dass der 5-HT_4-Rezeptor-Agonist **1** sich auch bei dieser Reaktion als Komplexierungsreagenz eignete. Mit Pyrrolidin **1** (Abbildung 1) konnten bei tiefen Temperaturen von –50 °C Enantiomerenüberschüsse von über 40% erzielt werden.[6] TADDOL-Liganden **2** (α,α,α‘,α‘-Tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-4,5-dimethanole) sind in der

Organokatalyse bekannte chirale Wasserstoffbrückendonoren, die auch in der Photochemie ihre Verwendung finden.

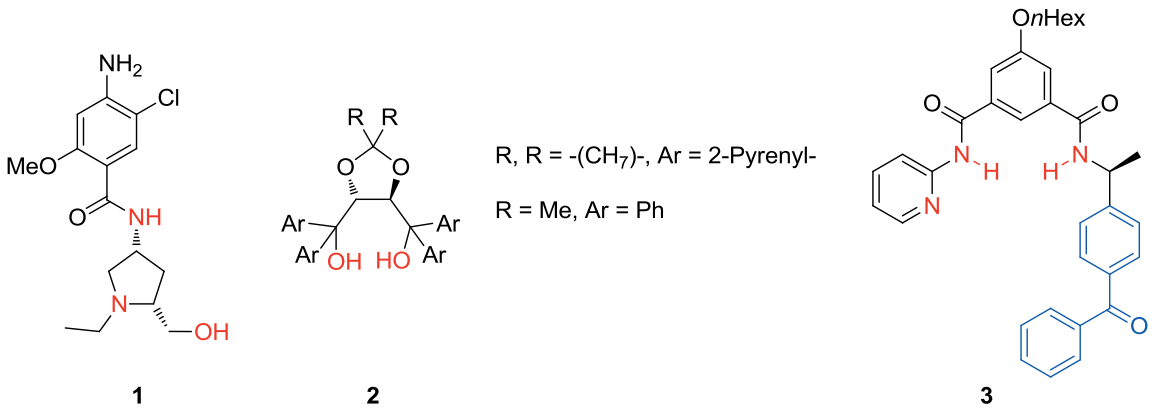


Abbildung 1: Chirale Komplexierungsreagenzien.

Ein Übersichtsartikel von *Seebach* zeigte die Vielfältigkeit ihrer Anwendungsmöglichkeiten unter anderem bei inter- und intramolekularen [2+2]-Photocycloadditionen, *Norrish* Typ II-Reaktionen und photochemischen pericyclischen Reaktionen.[7] Bisamid **3**, verwendet von *Krische*, bietet zwei Wasserstoffbrückendonoren in Form von Amiden und einen Wasserstoffbrückenakzeptor am Pyridinstickstoff (jeweils dargestellt in rot). Die Benzophenon-Einheit als Substituent am Stereozentrum (in Abbildung 1 blau unterlegt) stellt durch seine Größe eine sterische Hinderung dar und ermöglicht als Triplettsensibilisator eine Anregung durch UV-Licht. So konnte mit katalytischen Mengen von 25 mol% **3** bei der Bestrahlung 4-Butenyloxychinolonen **4** bei tiefen Temperaturen von –70 °C vollständiger Umsatz nach 70 Stunden mit einem Enantiomerenüberschuss von 19% *ee* erreicht werden.[8] In unserer Arbeitsgruppe wurde bislang der Fokus auf Komplexierungsreagenzien gerichtet, die auf Vorarbeiten von *Rebek* basieren.[9] Wie in Abbildung 2 gezeigt, erhält man durch das Gerüstmolekül der *Kemp*'schen Trisäure (**5**) eine optimale räumliche Anordnung des Amid-Bindungsmotivs an den räumlich anspruchsvollen Benzoxazol-Schild. Nach Koordination cyclischer Amide mittels Wasserstoffbrückenbindungen an das Amidbindungsmotiv des Templats **6** kommt es zu einer enantiotopen Seitendifferenzierung, bei der das Schild, der Cyclohexylbenzoxazol-Rest, die Rückseite abschirmt und somit den Angriff des Reaktionspartners von der Vorderseite begünstigt. Zwar ist man bei den Substraten auf Amide beschränkt, jedoch lässt sich eine große Bandbreite an Heterocyclen wie (Dihydro)-chinolone,[10] Isochinolone,[11] Pyridone,[12] Dihydropyridone,[13] Imidazolidinone[14] und aromatische Amide[15] in [2+2]-,[16] [4+2]-[17] und [4+4]-Photocycloadditionen,[18] Radikalreaktionen,[19] *Norrish-Yang* Cyclisierungen,[20] [4π]-[18] und [6π]-Photocyclisierungen[21] und

photoinduzierten Einelektronen-Transfer-Reaktionen[22] umsetzen. Eine bedeutende Weiterentwicklung ist der katalytische Gebrauch der Komplexierungsreagenzien. In Abbildung 2 ist das Xanthon-Templat **7** dargestellt, das ebenfalls dasselbe Grundgerüst besitzt, aber als Schild einen Triplettsensibilisator trägt.

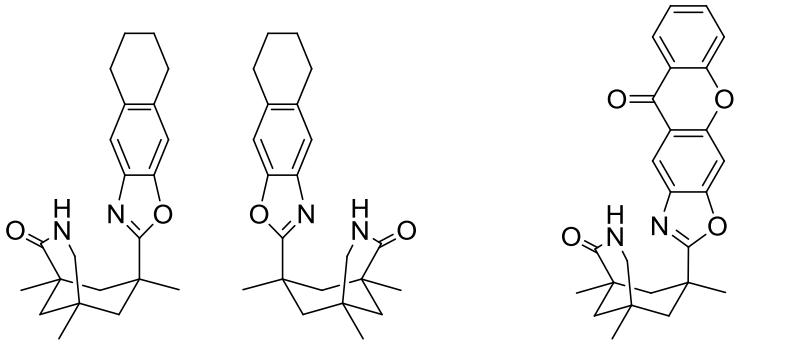
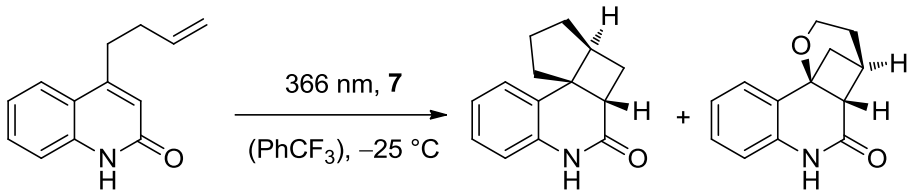


Abbildung 2: Komplexierungsreagenzien mit dem Grundgerüst der *Kemp*'schen Trisäure.

Dieser als Schild installiert, zeigte hervorragende Enantioselektivitäten an einem Modellsubstrat, das zuvor von *Krische* besprochen wurde. Die intramolekulare [2+2]-Photocycloaddition von 4-Butenyloxychinolon (**4**), in Schema 1 dargestellt, verlief mit nur 10 mol% Xanthonkatalysator **7** bei –25 °C in einer Stunde bei 366 nm in Trifluortoluol in 90% Ausbeute und über 90% *ee* für beide Regioisomere **8** und **9** (*straight* und *crossed*).[23,24]



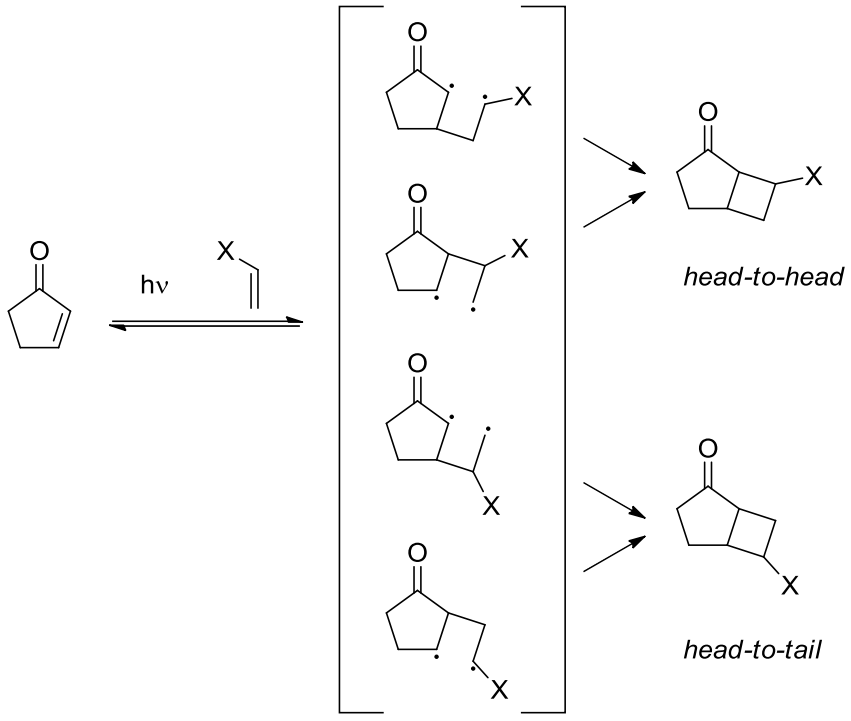
r.r.: 78:22 (*straight/crossed*), 90%, 92% *ee*, 90% *ee*

Schema 1: Katalytische [2+2]-Photocycloaddition.

Für einen weiteren Überblick sind hier die Übersichtsartikel von *Bach*, *Greaney* und *König* empfohlen.[25]

1.2 [2+2]-Photocycloadditionen an Enonen und Chinolonen

Der Mechanismus der [2+2]-Photocycloaddition zwischen einem Olefin und einem Cycloalkenon, der über einen Triplett-Zustand verläuft, wird in der Literatur wie folgt beschrieben:[26] Meist besitzt das Enon eine niedrigere Anregungsenergie der Reaktionspartner, sodass es durch Licht in den Singulettzustand angeregt wird. Sofern es nicht zu strahlungsfreien Deaktivierungen kommt, findet ein *Intersystem Crossing* zum langlebigeren ππ*-Triplettzustand statt. Der Triplettzustand kann wiederum unter Phosphoreszenz in den Grundzustand gelangen oder es wird durch Anlagerung des Reaktionspartners ein 1,4-Biradikal gebildet. Nach erneutem *Intersystem Crossing* kann das Singulett-Biradikal entweder wieder zu den Edukten deaktiviert werden oder zum erwünschten Ringschluss führen. *Corey* stellte die These auf, dass dabei Olefine mit elektronenschiebenden Substituenten bevorzugt sogenannte *head-to-tail*-Produkte liefern, da die partiellen Ladungsverteilungen des angeregten Enons und des Olefins für diese These sprachen.[27] Demnach sollten Olefine mit elektronenziehenden Substituenten dagegen *head-to-head*-Produkte bilden.



Schema 2: Regioselektivität bei [2+2]-Cycloaddition eines Cycloenon/Olefin-Systems.

Dies wurde in der Literatur jedoch von dem Mechanismus der Biradikal-Bildung abgelöst, da die Biradikale mit Selenwasserstoff abgefangen werden konnten.[26] In Schema 2 sind die

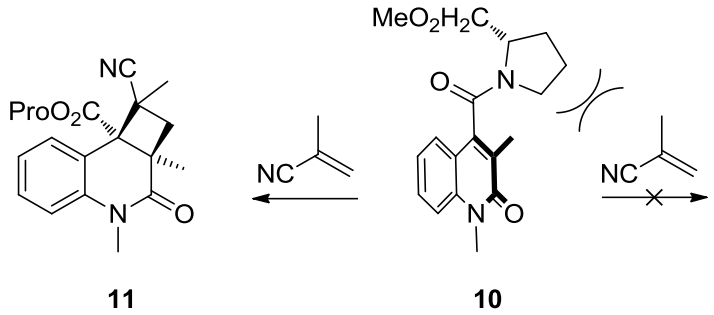
möglichen Biradikale bei einer allgemeinen Reaktion beschrieben, wobei die primären Radikale aufgrund ihrer Instabilität nicht, oder in geringer Ausbeute, gebildet werden.

Im Gegensatz zu den isoelektronischen Coumarin-Strukturen ist das *Intersystem Crossing* bei Chinolin-2-onen viel effizienter, sodass diese weniger auf Triplettsensibilisatoren angewiesen sind. Komplexierungen mit Lewis-Säuren wie BF_3 an Chinolin-2-onen haben eine Verlängerung der Lebensdauer der Singulettzustände zur Folge. Die zwei langwelligen Absorptionsbanden des Chinolin-2-ons sind auf ππ*-Übergänge zurückzuführen. Nach Berechnungen werden diese jedoch von dem langwelligen nπ*-Übergang überlagert. Komplexierungen mit BF_3 heben den nπ*-Singulett-Zustand energetisch über den des ππ*-Singulett-Zustands. Somit nehmen interne Konversion und *Intersystem Crossing*-Prozesse ab. Bei direkter Bestrahlung führen Chinolone über den Triplett-Mechanismus zu *anti-head-to-head*-Dimerisierungsprodukten. Durch Komplexierungen mit BF_3 führen sie dagegen vermehrt über den Singulett-Zustand zu *syn-head-to-tail*-Dimerisierungsprodukten. Chinolin-2-on reagiert mit Cyclopenten zu *endo*- und *exo*-Addukten, durch Komplexierung mit BF_3 erhält man jedoch eine *endo*-Selektivität.[28]

1.3 Kenntnisstand über 3-substituierte Chinolone in [2+2]-Photocycloadditionsreaktionen

In dieser Arbeit werden immer Chinolin-2-on-Derivate besprochen, sodass der Einfachheit halber im Folgenden von „Chinolonen“ berichtet wird. Bislang wurden überwiegend in 4-Position substituierte Chinolone bei inter- und intramolekularen [2+2]-Photocycloadditionen beschrieben. Nur von den folgenden Beispielen an 3-substituierten Chinolonen wurden nach unserem Kenntnisstand berichtet.

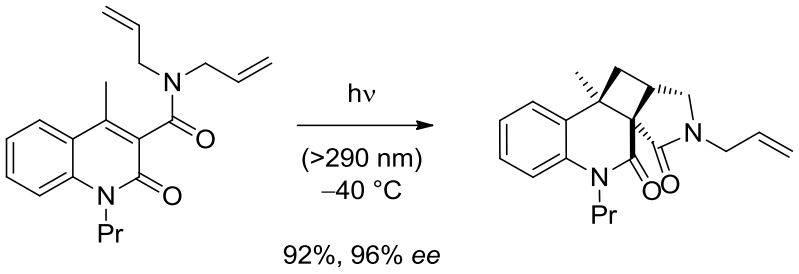
Sakamoto[29] fand heraus, dass Verbindung **10** homochirale Kristalle ausbildet (Schema 3), obwohl es in Lösung in beiden diastereomeren Formen vorliegt. Nach Kristallisation bildet sich sogar dasjenige Diastereomer, das in Lösung als Minderdiastereomer vorkommt. Nach Lösen des diastereomerenreinen Kristalls bei RT bleibt zunächst die Reinheit bestehen, sodass intermolekulare [2+2]-Cycloadditionen diastereoselektiv zu **11** reagieren können. In Schema 3 ist dargestellt, dass das Methacrylnitril nur von der dem Prolinamid abgewandten Seite angreifen kann.



11 **10**

Schema 3: Intermolekulare Photoreaktion durch diastereomerenreine Verbindungen.

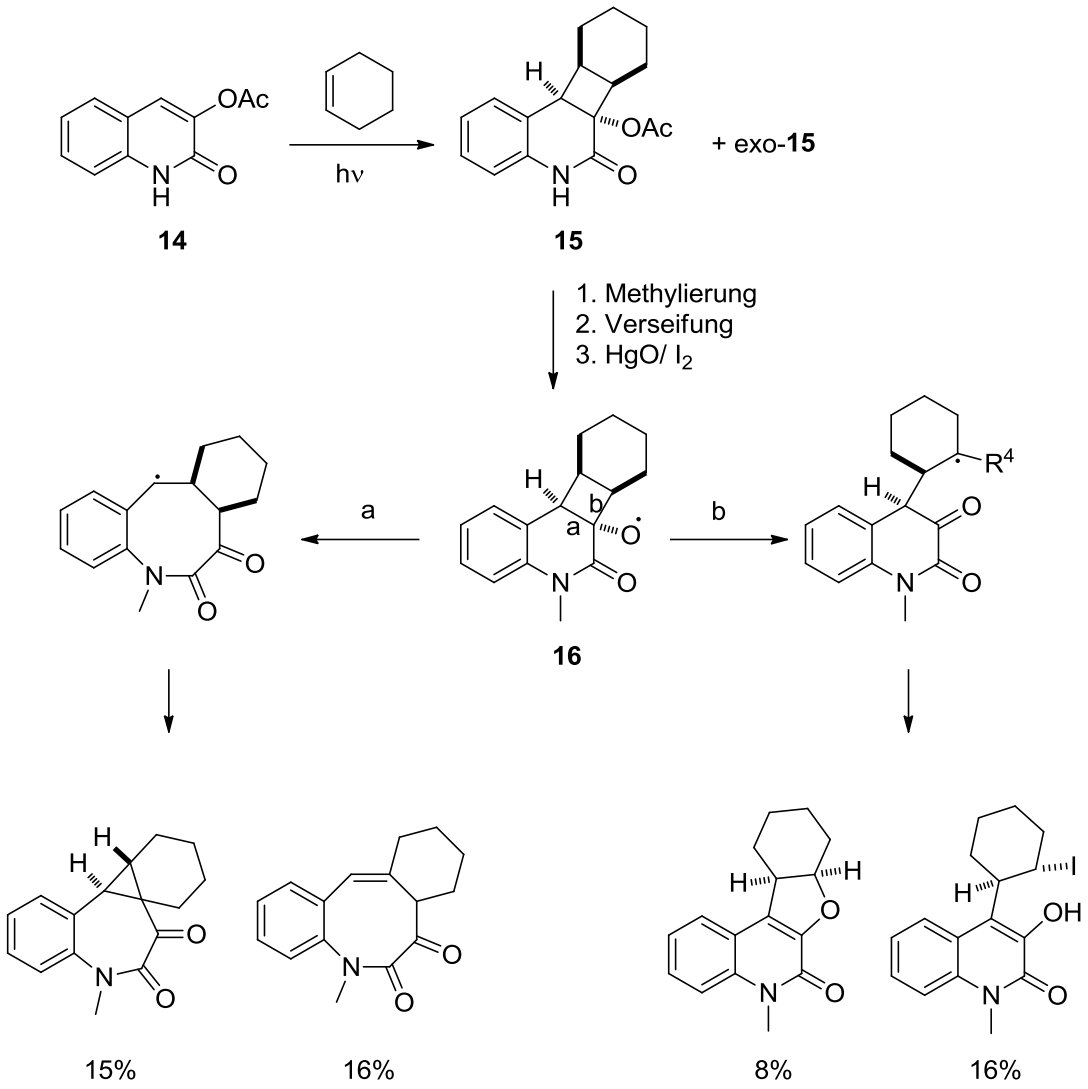
Weiterhin konnte ein in 3-Position substituiertes Chinolon **12**, das zwei Allyl-Reste trägt, in festem Zustand bestrahlt werden. Wie in Schema 4 dargestellt, konnten bei tiefen Temperaturen von –40 °C 92% Ausbeute und 96% *ee* des Produkts **13** erreicht werden. Bei Raumtemperatur sank der Enantiomerenüberschuss mit dem Fortschreiten der Reaktion, da der chirale Kristall bei zunehmender Umsetzung seine chirale Vorkoordination verlor.[30]



12 **13**

Schema 4: Intramolekulare Photocycloaddition im Kristall.

Intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen an Chinolonen wurden von *Kobayashi* untersucht, um Annelierungsprodukte von Furanen herzustellen. Zunächst wurden dafür 4-substituierte Chinolone benutzt, zuletzt, wie in Schema 5 dargestellt, auch 3-Acetoxychinolon (**14**). Mit **14** wurden verschiedene Olefine zu [2+2]-Photocycloadditions-Produkten **15** umgesetzt. **15** wurde dann am Chinolon-Stickstoff methyliert und mit K_2CO_3 in Methanol/Wasser verseift. Mit Quecksilber(II)oxid/ Iod bildet sich über das Hypoiodit mit dem Cyclobutanol, das Cyclobutanol-Radikal **16**. Dies kann wie in Schema 5 gezeigt, Bindung a oder Bindung b spalten. Bei Öffnung der Bindung a werden Cyclopropane mit 7-Ringen (Benzazepindione) und 8-Ringe gebildet. Nach der sogenannten β-Spaltung der Bindung b gelangte man zu mit Chinolon annelierten Furanen, aber auch zu offenen Produkten, wenn es zum Abfangen des Radikals durch Iod kam. In Schema 5 werden die Folgeprodukte nach der Photocycloaddition mit Cyclohexen als exemplarisches Olefin abgebildet.[144]



Schema 5: Folgereaktionen des [2+2]-Photocycloadditionsprodukts **15**.

1.4 Singulettsauerstoff

Nach der Entdeckung des Singulettsauerstoffs im Jahre 1924 beobachteten *Khan* und *Kasha* 1963 die Chemilumineszenz von Hypochlorit-Reaktionen und ordneten sie dem Singulett-sauerstoff zu. Singulettsauerstoff ist heute nicht nur ein beliebtes Oxidationsreagenz in der Organischen Chemie. Er findet eine Vielzahl von Anwendungen, wie beim Photobleaching, bei der Abwasserklärung, bei der Blutsterilisation und bei der Photodynamischen Therapie (PDT) in der Onkologie und Augenheilkunde.[31] Zusätzlich gilt Singulettsauerstoff als einer der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und ist Teil des natürlichen Abbaumechanismus und der Signalübertragung der Zellen.[32] Das Oxidationspotential von Singulettsauerstoff ist um ca. 1 V höher als das des Grundzustands. Industriell ist Singulettsauerstoff häufig ein Problem, so ist z. B. das Vergilben von Papier auf Singulettsauerstoff zurückzuführen. Im Gegensatz zu

den meisten Verbindungen liegt Sauerstoff im Grundzustand in seinem energetisch niedrigsten Triplettzustand $^3\Sigma_g^-$ vor. Die beiden nächst höher liegenden Zustände sind die diamagnetischen Singulettzustände. $^1\Delta_g$ -Zustand liegt 95 kJ/mol (22.5 kcal/mol) und $^1\Sigma_g^+$ 158 kJ/mol (31.5 kcal/mol) höher als der Triplettzustand. Der zweite Unterschied der beiden Zustände ist der, dass $^1\Delta_g$ zwei Elektronen mit antiparallelem Spin in demselben Orbital besitzt, $^1\Sigma_g^+$ jedoch zwei Elektronen mit antiparallelem Spin in unterschiedlichen Orbitalen, siehe Energieniveau-Schema in Abbildung 3. Dadurch, dass der Übergang von $^1\Delta_g$ zum Grundzustand spinverboten ist, ist die Lebenszeit des $^1\Delta_g$ -Zustand relativ lange. Dagegen ist der Übergang von $^1\Sigma_g^+$ zu $^1\Delta_g$ erlaubt. Die Lebenszeit des energetisch höheren $^1\Sigma_g^+$-Zustands liegt in Lösung bei 10^{-11}-10^{-9} s, die des energetisch niedrigeren $^1\Delta_g$ -Zustand bei 10^{-6}-10^{-3} s. Aufgrund der enorm niedrigeren Lebenszeit des energetisch höheren Singulettsauerstoff-Zustands und der Tatsache, dass in der Literatur oftmals zwischen den unterschiedlichen Zuständen nicht hinreichend unterschieden wird, weil $^1\Sigma_g^+$ annähernd nicht vorliegt, wird im Folgenden nur noch der energetisch tiefer liegende $^1\Delta_g$ betrachtet und dieser als Singulett-sauerstoff oder $^1O_2$ beschrieben.

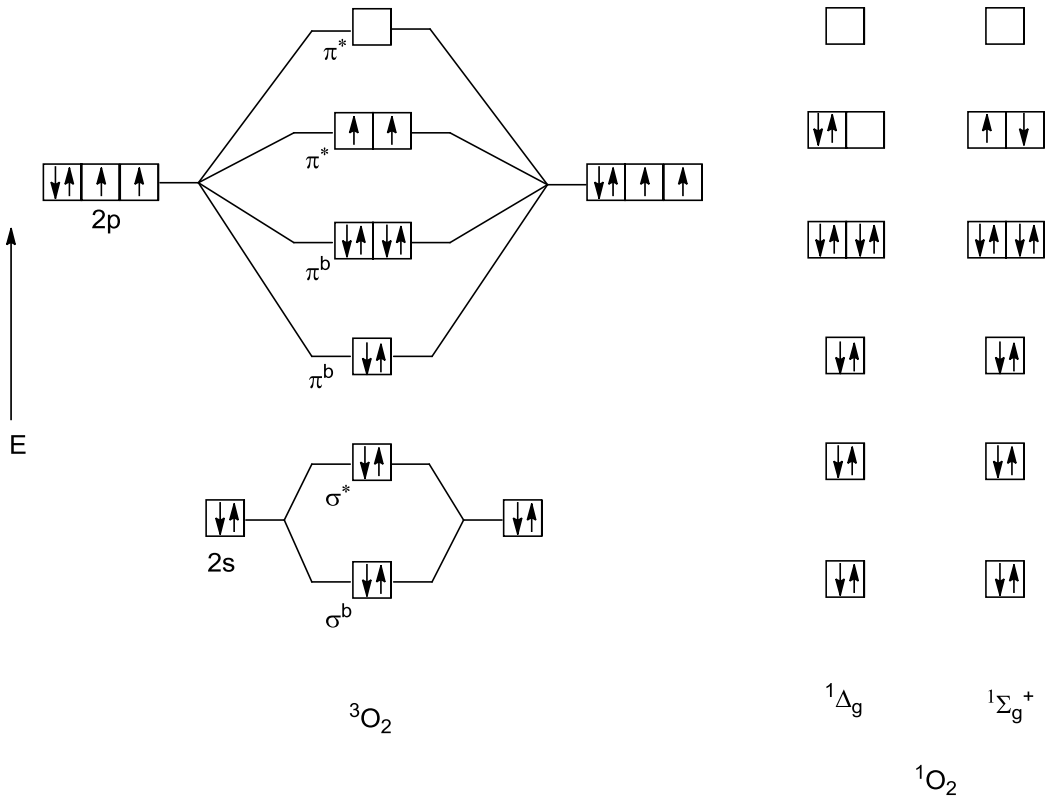


Abbildung 3: Energieniveau-Schemen des Sauerstoffmoleküls.

Umfangreiche mechanistische Studien über die Bildung und Deaktivierung des Singulettsauerstoffs wurden von der Gruppe um *Schmidt* publiziert. Hier sei auf den Übersichtsartikel verwiesen.[33] Im Folgenden wird ein kleiner Überblick zusammengestellt. Singulettsauerstoff kann durch verschiedene Prozesse wieder in den Grundzustand zurückgeführt werden. Strahlungsfrei kann dies durch Kollision mit anderen Molekülen stattfinden. So wird die Deaktivierung mit der möglichen Ausdehnung der Vibration der Bindung des Kollisionspartners begünstigt. In der Bindungsreihe weist demnach C-F am wenigsten eine Deaktivierung des Singulettsauerstoffs auf, danach folgen C-D, O-D, C-H und schließlich O-H. Demnach ist die Lebensdauer von $^1O_2$ stark lösungsmittelabhängig.[33,34] Die Lebenszeit von Singulettsauerstoff ist in deuterierten Lösungsmitteln länger als in nicht deuterierten Lösungsmitteln, außerdem erhöht sich die Lebenszeit auch mit zunehmendem Grad der Halogenierung. In H_2O liegt die Lebenszeit bei 3 µs, in Benzol bei 30 µs, in deuteriertem Benzol bei 680 µs, in deuteriertem Aceton bei fast 1 ms. Dagegen sind die Lebenszeiten in halogenierten Lösungsmitteln noch länger. So beträgt sie in $CDCl_3$ 7-12 ms und in CCl_4 59-180 ms. Der niedrigere Wert wurde bei luftgesättigten Lösungen gemessen, der höhere Wert bei einer O_2-Konzentration von unter 10^{-5} M.[35] Eine weitere Deaktivierung von Singulettsauerstoff erfolgt über Charge-Transfer-Komplexe. Die Deaktivierungspartner besitzen ein niedriges Oxidationspotential. Die gebildeten Exiplexe zerfallen über eine interne Konversion zu instabilen Komplexen.[33, 36] Moleküle mit sehr niedriger Triplettenergie können auch über einen spinerlaubten elektronischen Energietransfer $^1O_2$ deaktivieren. Hier findet bei dem Zusammenstoß eine interne Konversion statt. Dieser Mechanismus wird in der Natur von Pflanzen genutzt, um sich gegen Singulettsauerstoff zu schützen. Deswegen stellen sie Carotinoide wie Carotin und Lycopen her.[33, 37] Neben den strahlungsfreien Deaktivierungen von Singulettsauerstoff, können auch strahlungsreiche Umwandlungen beobachtet werden. So kann die Regel nach *Kasha* durch Kollision in so weit gebrochen werden, dass eine Phosphoreszenz von $^1\Delta_g$ zu $^3\Sigma_g^-$ bei 1275 nm auftritt. Fluoreszenz beobachtet man beim Übergang von $^1\Sigma_g^+$ zu $^1\Delta_g$ bei 1935 nm. Dieser spinverbotene Prozess wird ebenfalls durch Kollision begünstigt.[33,38]

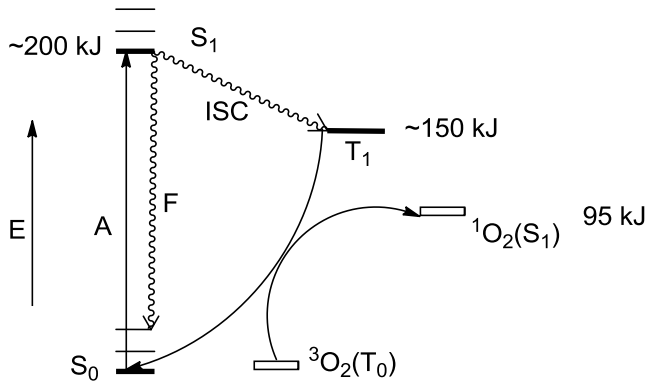


Abbildung 4: Energieschema zur Triplettsensibilisierung von $^1O_2$.

Der meist gewählte Weg, in chemischen Reaktionen Singulettsauerstoff zu erzeugen, ist das Generieren mit Hilfe eines Photosensibilisators. Dieser wird durch Bestrahlen von dem Singulett-Grundzustand S_0 in einen höheren Singulettzustand angeregt, siehe Abbildung 4. Nach Relaxation in den energetisch niedrigsten S_1-Zustand kann ein *Intersystem Crossing* (ISC) erfolgen. Nun befindet sich der Sensibilisator im Triplettzustand T_1. Durch einen Energietransfer, der auch im *Dexter*-Mechanismus beschrieben wird,[39] wobei dort in der Regel die Reaktionspartner vom Singulett S_0 in den Triplettzustand angeregt werden, wird hier jedoch der Sauerstoff in den Singulettzustand angehoben. Dabei ist bekannt, dass ein angeregtes Molekül des Sensibilisators 10^3-10^5 $^1O_2$ generieren kann. Am häufigsten werden Farbstoffe, wie Methylenblau, *meso*-Tetraphenylporphin (TPP), Aluminiumphthalozyanin-sulfonat und Rose Bengal in homogenen Lösungen als Sensibilisatoren verwendet. Bei der Vielzahl an Sensibilisatoren wurde selten differenziert, in welchen Singulettzustand der Transfer erfolgte. *Schmidt* untersuchte den Mechanismus und fand heraus, dass je nach Größe der Anregungsenergie, elektronischer Konfiguration (nπ*, ππ*) des Tripletts und Oxidationspotential des Sensibilisators, sowie Polarität des verwendeten Lösungsmittel, bevorzugt in den $^1\Sigma_g^+$- oder in den $^1\Delta_g$ -Zustand angeregt wird.[40]

1.5 Singulettsauerstoff in der Organischen Chemie

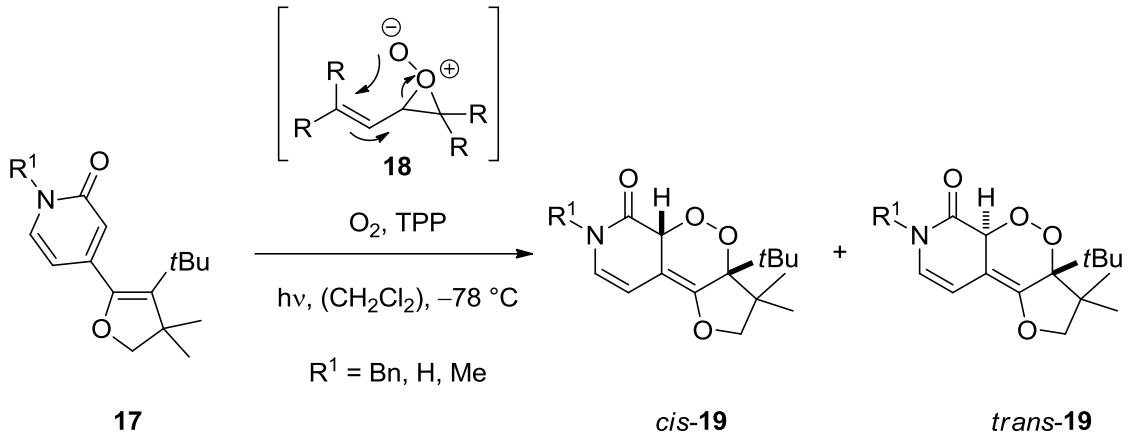
In der organischen Chemie ist Singulettsauerstoff ein häufig genutztes Reagenz. Übersichts-artikel wie von *Clennan*[41,42] beginnen üblicherweise mit *Fritzsche*,[43] der 1867 als Erster Naphthacen unter Licht und Sauerstoffatmosphäre zu einem Endoperoxid umgesetzt hat, das unter Hitze wieder zum Edukt zerfiel. Erst 1976 konnte der Mechanismus der Reaktion aufgeklärt werden.[44] Aber schon 1924 wurden von *Lewis* gepaarte und ungepaarte elektro-

nische Strukturen vorhergesagt, 1930 wurden von *Kautsky* die ersten Reaktionen mit Singulettsauerstoff beschrieben.[45]

Singulettsauerstoff kann [2+2]-Cycloadditionen eingehen und Dioxetane bilden. Mit Dienen bilden sich nach einer [4+2]-Cycloaddition Endoperoxide, die 1,2-Dioxane. Bei Doppelbindungen mit einem allylischen Wasserstoff können En-Reaktionen stattfinden, sodass ein offenes Peroxid entsteht. Außerdem sind noch Tandem-Reaktionen über Bisperoxide bekannt, die nach einer Umlagerung zu Spiro-Verbindungen führen.[46, 47] Schließlich werden Heteroatome wie Schwefel oxidiert und Komplexe mit Rh oder Ir beschrieben. Außerdem sind Reaktionen mit Singulettsauerstoff an Heteroaromaten wie Furanen und Pyrrolen bekannt,[42] die z.B. 1,4-Diketofunktionalitäten aufbauen.[48]

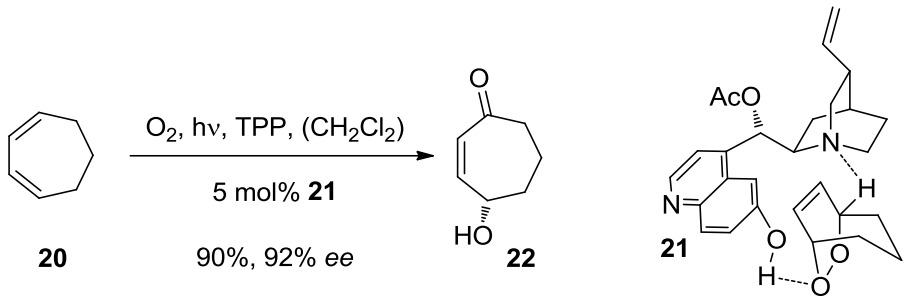
[2+2]-Cycloadditionen mit Singulettsauerstoff finden bevorzugt an elektronenreichen Olefinen statt, die keine allylisch zu abstrahierenden Wasserstoffatome besitzen. Adamantyl-, Alkoxyl- und Phenylsubstituenten stabilisieren Dioxetane, sodass sie sogar zu isolieren sind. Die [2+2]-Cycloaddition ist im Vergleich zur [4+2]-Cycloaddition und der En-Reaktion lösungsmittelsensibel. Gegenüber der Bildung von Endoperoxiden ist es in manchen Fällen möglich die Dioxetanbildung zu begünstigen, indem polare Lösungsmittel wie Methanol beigefügt werden. Mechanistisch bildet sich zunächst ein Exiplex, danach eine zwitterionisch offene Peroxidform, die dann lösungsmittelabhängig den Dioxetanring aufbaut.[42]

[4+2]-Cycloadditionen werden meist konzertiert wie *Diels-Alder*-Reaktionen beschrieben. Der suprafaciale Verlauf und Substituenteneffekte sprechen für den konzertierten Prozess. Trotzdem findet man aber auch manchmal Ausnahmen, wie in Schema 6 dargestellt. *Matsumoto* fand heraus, dass wenn man das Dihydrofuranylpyridon **17** mit Singulettsauerstoff umsetzt, *cis*- und *trans*-Endoperoxide entstehen. Interessant ist ebenfalls, dass bei Verwendung von anderen Substituenten als der *tert*-Butylgruppe am Dihydrofuran, wie z.B. von Aryl- und Styrylgruppen überwiegend Dioxetane am Furanring gebildet werden. Die Endoperoxide *cis*-**19** und *trans*-**19** lassen sich thermisch in das Dioxetan überführen.[49] Die Produkte *cis*-**19** und *trans*-**19** werden in einem Verhältnis von 65:35 erhalten. Die beiden Doppelbindungen des Diens liegen aufgrund der sterisch anspruchsvollen *tert*-Butylgruppen räumlich weit auseinander, sodass bei diesen Fällen ein Peroxiran-Intermediat **18** gebildet werden muss, das dann weiter zum Endoperoxid reagiert.



Schema 6: Enstehung von *cis*- und *trans*-Endoperoxiden.

Endoperoxide kommen nicht nur in der Natur vor.[50] Die bekanntesten sind sicherlich die Prostaglandine. Endoperoxide besitzen als Zwischenstufen eine Vielzahl von Anwendungen in der Synthesechemie.[51] Durch reduktive Umwandlungen mit Platindioxid/Wasserstoff,[52] Thioharnstoff[53] oder $LiAlH_4$ können 1,4-Diole hergestellt werden. Säure-[54] oder basenkatalysiert[55] findet man Zugang zu 1,4-Ketoalkoholen. Diese Reaktion ist auch als *Kornblum-DeLaMare*-Umlagerung bekannt[56] und findet große Beliebtheit in der Naturstoffsynthese auch aufgrund von Regio- und Stereoselektivitäten bei komplexeren Molekülen.[57] Aus *meso*-Endoperoxiden können mit chiralen Aminen wie den Cinchona-Alkaloiden Enantioselektivitäten von bis zu 99% *ee* erhalten werden. Wie in Schema 7 dargestellt, wird selbst bei 5 mol% des Chinidin-Derivats **21** ein *ee* von 92% bei **22** beobachtet. Rechts im Schema 7 ist die vorgeschlagene intermediäre Anordnung des Komplexes aus **21** und dem Endoperoxid von Edukt **20** dargestellt.[58]



Schema 7: Enantioselektive *Kornblum-DeLaMare*-Umlagerung.

Weiterhin sind Ringöffnungen des Endoperoxids mit Triphenylphosphin oder Wasserstoffperoxid[59] bekannt, bei denen man zu Oxiranen gelangt. Neben Umlagerungen und Fragmentierungen sind Palladium(0)-katalysierte[60], Zinn-[61] und Cobalt-vermittelte[62] Reaktionen zu nennen.

Die En-Reaktion ist seit der Entdeckung von *Schenck*[63] 1943 eine attraktive Oxyfunktionalisierung, aber auch die erste bekannt gewordene Anwendung mit Singulettsauerstoff. Sie wird häufig auch als *Schenck*-Reaktion bezeichnet. In einem Übersichtsartikel von *Adam*[64] über die diastereoselektive En-Reaktion wird ihre Bedeutung für die präparative Anwendung ersichtlich. Mechanistisch scheint die En-Reaktion stufenweise zu verlaufen, wobei ein suprafacialer Angriff erfolgt. Ein intermediär auftretendes Perepoxid wird häufig beschrieben oder ein dem Perepoxid ähnlicher Exiplex, der reversibel gebildet wird und einem elektronisch angeregten Charge-Transfer-Komplex aus Singulettsauerstoff und Substrat entspricht.[65,41] Der freistehende Sauerstoff außerhalb des Oxiranrings des Perepoxids abstrahiert ein Wassertoffatom in Allylstellung. Aufgrund seiner Natur sind Reaktionen mit Singulettsauerstoff substratkontrolliert. Viele Studien wurden über die Regioselektivität durchgeführt. So sind drei Effekte zu nennen, die eine Rolle in der Regioselektivität spielen. Der „*cis*-Effekt" beschreibt das bevorzugte Angreifen an der Seite der Doppelbindung, die höher mit Wasserstoffatomen substituiert ist und so statistisch leichter ein Wasserstoffatom abstrahieren kann.

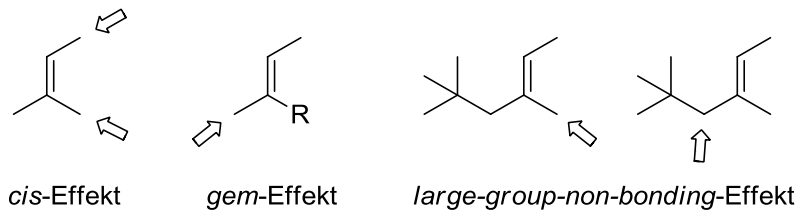
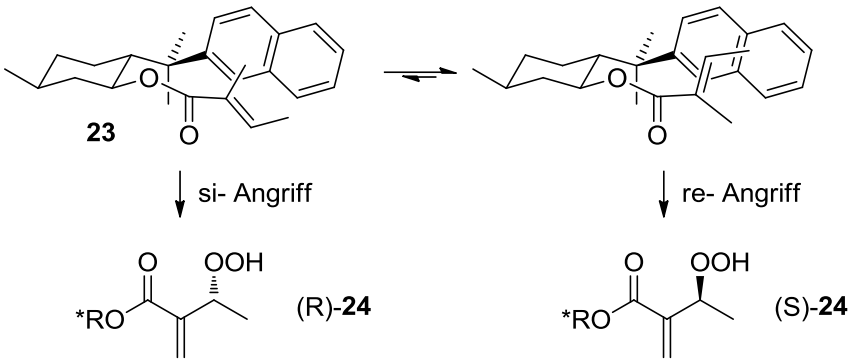


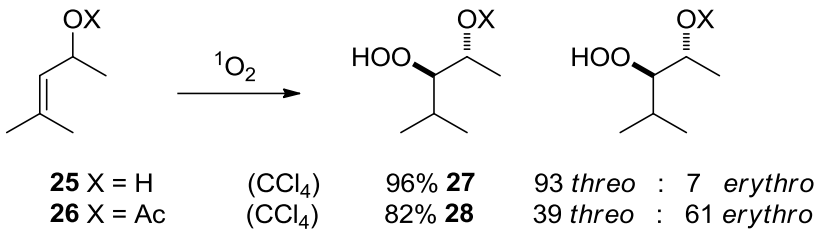
Abbildung 5: Regioselektivitäten bei En-Reaktionen.

Der „*gem*-Effekt" sagt aus, dass Wasserstoffatome an einem sich in geminaler Stellung befindenden Rest zu elektronenziehenden Gruppen bevorzugt abstrahiert werden, siehe Abb. 5. Solche elektronenziehenden Gruppen sind z. B. R = C(O)R, SO_2R, CN, SiR_3, SnR_3 und Ph. Schließlich wird noch ein „*large-group-non-bonding*-Effekt" beschrieben, der eine Wasserstoffabstraktion am höher substituierten Teil des Olefins stattfinden lässt. Bei der π-facialen Selektivität spielen sterische, stereoelektronische, elektronische und konformative Effekte eine Rolle. Um die Regio- und Diastereoselektivitäten zu untersuchen, wurden auch Reaktionen in Zeoliten, Nafion-Polymeren und Cyclodextrinen durchgeführt.[41] Eine der ersten erfolgreicheren diastereoselektiven Varianten in Singulettsauerstoff-Reaktionen ist die En-Reaktion, die in Schema 8 abgebildet ist. Hier erhält man eine π-faciale Selektivität an dem Enoat **23**. Die beiden Konformationen von **23** befinden sich im Gleichgewicht, sodass bei tiefen Temperaturen (–60 °C) ein d.r. = 82:18 für **24** erhalten werden kann. Der re-Seitenangriff ist bevorzugt.[66]



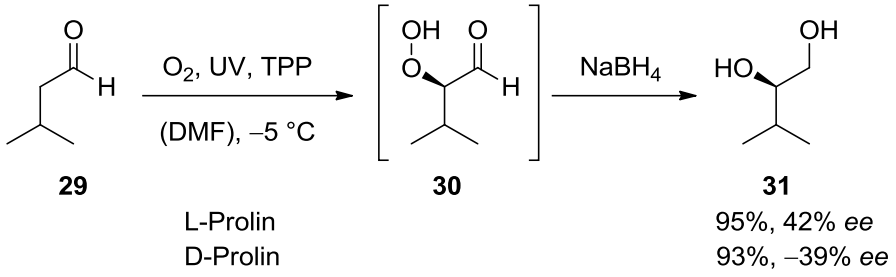
Schema 8: Stereoselektive Dioxygenierung an Enoaten.

Cyclische Verbindungen zeigen in Reaktionen mit Singulettsauerstoff geringe Stereoselektivitäten. Dagegen erreicht man durch die 1,3-Allylspannung und elektronische Effekte[67] bei offenkettigen Allylalkoholen und Allylaminen hoch diastereoselektive Oxyfunktionalisierungen, bevorzugt in *threo*-Konfiguration.[41, 68] Durch Acetylierung der Alkohol- und Amin-Gruppe kann eine erhöhte *erythro*-Selektivität erzielt werden. Die 1,3-Allylspannung legt also die Konformation fest, der elektronische Effekt steuert den Angriff des Sauerstoffs auf die Sauerstoff-Seite der Hydroxygruppe, oder Sauerstoff-Rückseite bei der Acetylgruppe. Wie in Schema 9 zu sehen, werden in hohen Ausbeuten Allylalkohole **25** und **26** oxyfunktionalisiert. Die *threo*-Selektivität liegt jedoch mit einem d.r. = 93:7 bei **27** deutlich höher als die des acetylierten Allylalkohols **26** mit einem d.r. = 39:61 bei **28** mit *erythro*-Selektivität.[69]



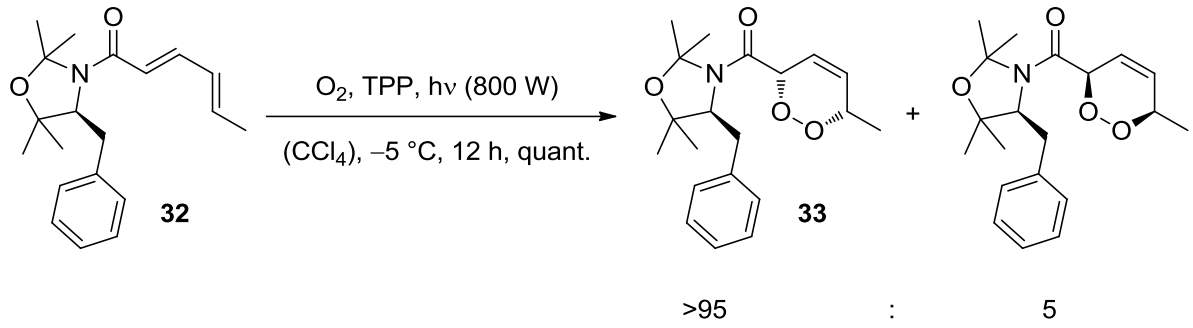
Schema 9: Diastereoselektivität bei Allylalkoholen.

Córdova veröffentlichte 2004 eine enantioselektive α-Oxygenierung an Aldehyden wie **29** mittels Prolin-Katalyse. Wie in Schema 10 dargestellt, wurden mit Prolin in guten Ausbeuten **31** mit *ee* von ca. 40% erhalten. Durch die Verwendung von α-Methylprolin konnte der *ee* auf bis zu 66% *ee* erhöht werden.[70] Mechanistisch läuft die Reaktion über ein Enamin, welches das Elektrophil Singulettsauerstoff angreift und danach von der Säuregruppe des Prolins protoniert wird. Das so gebildete Peroxid **30** kann mit $NaBH_4$ zu **31** abgefangen werden.



Schema 10: Prolinkatalysierte α-Oxygenierung.

Mit chiralen Oxazolidin-Auxiliaren erhielten *Adam* und *Wirth* π-faciale Diastereoselektivitäten an 1,3-Dienen für [4+2]-Cycloadditionen.[71] Wie in Schema 11 zu sehen, kann der Benzylrest am Oxazolidinring das Dienon **32** von der einen Seite sterisch abschirmen, sodass mit einem d.r. = 95:5 des Produktes **33** der Angriff des Singulettsauerstoffs von der Rückseite erfolgt.



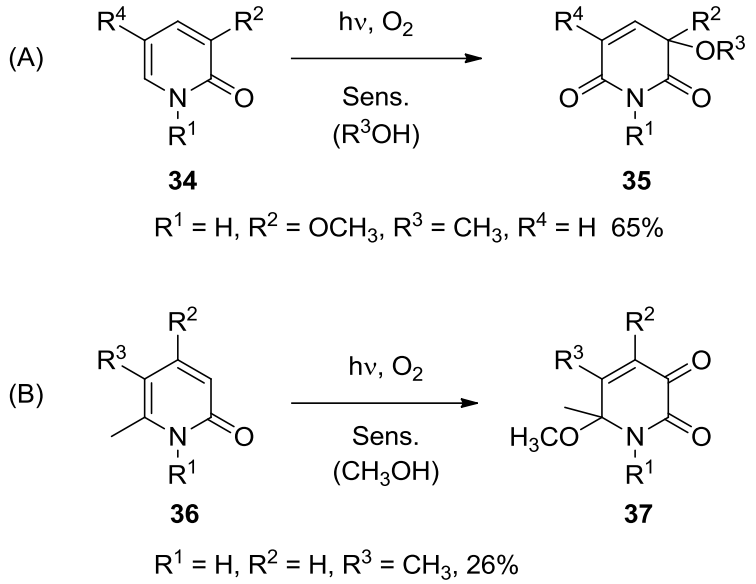
Schema 11: Diastereoselektivität durch chirale Auxiliare.

1.6 Singulettsauerstoff-Reaktionen an Pyridonen

In dieser Arbeit handelt es sich immer um Pyridin-2-on-Derivate, sodass der Einfachheit halber im Folgenden von „Pyridonen“ berichtet wird.

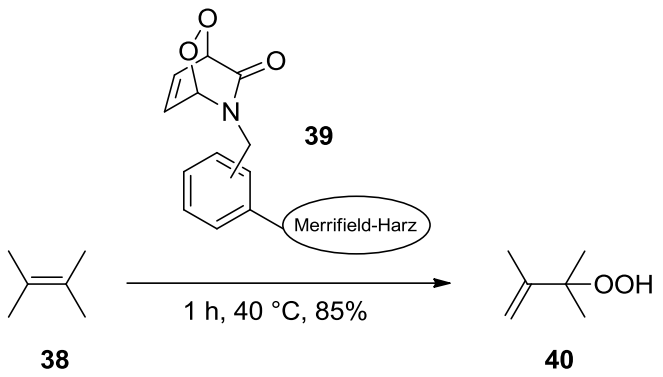
Kanaoka setzte 3- und 6-substituierte Pyridone **34** in [4+2]-Cycloadditionen mit Singulettsauerstoff um. In der Reaktion A, Schema 12, wurde ein Pyridon eingesetzt, das 1,3,5-funktionalisiert war. Es wurde mit Sauerstoff und dem Sensibilisator Methylenblau zu einem intermediären Endoperoxid umgesetzt. Im aprotischen Lösungsmittel CH_2Cl_2 musste Säure zugegeben werden, um zu einem 3-Hydroxypyridin-2,6-dion-Produkt **35** zu gelangen. Wenn als Lösungsmittel Alkohole verwendet wurden, erhielt man die jeweiligen Ether substituiert in 3-Position. Eine Säurezugabe war nicht mehr erforderlich. Die angegebenen Ausbeuten lagen

im Bereich von 14-65%. Die höchste Ausbeute von 65% wurde für **35** mit R^1 = H, R^2 = OCH_3, R^3 = CH_3 und R^4 = H erzielt.



Schema 12: 3- und 6-substituierte Pyridone bei Reaktionen mit $^1O_2$.

In Reaktion B wurden in 6-Position substituierte Pyridone **36** verwendet. So konnten nach Endoperoxidbildung und Angriff von Methanol als Lösungsmittel tertiäre Methylether in 6-Position des Pyridin-2,3-dions **37** erhalten werden. Wenn R^1 ein Hydroxyalkylrest darstellte, konnten sogar Ringschlüsse durch intramolekularen Angriff der Hydroxygruppe in 16-28% erhalten werden. Intermolekular wurden Ausbeuten bis zu 26% (mit R^1 = H, R^2 = H und R^3 = CH_3) erhalten.[72] Die höchste Ausbeute von 26% wurde für **37** mit R^1 = H, R^2 = H und R^3 = CH_3 erhalten.

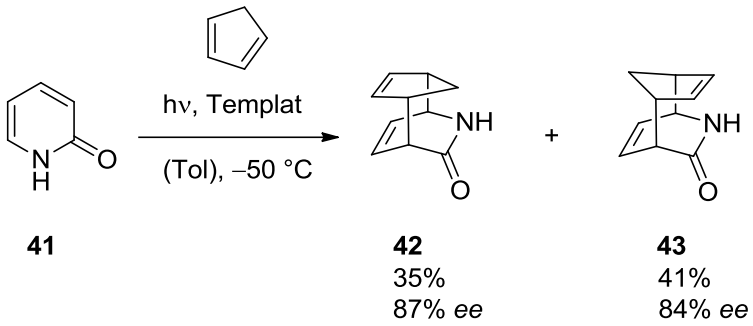


Schema 13: Endoperoxide an *Merrifield*-Harzen als $^1O_2$ -Speicher.

Matsumoto berichtete 2005 von Pyridonen, die in Anwesenheit von Tetraphenylporphin und unter Sauerstoffatmosphäre durch Bestrahlung zu Endoperoxiden umgesetzt wurden. Die

Endoperoxide ließen sich länger als ein Jahr im Tiefkühlschrank aufbewahren, in $CDCl_3$ besaßen sie eine Halbwertszeit bei 40 °C von zwei bis sechs Stunden. Die Endoperoxide nutzten sie als Singulettsauerstoff-Speicher für [2+2]- und [4+2]-Cycloadditionen, sowie für die En-Reaktion. Schema 13 zeigt das Beispiel einer En-Reaktion mit einem an *Merrifield*-Harz gebundenen Endoperoxid **39**. Nach einer Stunde bei 40 °C wurde das En-Produkt **40** in einer Ausbeute von 85% erzielt.[73]

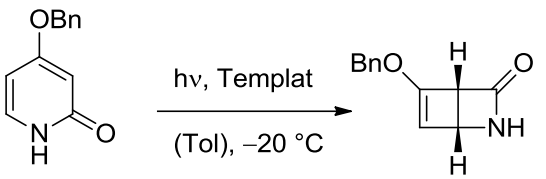
1.7 Enantioselektive Photoreaktionen an Pyridonen



41 **42** 35% 87% *ee* **43** 41% 84% *ee*

Schema 14: [4+4]-Cycloaddition an Pyridinen.

Pyridone wurden in unserer Gruppe bereits zu templat-induzierten enantioselektiven Photoreaktionen verwendet.[18] So zeigten sich 2-Pyridone (**41**) als geeignete Systeme, intermolekulare [4+4]-Cycloadditionen mit Cyclopentadienen einzugehen. Wie zu erwarten ist, erhält man die *endo*- (**42**) und *exo*-Produkte (**43**) in hohen Enantioselektivitäten von 84-87% *ee*, siehe Schema 14. Pyridone gehen auch [4π]-Cyclisierungen ein,[74] bevorzugt mit Substituenten, z.B. in 4-Position. Hier zeigt sich allerdings, dass MeO- und BnO-Gruppen nicht genügend sterisch hindernde Wechselwirkungen mit dem Schild des Templats ausüben können, um hohe Enantioselektivitäten bei den Cyclisierungsprodukten **45** zu erhalten. Wie in Schema 15 dargestellt, wird das beste Ergebnis mit **44** erhalten, das in 51% Ausbeute und mit 23% *ee* zu **45** cyclisiert.



44 **45** 51%, 23% *ee*

Schema 15: [4π]-Cyclisierungen an Pyridonen.

2. Aufgabenstellung

Die etablierte Methode der Templat-induzierten enantioselektiven Photocycloaddition sollte im ersten Teil auf Cycloadditionen mit Singulettsauerstoff erweitert werden. Singulettsauerstoff würde dabei durch einen Photosensibilisator generiert und sollte als kleinst mögliches Dienophil die Möglichkeiten des Templatsystems aufzeigen. Unterschiedlich 3-substituierte Pyridone (**46**) sollten dabei wie in Abbildung 16 gezeigt, an das Templat durch Wasserstoffbrückenbindungen koordinieren. Durch das Templat abgeschirmt, sollte der in Lösung generierte Singulettsauerstoff selektiv von der dem Templat abgewandten Seite angreifen und das Endoperoxid **47** bilden. Dies würde sauerkatalytisch gespalten, sodass ein stereogenes Zentrum in 3-Position erhalten würde.

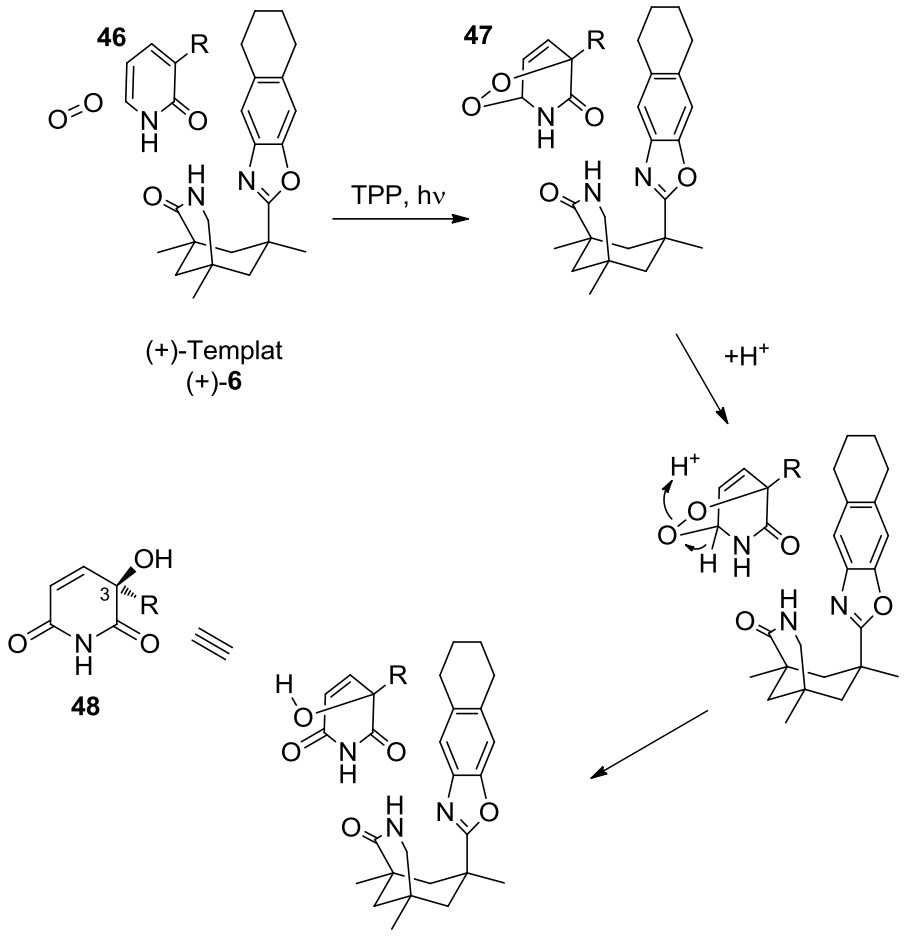


Abbildung 16: Mechanismus der Templat-induzierten Enantioselektivität der [4+2]-Photocycloadditionen mit Singulettsauerstoff.

Das entstehende Pyridin-2,6-(1*H*,3*H*)-dion **48** ist ein in der Natur nur selten beobachtetes Strukturmotiv. In der Pflanzenfamilie der Wolfsmilchgewächse (Euphorbiacea) wurden bislang drei Vertreter gefunden: Hermidin, (+)-Speranskatin A und (–)-Speranskatin B, siehe Abb. 6.[75] Letztere beiden wurden von *Shi* aus getrockneter *Speranskia tuberculata* isoliert,

die in China vorkommt und in der Chinesischen Medizin Anwendung bei rheumatischer Arthritis, Schmerzen, Krämpfen, Schwellungen und entzündlichen Erkrankungen findet.

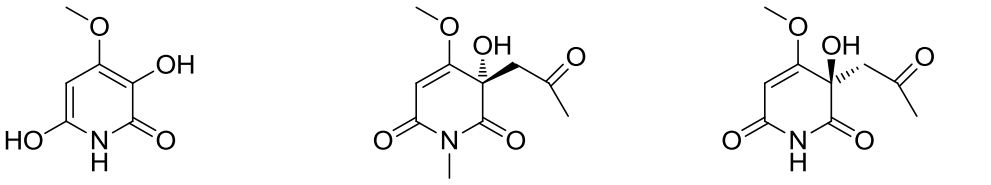


Abbildung 6: Natürlich vorkommende Pyridin-2,6-(1*H*,3*H*)-dione.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte neben den methodischen Studien auch die Anwendung der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff in der Synthese von (–)-Speranskatin B (**49**) untersucht werden.

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, eine weitere Anwendung bei den intermolekularen [2+2]-Photocycloadditionen zu erschließen. Verglichen mit den 4-substituierten Chinolonen sind nur wenige photochemische Reaktionen an 3-substituierten Chinolonen bekannt. Aufbauend auf den Vorarbeiten von *Kobayashi*[144] war das Ziel, die Enantioselektivität der [2+2]-Cycloaddition an 3-Acetoxychinolon mit Hilfe der Templat-Chemie einzuführen.

Ito[149] interessierte sich für Naturstoffe, die Krebs verhindern, sogenannten Antitumor-Promotoren. Hierbei zeigte sich, dass ein Wurzelextrakt des Rautengewächses (*Rutacaeae*) *Boronia pinnata*, welches ausschließlich in New South Wales in Australien vorkommt, inhibitorische Effekte auf die Tumor-Promotion aufweist. Diese pharmakologisch hochinteressante Wirkung ist darauf zurückzuführen, dass in dem Wurzelextrakt Phenylpropanoide vorkommen, die Inhibitoren für die Aktivierung des „Eppstein-Barr virus early antigen“ (EBV-EA) sind.

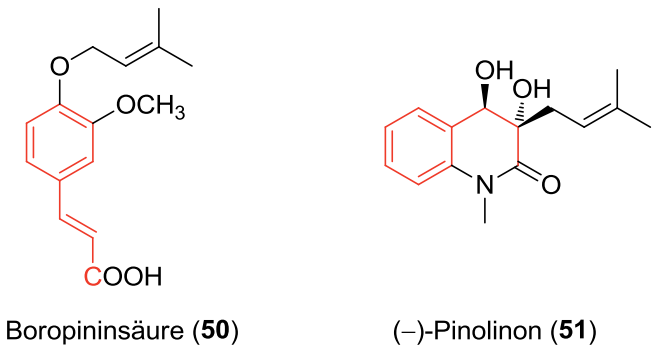
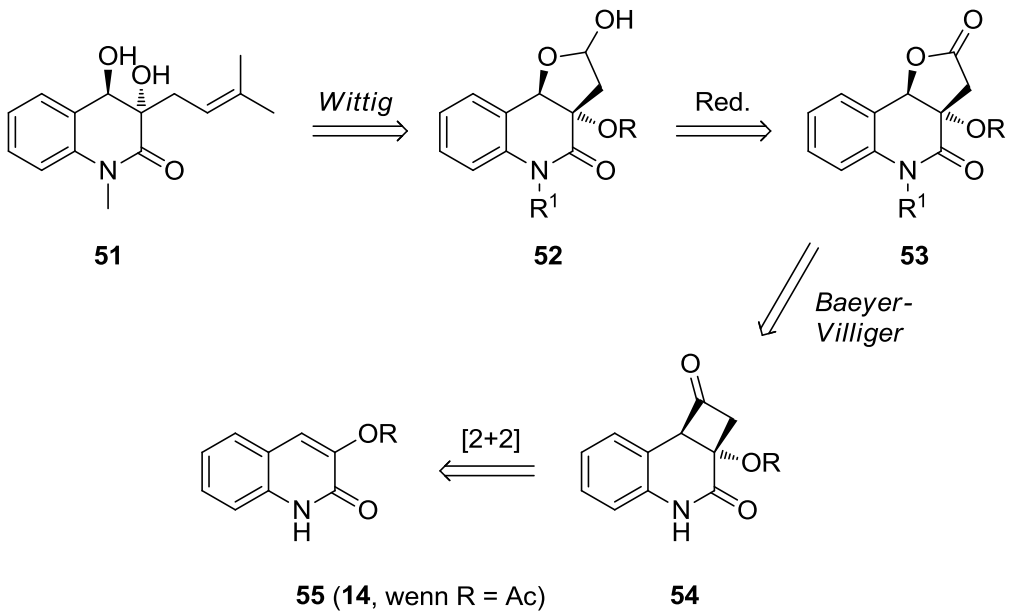


Abb. 7: Naturstoffe aus *Boronia pinnata.*

In Abbildung 7 sind zwei Naturstoffe aus dem Pflanzenextrakt abgebildet. Boropininsäure (Boropinic acid) (**50**), mit der Phenylpropen-Grundeinheit in rot abgebildet, konnte in biologischen Tests an Raji Zellen, deren EBV-EA-Mechanismus durch einen Promotor 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetat (TPA) aktiviert wurde, inhibitorische Effekte zeigen. Über eine biologische Wirksamkeit von (–)-Pinolinon (**51**) wurde bisher nichts berichtet. (–)-Pinolinon besitzt eine Phenylpropan-Untereinheit. Es ist denkbar, dass die Amidbindung von **51** in der Zelle gebrochen wird, Wasser eliminiert wird und somit ein Phenylpropen-Derivat entstehen würde. Weiterhin besitzt (–)-Pinolinon eine Isopren-Einheit, die ebenfalls bei anderen Tumorpromotoren aufgefallen ist. Diese interessante Wirkung der Substanzklasse und auch die Tatsache, dass die Absolutkonfiguration von *Ito* nicht bestimmt wurde, motivierte uns, eine erste Naturstoffsynthese für diesen Naturstoff vorzuschlagen.

Die Einführung der beiden stereogenen Zentren sind durch eine [2+2]-Photocycloaddition an dem Chinolon-Grundgerüst denkbar. In Schema 17 ist die vorgeschlagene Retrosynthese von (–)-Pinolinon (**51**) dargestellt. Durch eine *Wittig*-Reaktion und Reduktion gelangt man zu einem Lacton-Vorläufermolekül **53**, das durch eine *Baeyer-Villiger*-Umlagerung generiert wird, die die Hydroxygruppe in 4-Position einführt. Der Cyclobutanring bei **54** sollte schließlich durch eine enantioselektive [2+2]-Photocycloaddition mit einem Keten-Äquivalent aus **55** aufgebaut werden.



51 **52** **53**

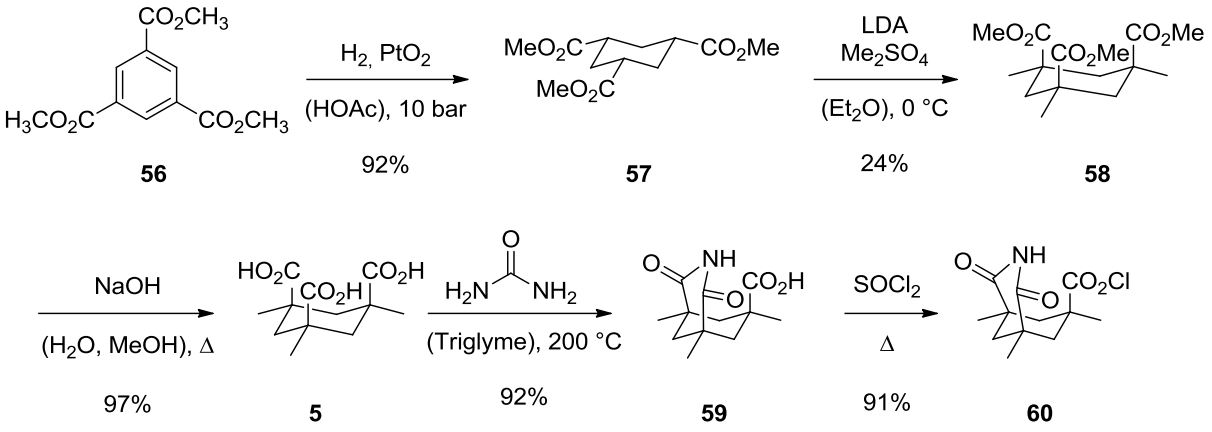
55 (**14**, wenn R = Ac) **54**

Schema 17: Retrosynthese von (–)-Pinolinon.

3. Ergebnisteil

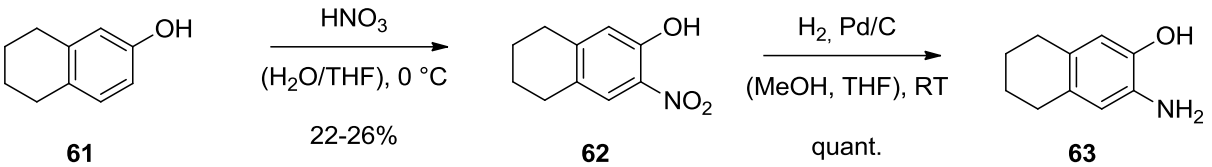
3.1 Templatsynthese

Die in unserem Arbeitskreis von *Bergmann*[102,108] entwickelte Templatsynthese wurde zunächst beginnend bei Trimesinsäuretrimethylester **56** in einem Maßstab von ca. 120 g durchgeführt. Dieser wurde in 10 g Mengen bei 10 bar Wasserstoffdruck im Autoklaven mit *Adams*-Katalysator in Eisessig in 92% Ausbeute zu **57** hydriert. Anschließend erfolgte die Methylierung an den drei aciden Positionen mit LDA/Dimethylsulfat in zwei 30 g Ansätzen. Nach ca. zwei Tagen des Auskristallisierens und säulenchromatographischer Reinigung konnte aus den beiden Ansätzen eine Gesamtausbeute von 24% des Trimethylesters **58** erhalten werden. Dieser wurde zunächst in 97% Ausbeute verseift, anschließend mit Harnstoff in 92% zum Imid **59** umgesetzt. Durch Erhitzen unter Rückfluss in Thionylchlorid wurde in 91% das Säurechlorid **60** erhalten, siehe Schema 18.



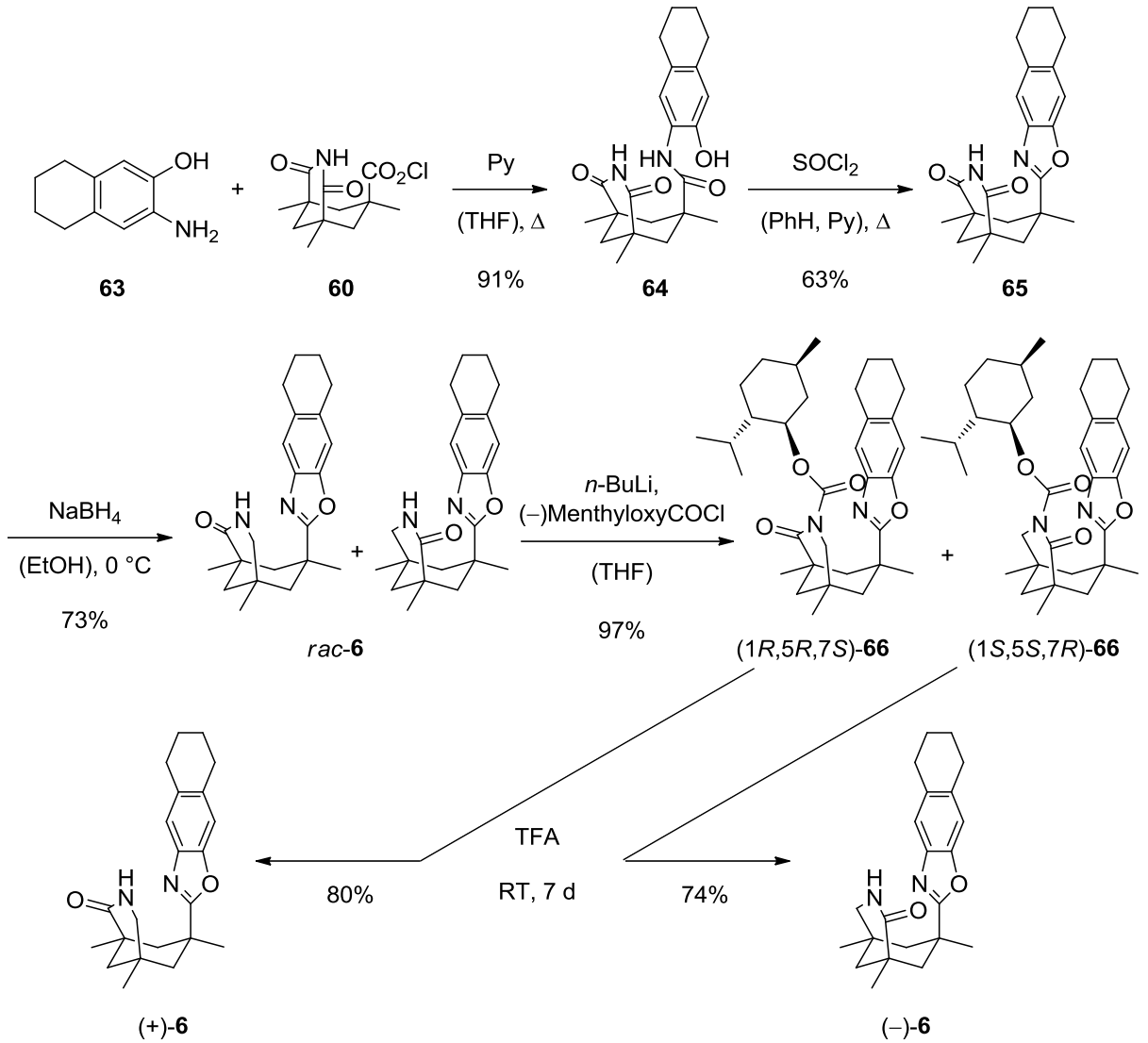
Schema 18: Aufbau des Grundgerüsts aus der *Kemp*'schen Trisäure (**5**).

Der Schild wurde ausgehend vom käuflich erwerblichen Tetrahydro-2-naphthol (**61**) hergestellt. Im Gegensatz zu der etablierten Methode, erst in 1-Position zu bromieren, um eine selektive Nitrierung in 3-Position zu ermöglichen, wurde aufgrund der nicht einfachen Aufarbeitung, sowie geringen bis mäßigen Gesamtausbeuten von 29-43% über zwei Stufen direkt in einer Stufe zu **62** nitriert.



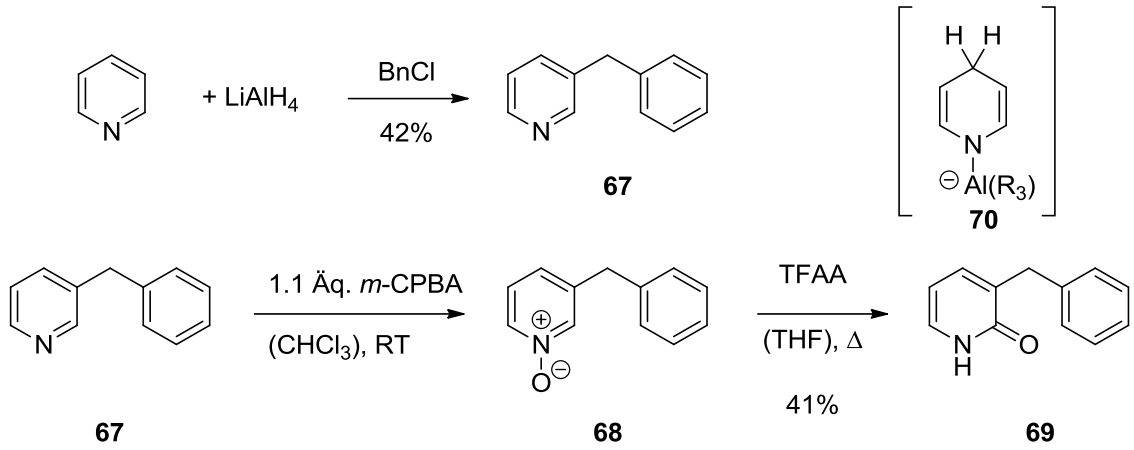
Schema 19: Aufbau des Schilds.

Zwar lag die Ausbeute hier nur bei 22-26%, jedoch war die säulenchromatographische Aufreinigung sehr einfach, weil das Produkt als erste Fraktion eluierte, siehe Schema 19. Nitronaphthol **62** wurde anschließend mit Pd/C quantitativ zu **63** hydriert und gleich weiter mit Säurechlorid **64** und Pyridin in THF in 91% zu **65** umgesetzt. Nach Sieden in Pyridin und Benzol mit Thionylchlorid wurde das Oxazol **66** in 63% cyclisiert. Nach Reduktion mit Natriumborhydrid konnte das Enantiomerengemisch des Templats *rac*-**6** in 73% erhalten werden. Dieses wurde mit *n*-BuLi am amidischen Proton deprotoniert und mit (–)-Menthyloxycarbonylchlorid zum Diastereomerengemisch **67** reagiert. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wurden die Diastereomere von einander getrennt und schließlich durch sieben Tage Rühren in TFA entschützt. So wurden 2.3 g (80%) des (–)-Templats **(–)-6** und 2.6 g (74%) des (+)-Templats **(+)-6** erhalten, siehe Schema 20.



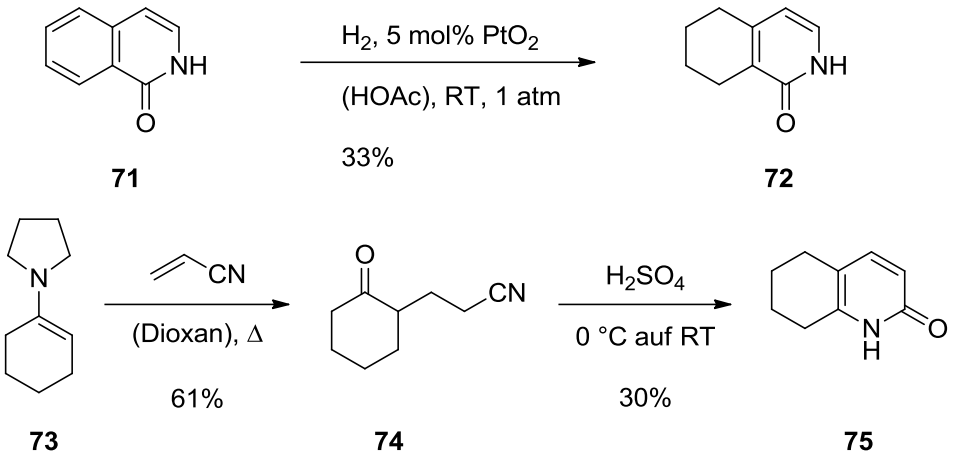
Schema 20: Synthese der Templat-Enantiomere (**6**).

3.2 Eduktsynthese für die [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff



Schema 21: Synthese des 3-Benzylpyridons (**69**).

3-Benzylpyridon (**69**) wurde aus dem käuflich erwerblichen 3-Benzylpyridin hergestellt, das allerdings auch durch eine Substitution in 3-Position des Pyridins benzyliert werden kann, wie z. B. durch Erhöhung der Nukleophilie mit $LiAlH_4$ über **70**, siehe Schema 21.[76] Anschließend wurde mit *m*-CPBA in Chloroform zu **68** *N*-oxidiert und ohne weitere Aufarbeitung mit Trifluoracetanhydrid in THF nach drei Tagen bei RT die Umlagerung durchgeführt. Die Ausbeute von **69** über die letzten beiden Stufen betrug 41%. Versuche, in 3-Position andere Alkylgruppen analog der eben genannten Vorschrift einzuführen, scheiterten mit Ethyliodid und *iso*-Propylbromid.



Schema 22: Synthese von Tetrahydrochinolon **75** und –isochinolon **72**.

Zum Aufbau von Tetrahydroisochinolon **72** wurde mit *Adams*-Katalysator unter Wasserstoffatmosphäre **71** hydriert. Die Reaktion erwies sich als schwierig, selektiv genau zwei Doppelbindungen zu hydrieren. Deswegen betrug die Ausbeute 33%, siehe Schema 22.[120] Unter

denselben Bedingungen das Tetrahydrochinolon **75** herzustellen, funktionierte dagegen nicht. In der Literatur[77] ist nur eine direkte Synthese aus dem Chinolon mit SbF_5 bekannt. Einfacher dagegen war die Kondensation aus dem Enamin **73** mit Acrylnitril zum Ketonitril **74**, das mit Schwefelsäure den Ringschluss und nach anschließender Oxidation das Tetrahydrochinolon **75** lieferte.[123]

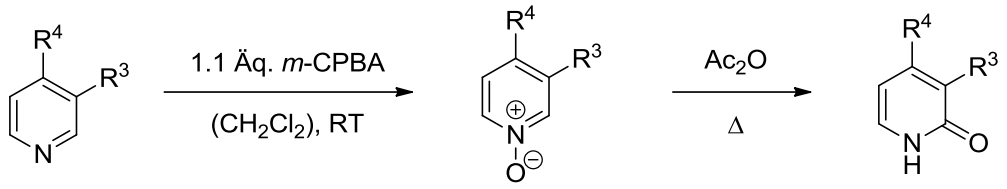
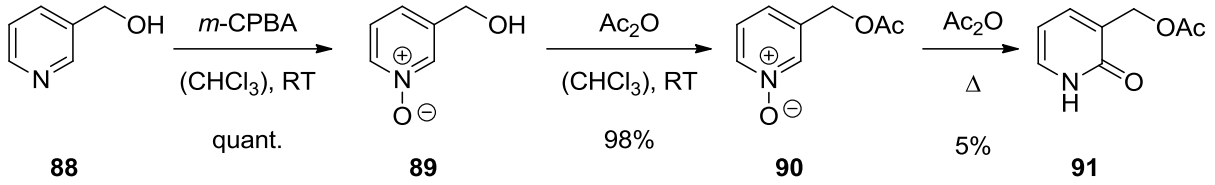


Tabelle 1: Weitere Pyridonsynthesen.

Eintrag	R^3	R^4	*N*-Oxide	Ausbeuten	Umlagerungs-produkte	Ausbeute
1	CH_3	CH_3	**76**	95%	**82**	5%
2	Ph	H	**77**	quant.	**83**	23%
3	Et	H	**78**	quant.	**84**	11%
4	CF_3	H	**79**	quant.	**85**	7%
5	CH_2OEt	H	**80**	quant.	**86**	12%
6	CH_2OBn	H	**81**	quant.	**87**	33%

Wie das Benzylpyridon zuvor wurden weitere Pyridone, siehe Tabelle 1, analog erst mit *m*-CPBA *N*-oxidiert und anschließend mit Essigsäureanhydrid thermisch umgelagert. Die Oxidation funktionierte wie erwartet quantitativ, die Umlagerung hingegen war nicht selektiv, sodass ein Gemisch aus vielen Umlagerungsprodukten erhalten wurde. Die Ausbeuten lagen zwischen 5 und 33%. Zum Teil wurden die erwarteten Umlagerungsprodukte am Stickstoff acetyliert, sodass während der Aufarbeitung noch eine basische Deacetylierung durchgeführt werden musste. Dies war bei 3,4-Dimethylpyridon (**82**) sowie beim Benzyloxymethylpyridon (**87**) der Fall. So wurde mit K_2CO_3 in $EtOH/H_2O$ zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Aus dem Nicotinalkohol (**88**) wurden drei Substrate hergestellt. Die beiden Ether aus dem Nicotinalkohol wurden durch Ethylierung mit EtI und NaH in THF in 48% sowie mit BnCl und NaH in THF in 16% erhalten. Um zum Acetylester **91** zu gelangen, wurde **88** nach *N*-Oxidation zu **89** und Acetylierung zu **90**, in nur 5% Ausbeute zu **91** umgelagert, siehe Schema 23.



Schema 23: Acetyloxymethylpyridon (**91**).

3.3 Optimierung der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff

In Vorarbeiten wurde in unserer Gruppe von *Cornaggia*[78] Pyridon zum Endoperoxid umgesetzt. *Cakmak*[79] verwendete 3-Methylpyridin-2(1*H*)-on (**92**) und bildete das Endoperoxid in 97% isolierter Ausbeute. Außerdem konnte er templatvermittelt das Endoperoxid **93** synthetisieren und anschließend mit 4 mol% *p*-TSA in 32% Ausbeute mit 79% *ee* das Ringöffnungsprodukt **94** erhalten. *Fan*[80] konnte die Ausbeute von **94** auf 61% verbessern. Zur Optimierung der Photoreaktion wurde weiterhin das käuflich erhältliche 3-Methylpyridin-2(1*H*)-on (**92**) verwendet. Es zeigte sich, dass es sehr schnell mit Singulettsauerstoff reagierte und Endoperoxide bildete. Per DC-Kontrolle konnte man nach CAM-Färbung das Endoperoxid beobachten. Es konnte jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Endoperoxid auf der DC-Platte bereits zersetzt, sodass per DC-Kontrolle nicht herauszufinden war, wann ein vollständiger Umsatz vorlag.

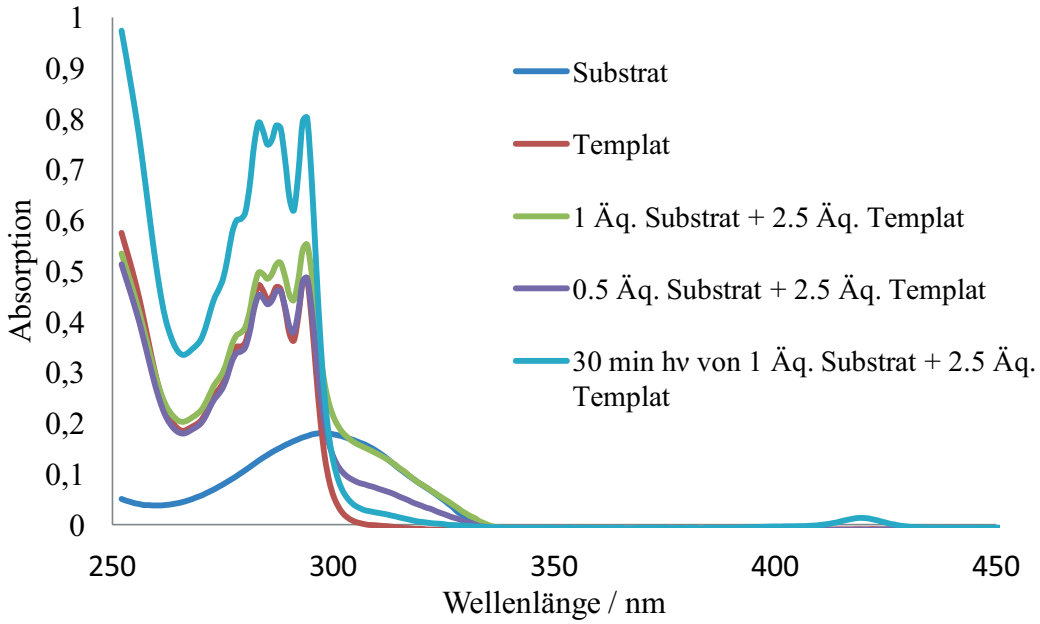


Abbildung 8: UV-VIS-Spektren von Substrat (**92**) und Templat (**6**).

Auch via NMR zeigte sich, dass das Endoperoxid auf Dauer nicht stabil war, sodass mit Hilfe der UV-VIS Spektroskopie überprüft wurde, nach welcher Zeit das Pyridon **92** vollständig zum Endoperoxid **93** reagierte. Wie in Abbildung 8 zu sehen, besitzt das Pyridon ein Absorptionsmaximum bei 300 nm. Die Extinktion beginnt bereits bei ca. 340 nm. Selbst in Anwesenheit von 2.5 Äq. Templat ist demnach überprüfbar, wann ein vollständiger Umsatz erfolgt. Die Absorption bei 425 nm stammt vom verwendeten Sensibilisator Tetraphenyl-porphin (TPP). Wie in Abbildung 8 gezeigt, war schon nach 30 Minuten Bestrahlung ein hypsochromer Shift erkennbar, der wegen des Verlusts der Aromatizität des Pyridonrings durch die Endoperoxidbildung zu erklären ist. In einem weiteren Experiment wurde jede fünf Minuten eine Probe vermessen. Wie in Abbildung 9 zu sehen ist, war bereits nach 15 Minuten Bestrahlung der Umsatz vollständig. Als Sensibilisatormenge wurde 0.1 mol% TPP verwendet. Um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten, wurde entschieden, die Bestrahlungen im Folgenden immer 20 Minuten lang durchzuführen.

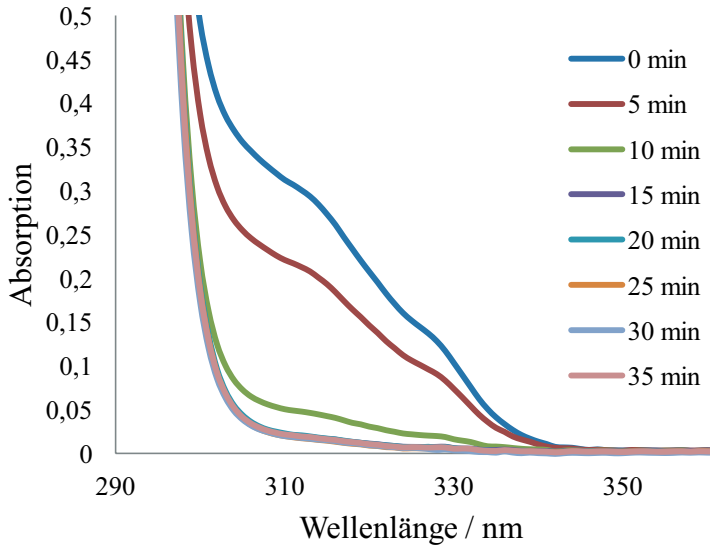


Abbildung 9: Umsatz der Cycloaddition im UV-VIS.

Im Gegensatz zu *Fan*[80] konnten in dieser Arbeit keine großen Umsatzunterschiede in Toluol, Trifluortoluol oder CCl_4 festgestellt werden. Dagegen hat Toluol den Vorteil des niedrigeren Schmelzpunktes, sodass auch bei tiefen Temperaturen bestrahlt werden kann, Trifluortoluol den der nicht zu oxidierenden Methylgruppe gegenüber Toluol, sowie die bessere Löslichkeit der Substrate verglichen mit Toluol. Die schlechte Löslichkeit der Produkte in Toluol hat zur Folge, dass im Reaktionsverlauf das Endoperoxid **93** quantitativ ausfällt und zur Aufreinigung nur noch abfiltriert werden muss. Vorsicht ist geboten, da Endoperoxide in trockenem Zustand zur Zersetzung neigen. Es ist zwar möglich, sie relativ lange zu lagern (siehe

Einleitung), aber dennoch konnten vereinzelt kleine Verpuffungen beim Rückzerfall in Edukt und Sauerstoff mit einer leichten Schwärzung beobachtet werden. Die Ansatzgröße wurde bei racemischen Ansätzen nicht über 50 mg Edukt und bei templatenthaltenden Ansätzen nicht über 25 mg gewählt. Aufgrund der Instabilität der Endoperoxide wurde in dieser Arbeit das Endoperoxid direkt weiter umgesetzt. Wie zuvor beschrieben, konnte das Endoperoxid säurekatalysiert zum chiralen tertiären Alkohol unter heterolytischer Ringöffnung umgesetzt werden. Als geeignete Säure erwies sich hierfür *para*-Toluolsulfonsäure. Ab einer Menge von 40 mol% konnte die Ausbeute des gewünschten Ringöffnungsprodukts **94** nicht mehr verbessert werden. Diese Bedingungen wurden in Anwesenheit des Templats (–)-**6** optimiert. Es wurde stets eine Rückreaktion durch Abspaltung des Sauerstoffs als Nebenreaktion beobachtet. Es zeigte sich, dass die hohe Menge an Säure in den Reaktionen ohne Templat zu geringen Ausbeuten führte. Die Verwendung von nur 10 mol% *p*-TSA führte hier gegenüber zu 40 mol% zu einer leichten Verbesserung der Ausbeute. Eine Erhöhung der Ausbeuten durch den Gebrauch von anderen Säuren zu erzielen, wie CSA und TfOH, erwies sich als nicht erfolgreich. Da die enantioselektiven Reaktionen im Vordergrund standen, wurden allerdings immer dieselben Bedingungen mit 40 mol% gewählt. Der einzige Unterschied bei den Bedingungen war, dass bei Templat-Reaktionen auf –25 °C gekühlt wurde, dagegen bei racemischen Ansätzen auf –20 °C, um die Schmelzpunkterniedrigung auszunutzen. Aufgrund der Ausbeuten von ca. 30% in Anwesenheit des Templats wurde versucht, die Bestrahlung und anschließende Ringöffnung in drei Zyklen durchzuführen. Außerdem wurde die Säure im Bestrahlungsrohr hinzugefügt, um *in situ* gebildetes Endoperoxid **93** schnellst möglich zu öffnen. Die Säure wurde bei allen Reaktionen erst nach der ersten Bestrahlung addiert. Der Enantiomerenüberschuss änderte sich bei den Ringöffnungsprodukten unabhängig vom Zeitpunkt der Säurezugabe nicht. Bei einem Äquivalent Edukt **92**, 0.4 Äquivalenten Säure und 2.5 Äquivalenten Templat (–)-**6** und bei einer optimalen Komplexierung zwischen Edukt und Templat durch das unpolare Lösungsmittel bei niedriger Temperatur war zu erwarten, dass der störende Effekt der Säure gering ausfällt. Auch die Dauer der Bestrahlung konnte beibehalten werden, obwohl sich die Lösung von violett nach grün verfärbte, da das protonierte TPP keinen für die Synthese bedeutenden Unterschied in der Singulettsauerstoff-Quantenausbeute zeigte. Wie im Schema zur Tabelle 2 abgebildet, wurde Pyridon **92** bei kontinuierlichem Sauerstoffeinstrom durch eine Bodenfritte in verschiedenen Lösungsmitteln mit 0.1 mol% TPP und 2.5 Äq. (–)-Templat (–)-**6** 20 Minuten mit zwei 400 W Natriumdampflampen (Philips Son-T-Agro) bei –25 °C bestrahlt. Nach der ersten Bestrahlung fügte man 40 mol% *p*-TSA hinzu und ließ 8-13 Stunden bei RT rühren. Danach wurde die

Bestrahlung und das Rühren bei RT zweimal wiederholt. Tetrachlorkohlenstoff lieferte eine Ausbeute des gewünschten Produkts **94** von 80% und einen *ee* von 73%. Dagegen konnte der Enantiomerenüberschuss in Toluol auf 81% verbessert werden. Die Ausbeute sank jedoch, was mit der schlechteren Löslichkeit der Edukte zu begründen ist. Der Enantiomerenüberschuss konnte durch Kühlung auf –75 °C auf 85% erhöht werden. Die Ausbeute sank auf 53%. Die höchste Ausbeute und der höchste Enantiomerenüberschuss konnte in Trifluortoluol mit 90% und 88% *ee* beobachtet werden, siehe Tabelle 2.

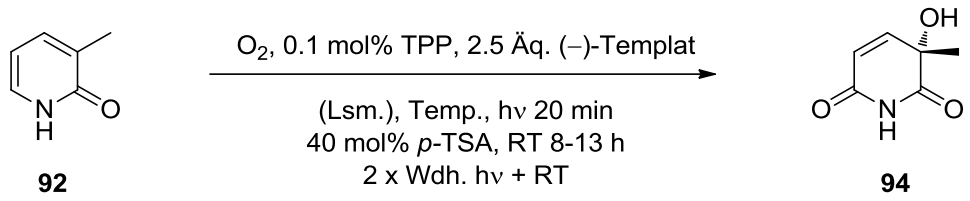
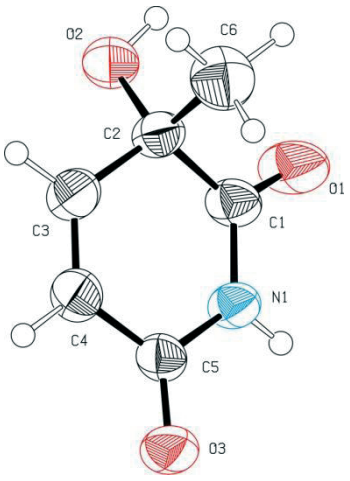


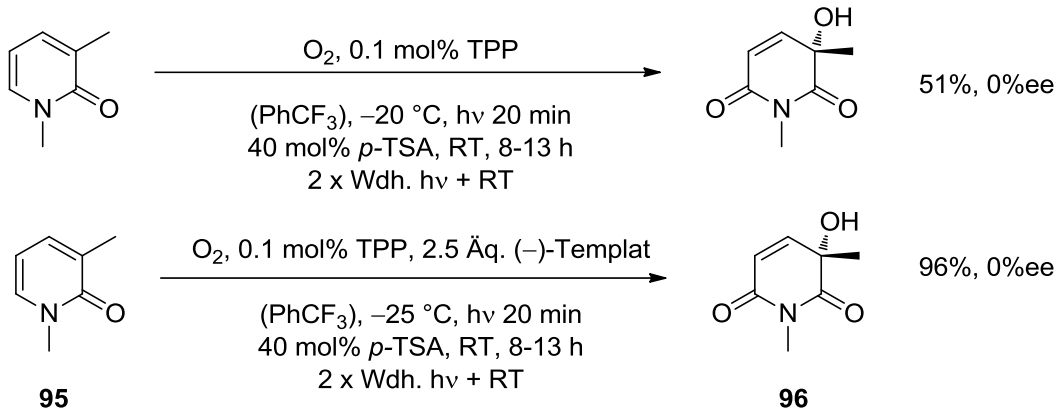
Tabelle 2: Lösungsmittel im Vergleich.

Eintrag	Lsm.	Ansatzgröße	Konzentration	Temperatur	Ausbeute	*ee*
1	$C_6H_5CF_3$	229 µmol	0.11 M	–25 °C	90%	88%
2	CCl_4	229 µmol	0.11 M	–25 °C	80%	73%
3	Toluol	229 µmol	0.11 M	–25 °C	62%	81%
4	Toluol	229 µmol	0.11 M	–75 °C	53%	85%



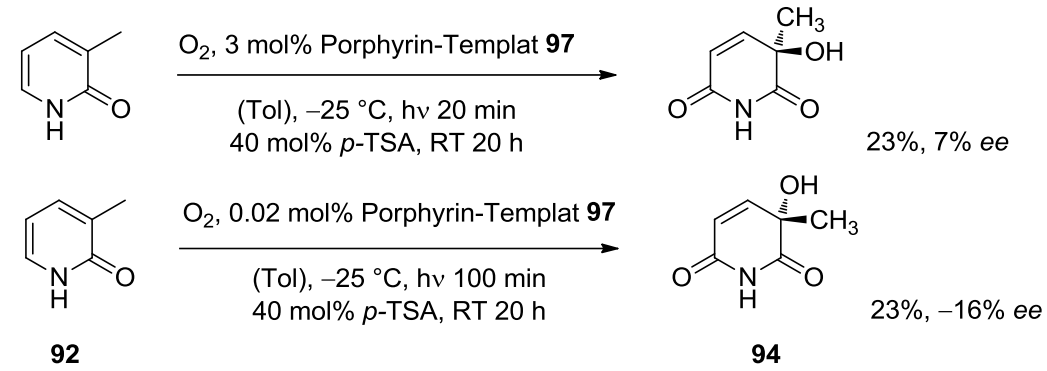
Als Beweis des im Schema 16 unter Kapitel Aufgabenstellung dargestellten Mechanismus für die Enantioselektivität durch Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Pyridon und Templat wurde eine Bestimmung der Absolutkonfiguration per Kristallstrukturanalyse (Messung mit Kupferanode) durchgeführt. Es konnte so gezeigt werden, dass das Enantiomer bevorzugt entsteht, das durch Komplexierung mit dem (–)-Templat und anschließendem Angriff des Singulettsauerstoffs von der gegenüberliegenden Seite erwartet werden würde. Außerdem wurde das Pyridon **92** methyliert. Mit KOH und MeI in Ethanol konnte das *N*-methylierte Produkt **95** nach sechs Stunden Sieden erhalten werden. In der Photoreaktion, in Schema 24 abgebildet, wurde es racemisch zu *rac*-**96** in 51% und 0% *ee* umgesetzt. Mit 2.5 Äq. (–)-**6**,

(–)-Templat, wurde **96** in 96% und 0% *ee* erhalten. Das zeigte, dass durch den Verlust der Amid-Gruppe, sich keine Wasserstoffbrückenbindungen mehr zu dem Templat ausprägen konnten.



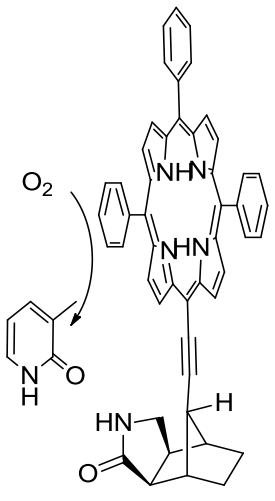
Schema 24: Bestrahlung des *N*-methylierten Pyridons **95**.

In unserer Arbeitsgruppe wurde ein Porphyrin-Templat **97** entwickelt, das einen Porphyrin-Ring als Schild besitzt. Es wurde bislang für Ru-Komplexe verwendet, um Doppelbindungen enantioselektiv zu epoxidieren.[81]



Schema 25: Porphyrin-Templat-katalysierte Reaktionen.

Die Überlegung war, Singulettsauerstoff am Schild zu generieren und ihn von der Schild-Seite an das komplexierte Substrat angreifen zu lassen. Wie in Schema 25 zu sehen ist, wurde das Porphyrin-Templat **97** in 0.02-3 mol% verwendet. (Dank an *C. Berthold, P. Fackler.*) Es zeigte sich jedoch, dass in beiden Fällen die Ausbeuten gleich waren. Sie lagen im Bereich von Photoreaktionen ohne Templat (**6**) bei 23%. Überraschenderweise lagen die Enantioselektivitäten bei 7% *ee* und



–16% *ee*. Ein Grund dafür kann sein, dass die Fritte des Bestrahlungsrohres mit Spuren des Templat (–)-**6** verunreinigt war, was eine umgekehrte Selektivität zur Folge haben würde. Die Versuche wurden nicht wiederholt, da nicht ausreichend Porphyrin-Templat **97** zur Verfügung stand. Die Ergebnisse zeigen, dass schon geringste Mengen an TPP hinreichend viel Singulettsauerstoff generieren, sodass hohe Enantioselektivitäten auf diese Weise nicht erzielt werden können. Um mit katalytischen Mengen des Templats arbeiten zu können, benötigt man demnach einen Sensibilisator, der eine viel geringere Singulettsauerstoff-Quantenausbeute besitzt als das Porphyrin-System. Außerdem könnte man durch Veränderungen der Bedingungen, wie z.B. durch Wahl des Lösungsmittels erreichen, die Lebensdauer des Singulettsauerstoffs herabzusetzen. Mit einer geringeren Beleuchtungsintensität könnte man außerdem die Bildung des Singulettsauerstoff herabsetzen. Interessant wäre die Verwendung des Benzophenon- oder des Xanthon-Templats **7**. Benzophenon ist auch ein bekannter Singulettsauerstoff-Sensibilisator. Man würde dort eine geringere Quantenausbeute zur Bildung des Singulettsauerstoffs verglichen mit Porphyrin erwarten.[82] Das in unserem Arbeitskreis verwendete Xanthon-Templat **7** besitzt, wie schon in der Einleitung erwähnt, die *Kemp*'sche Trisäure (**5**) als Gerüstbaustein, sodass hier aufgrund der räumlichen Nähe des Pyridons und des Templat-Schilds ein Vorderseitenangriff zu erwarten wäre. Die katalytische enantioselektive Cycloaddition mit Singulettsauerstoff wurde vorerst nicht weiter verfolgt, besitzt dennoch großes Potential, um weiter daran zu forschen. Die erzielten Ergebnisse mit der überstöchiometrischen Templat-Reaktion waren jedoch so weit ausgereift, um an den bereits vorgestellten unterschiedlichen Pyridonsubstraten die Substratbreite zu untersuchen.

3.4 Substratbreite der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff

Verglichen mit dem 3-Methylpyridon (**92**), das zum Produkt **94** in $PhCF_3$ in 99% und 90% *ee* reagierte, lieferte das 3-Ethylpyridon (**84**) sehr gute Ausbeuten von 99% **98** in 86% *ee*, siehe Tabelle 3. Racemisch wurden Ausbeuten im Bereich von 60% erhalten. Vergrößerte man den Rest weiter zu 3-Benzylpyridon (**69**), wurden in $PhCF_3$ **99** in 73% bei 69% *ee* erreicht. Racemisch konnten 59% des Produktes **99** gewonnen werden. Die geringe Löslichkeit der Edukte hatte zur Folge, dass die Konzentration auf das jeweilige System angepasst werden musste. Das Tetrahydroisochinolon-Produkt **100** wurde in $PhCF_3$ in 46% erhalten. Der *ee* lag bei hohen 68%. Dagegen konnte in CCl_4 die Ausbeute auf 82% erhöht werden, einhergehend mit geringem *ee* von 47%. Der Acetylester **91** lieferte die geringste Ausbeute an **101** mit 17% bei

66-85% *ee*. Der racemische Ansatz blieb mit 13% Ausbeute im selben Bereich. Der Ethylether **86** reagierte racemisch in 34% zu **102**, 30% mit 79% *ee*, der Benzylether **87** racemisch in 37% zu **103** und 38% mit einer Enantioselektivität von 77-85% *ee*.

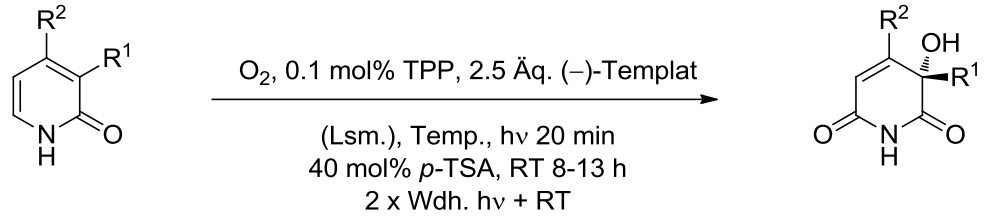


Tabelle 3: Substratbreite der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff.

Eintrag	Rest	Lsm.	Konz.	Templat	Temp.	Ausbeute	*ee*
1	$R^1 = CH_3$, $R^2 = H$	CCl_4	110 mM	-	–20 °C	31% **94**	0%
2		CCl_4	110 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	80% **94**	73%
3		$PhCF_3$	110 m M	2.5 Äq. (–)	–25 °C	99% **94**	90%
4	R^1 = Et, $R^2 = H$	CCl_4	110 mM	-	–20 °C	60% **98**	0%
5		CCl_4	110 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	91% **98**	69%
6		$PhCF_3$	110 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	99% **98**	86%
7	R^1 = Bn, $R^2 = H$	CCl_4	22 mM	-	–20 °C	59% **99**	0%
8		CCl_4	22 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	79% **99**	56%
9		$PhCF_3$	37 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	73% **99**	69%
10	$R^1 = -(CH_2)_4- = R^2$	CCl_4	37 mM	-	–20 °C	58% **100**	0%
11		CCl_4	37 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	82% **100**	47%
12		$PhCF_3$	34 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	46% **100**	68%
13	$R^1 = CH_2OAc$, $R^2 = H$	$PhCF_3$	37 mM	-	–20 °C	13% **101**	0%
14		$PhCF_3$	37 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	17% **101**	76%
15	$R^1 = CH_2OEt$, $R^2 = H$	$PhCF_3$	33 mM	-	–20 °C	34% **102**	0%
16		$PhCF_3$	33 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	30% **102**	79%
17	$R^1 = CH_2OBn$, $R^2 = H$	$PhCF_3$	23 mM	-	–20 °C	37% **103**	0%
18		$PhCF_3$	23 mM	2.5 Äq. (–)	–25 °C	38% **103**	81%

Sterisch anspruchsvollere Reste an Substraten führten zusammenfassend zu geringeren Enantiomerenüberschüssen. Dies lässt sich so erklären, dass die größeren Reste zu einer größeren Abstoßung vom Schild des Templats führen und so dem Singulettsauerstoff, als kleinstes Dienophil, eher ermöglichen, von der Schild-Seite aus anzugreifen. Dennoch scheinen die ππ-Wechselwirkungen zwischen den Substraten und dem Templat immer noch stark genug zu sein, dass die Enantiomerenüberschüsse nie unter 66% *ee* in $PhCF_3$ gefallen sind.

In Abbildung 10 sind weitere Produkte dargestellt, die nach dieser Methode nicht generiert worden sind. *Cakmak*[79] zeigte bereits in der Diplomarbeit, dass der Ester **104** nicht zugänglich war. Ein Trifluormethyl-substituiertes Pyridon ist offensichtlich ebenfalls zu elektronenarm, um mit Singulettsauerstoff zu reagieren, denn **105** konnte nicht hergestellt werden. Auch Phenylsubstituenten am Pyridon und das Tetrahydrochinolon zeigten keine Reaktion. Bei diesen beiden Substraten zeigte sich im UV-VIS-Spektrum, dass sich das Endoperoxid nicht bildet. Im Gegensatz zum Tetrahydroisochinolon (**72**), das wie oben bereits erwähnt, zum gewünschten Produkte **100** führte, konnten mit dem 3,4-Dimethylpyridon (**82**) nur verschiedene Abbau- und Nebenreaktionen beobachtet werden, die aufgrund fehlender Selektivität und Reinheit nicht näher verfolgt wurden. Denkbar sind z. B. anschließende Eliminierungen von Wasser und Oxidationsreaktionen.

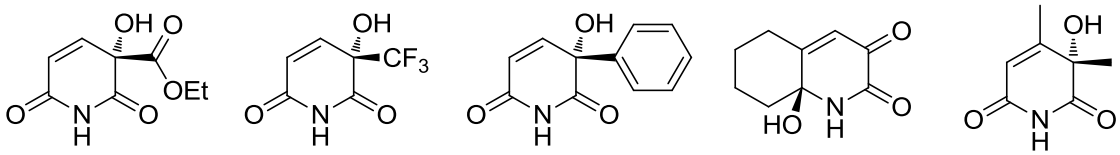
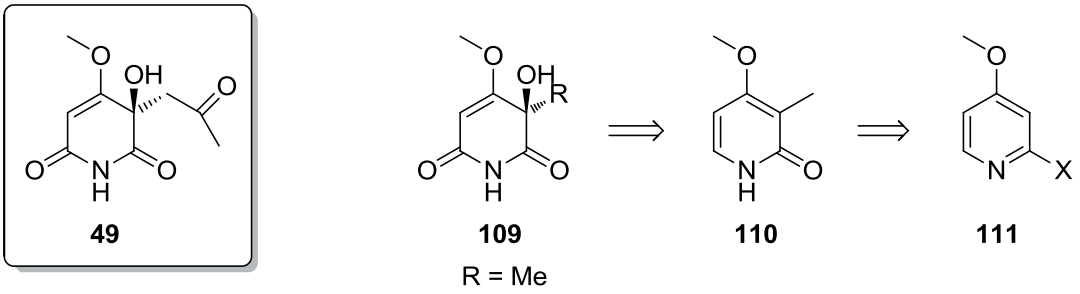


Abbildung 10: Nicht für diese Methodik anwendbare Systeme.

3.5 Anwendung in der Naturstoffsynthese

3.5.1 Synthese eines Modellsubstrats

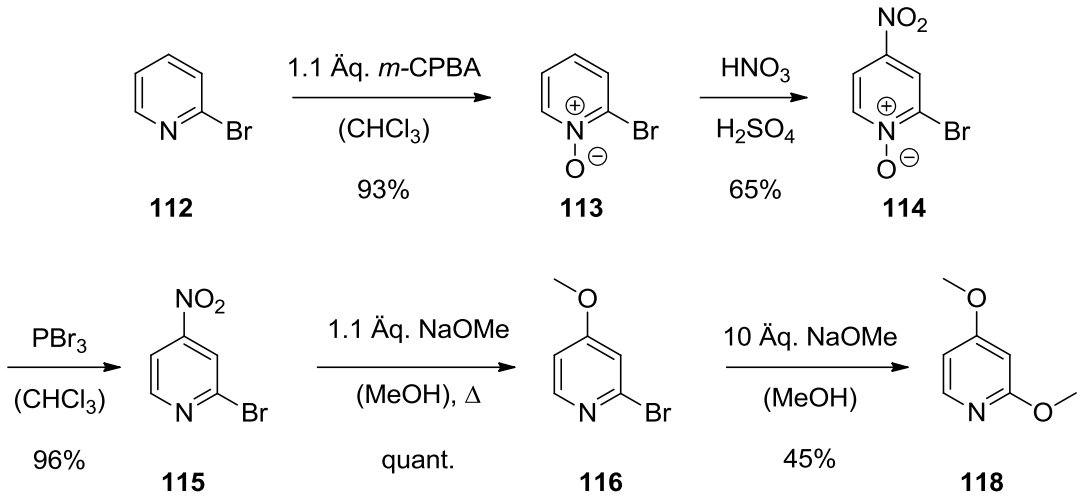


Schema 26: Retrosynthese des methylierten Modellsubstrats.

Die erfolgreichen methodischen Studien sollten nun in einer kleinen Naturstoffsynthese angewendet werden. Bislang sind noch nicht viele Naturstoffe mit einer Pyridin-2,6-dion-Einheit bekannt, sodass schnell der Fokus auf (–)-Speranskatin B (**49**)[75] fiel. Speranskatin B besitzt einen Aceton-Rest in 3-Position sowie eine Methoxygruppe in 4-Position. Der Rest des Moleküls ist mit den getesteten Produkten identisch. Da die bisher untersuchten Produkte nie eine Sauerstofffunktionalität am Pyridinring besaßen, sollte zuerst mehr über diese Art der Funktionalisierung untersucht werden. Zwar zeigten die vergangenen Versuche, dass das Vorhaben durchaus sportlicher Natur sein könnte, denn nur bei dem zweifach substituiertem Tetrahydroisochinolon (**72**), aber nicht bei dem 3,4-Dimethylpyridon (**82**) konnten Produkte isoliert werden. Außerdem sanken die Ausbeuten teilweise enorm durch sauerstoff-funktionalisierte Reste in der C3-Kette. Dennoch würde ein elektronenreicheres Dien bevorzugt reagieren, sodass auf eine Abrundung des Themas durch eine Anwendung in der Naturstoffsynthese gehofft wurde. Ein Modellsubstrat wurde konzipiert, das anstelle des Aceton-Rests eine Methylgruppe besitzt (**109**). Retrosynthetisch würde man zu **109** in der letzten Stufe die Singulettsauerstoff-Cyclisierung durchführen, die Methylgruppe in 3-Position **110** einführen und den Pyridinring mit gewünschter 2,4-Difunktionalität (**111**) aufbauen, siehe Schema 26.

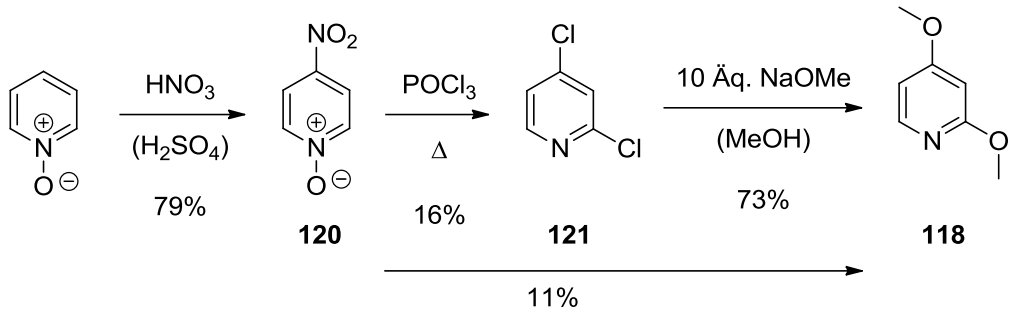
Der erste Syntheseweg,[83] in Schema 27 dargestellt, funktionalisiert den Pyridinring in 2,4-Position beginnend mit der *N*-Oxidation mit *m*-CPBA von 2-Brompyridin (**112**) zu **113**. Nun konnte zur 4-Nitroverbindung **114** in 65% Ausbeute nitriert werden. Durch Phosphor-tribromid wurde der Pyridinring in 96% Ausbeute zu **115** reduziert.[130] Mit 1.1 Äq. NaOMe konnte selektiv in 4-Position nukleophil substituiert werden,[84] um zum 2-Brom-4-methoxy-pyridin (**116**) zu gelangen, das in 3-Position zu funktionalisieren sein sollte.[85] Mit LDA ließ

sich die Verbindung zwar deprotonieren, jedoch konnte nur Iod substituiert werden, sodass man in 24% Ausbeute 2-Brom-3-iod-4-methoxypyridin (**117**) (Abb. s. S. 118) isolieren konnte. Mit Methyliodid oder Acetaldehyd waren keine Reaktionen zu beobachten.



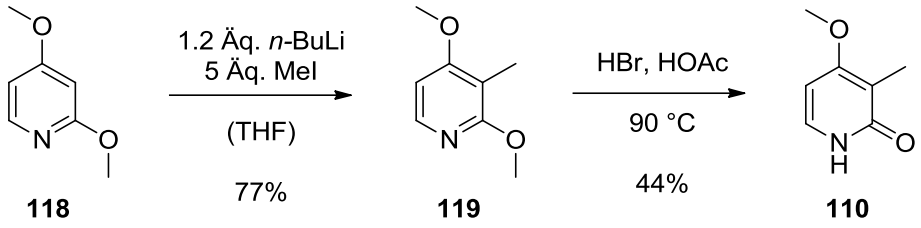
Schema 27: Syntheseweg 1 zu 2,4-Dimethoxypyridin (**118**).

Außerdem wäre ggf. das Chlorpyridin-Derivat dem bromsubstituierten Pyridin vorzuziehen. Die Umsetzung des 2-Brom-4-nitropyridins (**116**) mit Kalium-*tert*-butylat lieferte nicht das erwartete Produkt nach einer nukleophilen Substitution, sondern das 2,4-Dimethoxypyridin (**118**) in 14% Ausbeute. Offensichtlich wurde unter den basischen Bedingungen (evtl.) mit Spuren an Wasser das Pyridin zersetzt. Das freigewordene Methanol substituierte wohl wie erwartet in 2-Position. Die *tert*-Butylgruppe wäre einfacher zu entschützen, doch gibt es Literaturpräsenz[86,95] für die selektive Demethylierung von dimethoxylierten Pyridinen, sodass entschieden wurde, 2,4-Dimethoxypyridin (**118**) als Ausgangsverbindung für die weitere Funktionalisierung in 3-Position zu verwenden. Es wurde aus dem 2-Brom-4-methoxypyridin (**116**) mit 10 Äq. NaOMe in 45% erhalten.



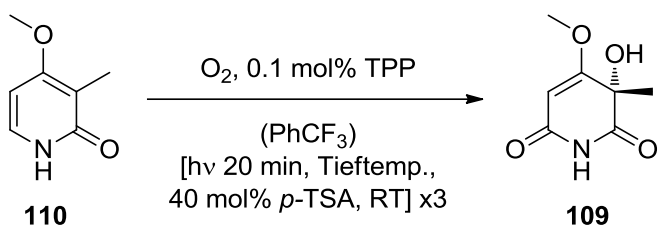
Schema 28: Syntheseweg 2 zu 2,4-Dimethoxypyridin (**118**).

Ein zweiter Syntheseweg zu **118**, in Schema 28 abgebildet, startete beim Pyridin-*N*-oxid.[87] Das Substrat wurde ebenfalls nitriert und lieferte in 79% Ausbeute 4-Nitropyridin-*N*-oxid (**120**), welches mit Phosphoroxychlorid umgesetzt wurde. Die Reaktion führte zum einen zur Reduktion des Pyridins mit gleichzeitiger Funktionalisierung in 2-Position, zum anderen zur nukleophilen aromatischen Substitution in 4-Position. Das Dichlorpyridin **121** konnte danach in 73% zweifach mit NaOMe zu **118** substituiert werden. Bei einer Wiederholung der Sequenz war im Produktgemisch noch 2-Chlor-4-nitropyridin enthalten. Dieses wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. Aber auch hier konnte man die Gesamtausbeute über beide Stufen von 11% nicht verbessern. Obwohl der erste Syntheseweg um zwei Stufen länger ist, lag die Gesamtausbeute mit 26% höher als die beim zweiten.



Schema 29: Synthese des Pyridons.

Das 2,4-Dimethoxypyridin (**118**) konnte mit *n*-Butyllithium deprotoniert und anschließend zu **119** in 77% Ausbeute methyliert werden. Die selektive Demethylierung zu **110** wurde mit HBr[86] in Eisessig in 44% erreicht, siehe Schema 29. Mit dem Substrat für die Singulettsauerstoff-Cycloaddition in Händen konnte nun unter den etablierten Bedingungen das erwartete Produkt **109** erhalten werden. Zwar lief auch hier die Reaktion mit Templat hoch selektiv mit 70% *ee*, jedoch sanken die Ausbeuten noch stärker als zuvor auf 26% racemisch und 9% enantioselektiv, siehe Schema 30. Die templatvermittelte Reaktion lieferte im Gegensatz zu den anderen verwendeten Substraten eine geringere Ausbeute als die racemische. Allerdings ist der präparative Aufwand der Reinigung aufgrund der Polarität der Verbindungen nicht zu unterschätzen.



Schema 30: Singulettsauerstoff-Cycloaddition am Modellsubstrat.

3.5.2 Synthese zu Speranskatin B

Trotz der niedrigen Ausbeute im Fall des Modellsubstrats motivierte die erste Synthese von (–)-Speranskatin B uns, die Synthese dennoch durchzuführen. Denn schon bei den Versuchen zur Substratbreite zuvor zeigten Methylsubstituenten wie bei Dimethylpyridon (**82**), dass sie eine Folgereaktion fördern. Vielleicht ließe sich die Ausbeute mit dem benötigten Acetonrest, geschützt oder ungeschützt, erhöhen. Zunächst wurde versucht, analog zu der Methylierung des 2,4-Dimethoxypyridins **118** in der Synthese zum Modellsubstrat auch hier die C3-Kette an den Pyridinring zu knüpfen. Nach der Deprotonierung konnte mit Ethylenglycol geschütztes Bromaceton, direkt und als Cuprat, nicht umgesetzt werden. Auch die Umsetzung mit Propenoxid, Allylbromid und –iodid zeigte keinen Erfolg.[88] Lediglich Iod konnte wiederum in 55-73% zu 3-Iod-2,4-dimethoxypyridin (**120**) (Abb. s. S. 120) eingeführt werden. So wurde dazu übergegangen, den Pyridinring mit der gesuchten Funktionalisierung aufzubauen.

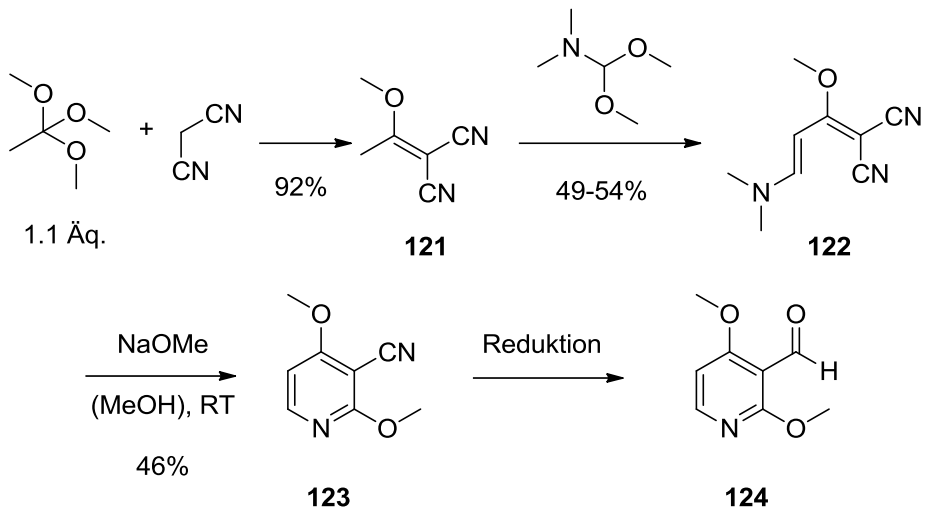
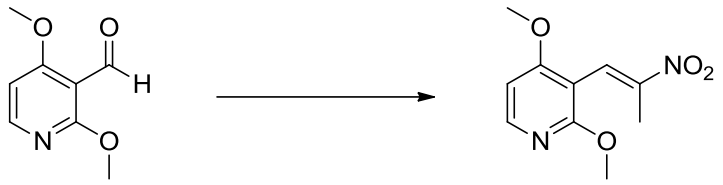


Tabelle 4: Aufbau des Pyridins und Reduktion des Nitrils **123** zum Aldehyd **124**.

Eintrag	Reduktionsbedingungen der Reduktion an **123** zu **124**	Ausbeute
1	1.05 Äq. DIBAL-H, (CH_2Cl_2)	Spuren
2	Raney Ni	33%
3	Raney Ni Legierung	Spuren
4	Mehrmals Zugabe von DIBAL, (CH_2Cl_2/Tol) –78 °C → RT	15-46%
5	2 Äq. DIBAL-H, (CH_2Cl_2), nach 1 h –78 °C + 2 Äq. DIBAL-H	61%

Mit Trimethylorthoacetat und Malonsäurenitril wurde das Olefin **121** in 92% Ausbeute kondensiert,[140] das weiter mit Dimethylformamid-Dimethylacetal (DMF-DMA) zum Dien **122** in 49-54% reagierte.[141] Anschließend erfolgte der Ringschluss zum 2,4-Dimethoxy-3-cyanopyridin (**123**) in 46% Ausbeute. Das in der Literatur[142] beschriebene Sieden mit NaOMe in MeOH kann nicht empfohlen werden. Jede geringe Temperaturerhöhung über Raumtemperatur ließ die Ausbeute gegen Null gehen. In Schwefelsäure konnte in 21% der Ringschluss von **122** zum 2-Pyridon erhalten werden.[89,141] Die Verbindung ließ sich nicht weiter mit DIBAL-H zum Aldehyd umsetzen, sodass der basische Ringschluss zum 2,4-Dimethoxy-3-cyanopyridin (**123**) weiterhin durchgeführt wurde. Eine mögliche Variante, zum Aldehyd **124** zu gelangen, wäre die Reduktion zum Amin und eine anschließende Oxidation zum Aldehyd. Jedoch sind nur wenige Reaktionen bekannt, die eine Oxidation der Aminogruppe beschreiben.[90] Weiterhin findet man direkte Reduktionen von Nitrilen zu Aldehyden mit Raney Nickel.[91] Hier zeigte sich, dass mit Raney Nickel nur 33% Ausbeute erreicht werden konnte, siehe Tabelle 4. Die Handhabung der Reaktion erwies sich als wenig reproduzierbar. Raney Nickel Legierung lieferte nur Spuren an Produkt **124**. Dagegen konnten bei der Verwendung von DIBAL-H[92] (vergleiche Eintrag 1, 4, 5 in Tabelle 4) die Bedingungen so gewählt werden, dass reproduzierbare Ausbeuten von 61% des Aldehyds **124** erzielt werden konnten. Anschließend sollte eine *Henry*-Reaktion mit Nitroethan zur Verlängerung der Kette auf drei Kohlenstoffe durchgeführt werden.

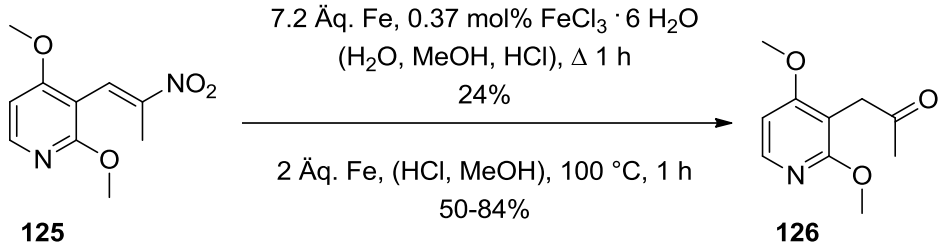


124 **125**

Tabelle 5: *Henry*-Reaktion mit Dehydratisierung.

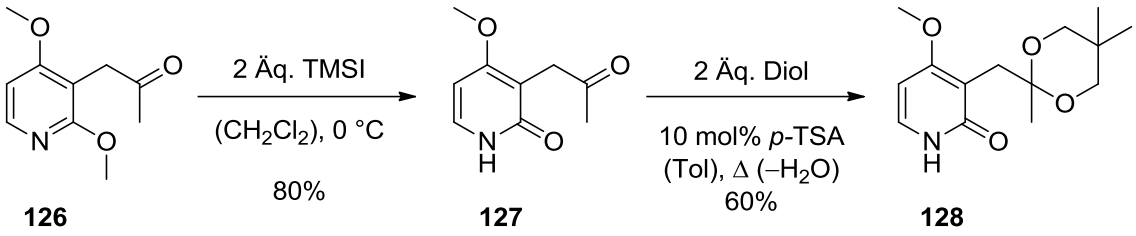
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	0.5 Äq. $BuNH_2$ in $EtNO_2$	10% **125** aus **123** (über 2 Stufen)
2	2 Äq. NaOAc, 2 Äq. $EtNO_2$ (AcOH)	14% **125** aus **123** (über 2 Stufen)
3	55 mol% NH_4OAc in $EtNO_2$	44-62% **125**
4	2 Äq. NH_4OAc in $EtNO_2$	23% **125** + Nebenprodukt
5	20 Äq. NH_4OAc in $EtNO_2$	74% **125**

In der Literatur sind einige Bedingungen berichtet,[93] die eine Kondensation in einem Schritt beschreiben. Wie in Tabelle 5 dargestellt, wurden mit $BuNH_2$ und NaOAc nur geringe Ausbeuten des Nitroolefins **125** erhalten. Dagegen konnte mit der geeigneten Menge an NH_4OAc die Ausbeute auf 74% verbessert werden.



Schema 31: Reduktive *Nef*-Reaktion.

Die anschließende reduktive *Nef*-Reaktion[94] gelang mit Eisen in Salzsäure/Methanol in 50-84% Ausbeute zu **126**, siehe Schema 31. Das *Nef*-Produkt ließ sich unter den literaturbekannten Bedingungen[95] mit TMSI in CH_2Cl_2 selektiv demethylieren, um zum Pyridon **127** zu gelangen. Als geschütztes Edukt für die Singulettsauerstoff-Cyclisierung wurde das Ketal **128** aus dem Neopentylglycol gebildet, siehe Schema 32.



Schema 32: Bildung der theoretischen Naturstoffvorläufer für die Cycloaddition mit $^1O_2$.

In Tabelle 6 sind die beiden Reaktionen mit dem ungeschützten (Reaktion I) und geschützten (Reaktion II) Edukt für die $^1O_2$ -Cycloaddition dargestellt. Bei Eintrag 1 wurden die Standardbedingungen gewählt, mit der Ausnahme der halben Menge TPP und nur zwei Bestrahlungszyklen. In Eintrag 2 wurde eine UV-VIS Kontrolle über 120 Minuten Bestrahlung mit zwei Natriumdampflampen durchgeführt. Eintrag 3 beschreibt die Photoreaktion nach einer Stunde Bestrahlung in Anwesenheit des Templates. Einträge 4 und 5 wurden anstelle der Natriumdampflampen mit Leuchtstoffröhren mit Emissionsmaximum bei 419 nm durchgeführt, bei Eintrag 5 wurde vor der Photoreaktion die Säure zugegeben. Bei der Bestrahlung bei 419 nm musste für 3-Methylpyridon (**92**) zum vollständigen Umsatz eine Bestrahlungszeit von einer Stunde gewählt werden. Deswegen wurde auch hier auf eine

Stunde verlängert. Die Reaktion erwies sich jedoch weder durch Änderung der zeitlichen Zugabe der Säure noch durch Wechsel der Lampen als durchführbar.

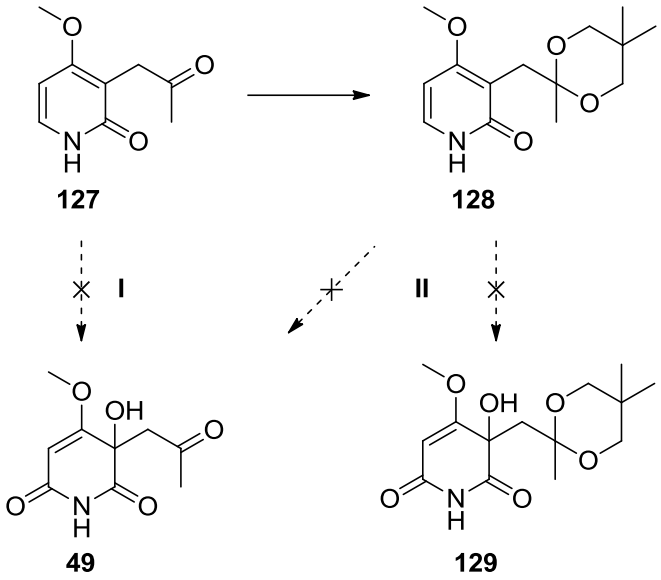
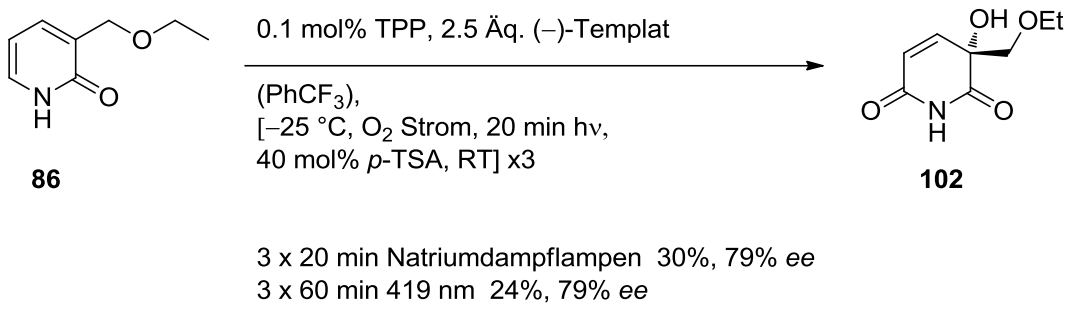


Tabelle 6: Cycloaddition mit $^1O_2$ zu Speranskatin B.

Eintrag	Reaktion	Lichtquelle	Bedingung
1	I	Na	0.05 mol% TPP, ($PhCF_3$), 2 × 20 min hν, –20 °C, **dann 40 mol% *p*-TSA**
2	I	Na	0.1 mol% TPP, ($PhCF_3$), –20 °C, **UV-VIS Kontrolle** über 120 min hν
3	I	Na	0.1 mol% TPP, 2.5 Äq. **(+)-Templat**, ($PhCF_3$), –25 °C, 40 mol% *p*-TSA, 2 h hν
4	I	419 nm	0.1 mol% TPP, ($PhCF_3$), –20 °C, 1 h hν, **dann 40 mol% *p*-TSA**
5	I	419 nm	0.05 mol% TPP, ($PhCF_3$), **40 mol% *p*-TSA**, –20 °C, 1 h hν
6	I	Na	0.1 mol% TPP, 2.5 Äq. (+)-Templat, ($PhCF_3$), –25 °C, **8 Äq. NEt_3**, 60 min hν, **UV-VIS Kontrolle**
7	II	Na	0.05 mol% TPP, ($PhCF_3$), –20 °C, 115 min hν, **UV-VIS Kontrolle**

Die Überlegung zu den Leuchtstoffröhren (419 nm) zu wechseln, war die, dass diese vielleicht einen weniger blauen Lichtanteil besitzen und eventuelle Nebenreaktionen verhindern. Selbst die Reaktion mit 3-Ethyloxymethylpyridon (**86**) konnte keine

Verbesserung der Ausbeuten an einem Nebenversuch liefern, siehe Schema 33. In Eintrag 6 der Tabelle 6 wurde versucht, sich evtl. bildende Endoperoxide mit NEt_3 zu öffnen. Eine UV-VIS-Kontrolle mit dem Ketal (Reaktion II) wurde in Eintrag 7 gezeigt.



Schema 33: Nebenversuch zum Vergleich der Bestrahlungsquellen.

Zusammenfassend wurde nie einer der gewünschten Produkte detektiert, immer nur schwierig zu charakterisierende Nebenprodukte. Die Zugabe von Templat bewirkte keine Änderung der Reaktivität durch eine mögliche Fixierung des Amid-Tautomerie-Charakters mit Hilfe der Wasserstoffbrückenbindungen zum Templat. Eine andere Strahlungsquelle erzielte ebenfalls keinen Erfolg. Die Annahme, dass durch vorheriges Zugeben von Säure oder Base eine schnellere Ringöffnung herbeizuführen wäre, zeigte ebenfalls keinen Erfolg. Bei der UV-Vis-Kontrolle zeigte sich bei allen Bedingungen das selbe Absorptionsverhalten. In Abbildung 11 ist die Absorption der Reaktionslösung im zeitlichen Verlauf dargestellt. Bei 0 Minuten Bestrahlung war die Absorption des Eduktes, sowie die des TPP zu sehen. Sobald bestrahlt wurde, war eine enorme Absorptionserhöhung des Eduktes erkennbar. Diese Absorptionserhöhung blieb ziemlich konstant. Ob es auf eine schlechte Löslichkeit des Eduktes zurückzuführen ist, die aus welchen Gründen auch immer während des Bestrahlungsvorganges erhöht wird, ist unklar. Eine hypsochrome Verschiebung, die bei den vorherigen erfolgreichen $^1O_2$ -Cycloadditionen zu beobachten war, nachdem das Endoperoxid gebildet wurde, konnte nicht beobachtet werden. Dagegen gab es eine neu entstehende Bande zwischen dem Edukt und TPP mit dem Maximum bei 365 nm, die für eine Oxidation des Moleküls und Charge-Transfer-Komplexe sprechen. Es ist bekannt, dass Phenole mit Singulett Sauerstoff auch über einen Elektronentransfer reagieren können.[96] So kommt es wahrscheinlich zu Oxidationen am Substrat. Das schränkt die Substratbreite ein und begründet die schlechten Ausbeuten bei den Reaktionen, in denen Sauerstoff an den Pyridinen substituiert war.

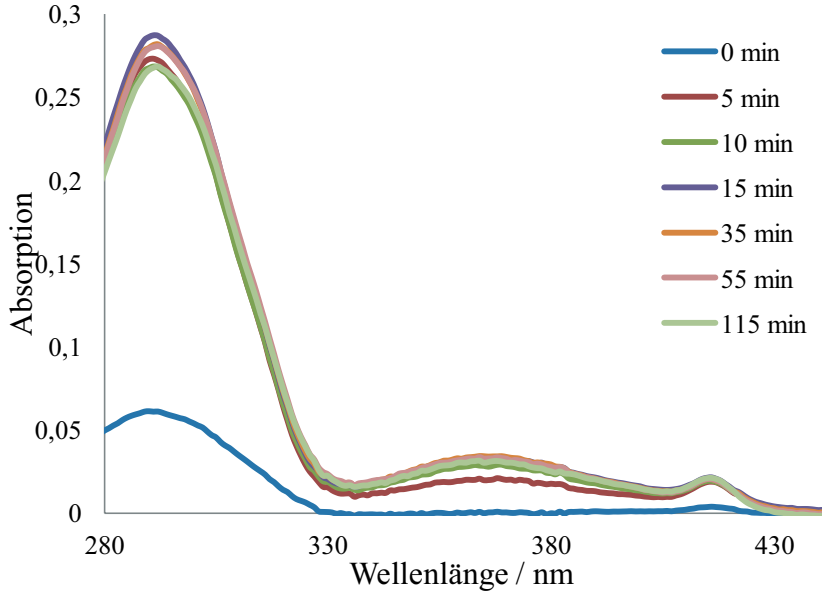
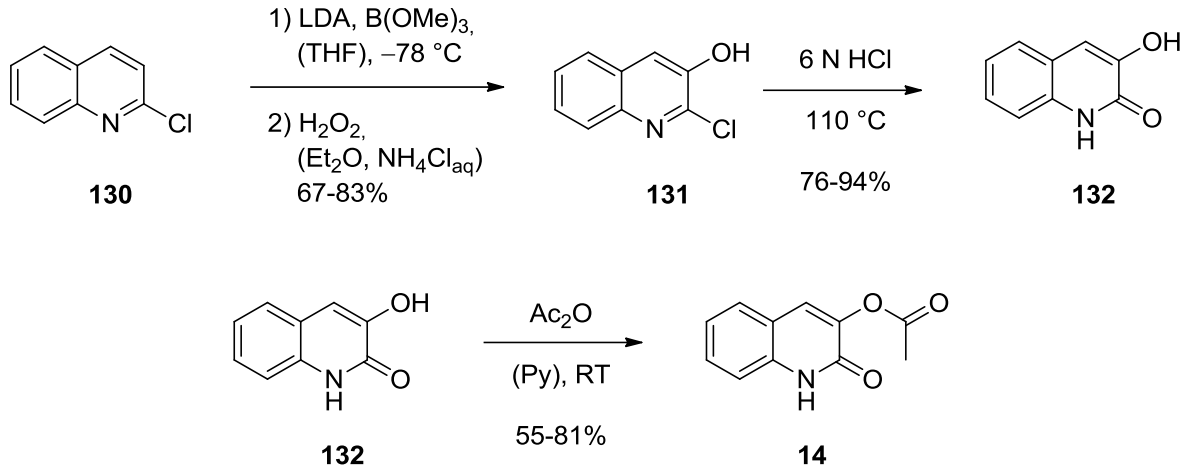


Abbildung 11: UV-VIS während der Reaktion mit **127** und Singulettsauerstoff.

Schlussendlich wurde ein Versuch durchgeführt, bei dem Singulettsauerstoff nicht photochemisch generiert wurde, sondern durch Zerfall der Endoperoxide. So wurden 20 Äq. des Endoperoxids **93** zum Ketal **128** gegeben, gerührt und wiederum 40 mol% *p*-TSA addiert. Auch hier zeigte sich keine gewünschte Reaktion zu Speranskatin (**49**) oder zu **129**. Die Speranskatin-Synthese wurde danach aufgegeben.

3.6 [2+2]-Cycloadditionen zu (–)-Pinolinon

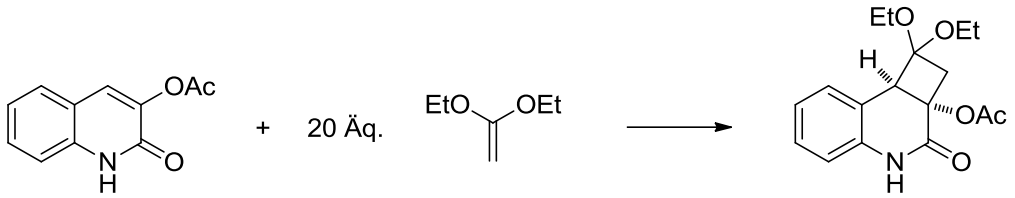
Aufgrund der Vorarbeiten von *Kobayashi*,[144] in denen 3-Acetoxychinolon (**14**) als geeignetes Substrat in [2+2]-Photocycloadditionen Verwendung fand, wurde entschieden, auch hier dasselbe Edukt für die Photocycloadditionen zu verwenden. Außerdem schien die Acetylgruppe die geeignete Schutzgruppe in der geplanten Synthese des Naturstoffs **51**. Das Schützen der Hydroxygruppe war zudem notwendig, um keinen weiteren Wasserstoffbrückendonor in die Reaktion mit einzubringen und um die erwünschte räumliche Koordination nachher an dem Templat zu begünstigen. Das 3-Hydroxychinolon (**132**) lässt sich in einer Stufe nach *Eistert* und *Selzer*[97] über eine Umlagerung von Isatin mit Diazomethan generieren. Eine etwas sichere Methode schien uns hier der Gebrauch von Trimethylsilyldiazomethan. Jedoch wurden bei Gebrauch von zwei Äquivalenten $TMSCHN_2$ in Diethylether und Methanol nach einem Tag Rühren in 77% Ausbeute das 3-Methoxychinolon isoliert.



Schema 34: Synthese des 3-Acetyloxychinolons.

So wurde entschieden, die Synthese mit 2-Chlorchinolin (**130**) nach *Queguiner*[143] zu beginnen, siehe Schema 34. Dies lässt sich bei –78 °C in THF mit LDA in 3-Position deprotonieren und anschließend mit Trimethylborat zum Borsäureester umsetzen. Nach wässriger Aufarbeitung wurde die Boronsäure in 83% Ausbeute erhalten. Anschließend wurde die Hydroxyfunktion mit Wasserstoffperoxid in Et_2O und wässriger Ammoniumchlorid-Lsg. zu 98% **131** erhalten. Nach einer nukleophilen aromatischen Substitution bei 110 °C in Salzsäure wurde das 3-Hydroxychinolon (**132**) in 76-94% erhalten. Dies wurde nach der Vorschrift von *Kobayashi*[144] in Pyridin mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur in 55-81% Ausbeute zu **14** acetyliert.

Zu Beginn wurde die Photocycloaddition mit einem Ketenacetal, dem 1,1-Diethoxyethen (**133**), durchgeführt, um in Hinblick auf die Naturstoffsynthese von (–)-Pinolinon sowohl die Regioselektivität der [2+2]-Photocycloaddition zu untersuchen, als auch die Reaktionsparameter zu optimieren. Der Nachteil an Keten selbst wäre neben der Handhabbarkeit, dass es auch thermisch reagieren kann. 1,1-Diethoxyethen (**133**) lässt sich aus 2-Brom-1,1-diethoxyethan herstellen, wobei HBr durch Erhitzen mit Kalium-*tert*-butanolat in *tert*-Butanol eliminiert wird. Die Photoreaktion wurde mit 20 Äq. Überschuss an 1,1-Diethoxyethen (**133**) durchgeführt. Das Substrat 3-Acetoxychinolon (**14**) ist schwer löslich in unpolaren Lösungsmitteln. Um vergleichbare Bedingungen mit den späteren Photoreaktionen mit Templat zu erhalten, wurden zunächst unpolare Lösungsmittel verwendet. Um eine Konzentration von 4.9 mM zu erhalten (10.0 mg/10 mL), mussten 5 Äq. *ε*-Caprolactam hinzugegeben werden, dass es sich unter Erhitzen löste. Das Additiv sollte analog zum Templat Wasserstoffbrückenbindungen zu dem Substrat bilden und damit die Löslichkeit erhöhen.



14 **133** **134**

Tabelle 7: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **133** mit 4.9 mM **14** und einer Ansatzgröße von 49 µM bei RT.

Eintrag	Lsm.	Additiv	Wellenlänge	Zeit	Ausbeute
1	Toluol	5 Äq. *ε*-C.	350 nm	2 h	77%
2	Toluol	5 Äq. *ε*-C.	366 nm	2 h	58%
3	$PhCF_3$	5 Äq. *ε*-C.	366 nm	2 h	70%
4	MeOH	-	366 nm	2 h	0%
5	*t*-BuOH	-	366 nm	2 h	58%
6	CH_3CN	-	366 nm	2 h	83%

ε-C. = *ε*-Caprolactam

Es zeigte sich, dass die Ausbeute mit Trifluortoluol als Lösungsmittel höher ist als bei der Verwendung von Toluol. Methanol, in dem sich das Substrat sehr gut löst, bildet kein

Photoprodukt **134**. Dagegen wurde die höchste Ausbeute, siehe Tabelle 7 Eintrag 6, in Acetonitril erzielt. Interessant an dem Photoprodukt war, dass sich auch bei dieser Cycloaddition nur das *head-to-tail*-Produkt **134** bildete. In Tabelle 8 wurden die Ausbeuten bei verschiedenen Ansatzgrößen verglichen. Obwohl die Reaktionslösung auf verschiedene kleine Bestrahlungsröhrchen verteilt wurde, konnte die hohe Ausbeute nicht im großen Maßstab erreicht werden. Die Verdopplung der Konzentration an 3-Acetoxychinolon (**14**) bewirkt einen noch höheren Ausbeuteverlust. Zwar wurde auch hier Edukt zurückgewonnen, jedoch weniger als bei niedriger Konzentration, vergleiche Eintrag 2 mit 3, sodass Nebenreaktionen bevorzugt entstehen. Es wurden jedoch keine bevorzugten Nebenprodukte isoliert.

Tabelle 8: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. 1,1-Diethoxyethen mit **14** bei RT.

Eintrag	Lsm.	Ansatzgröße	Konzentration	Wellenlänge	Zeit	Ausbeute
1	CH_3CN	49.0 µmol	4.9 mM	366 nm	2 h	83%
2	CH_3CN	591 µmol	9.9 mM	366 nm	2 h	51%
3	CH_3CN	591 µmol	4.9 mM	366 nm	2 h	70%

Hinsichtlich der Piloninon-Synthese wurde überlegt, den Methylierungsschritt so früh wie möglich durchzuführen. So wurden für die Methylierung des Stickstoffs verschiedene Vorschriften zu Chinolon-Methylierungen aus der Literatur gewählt. Die Methylierung erfolgte nur bei der Verwendung von NaH und MeI, siehe Tabelle 9. Die in der Literatur gewählten 1.5 Äq. Base erzielten jedoch nur 38% Ausbeute. Eine zu hohe Konzentration an Base führte zur Entschützung der Acetylgruppe und dadurch zur Doppelmethylierung am Amid-Stickstoffatom und an der Hydroxygruppe (**135**). Mit 1.1 Äquivalenten NaH wurden 73% Ausbeute des gewünschten Produkts **136** erhalten.

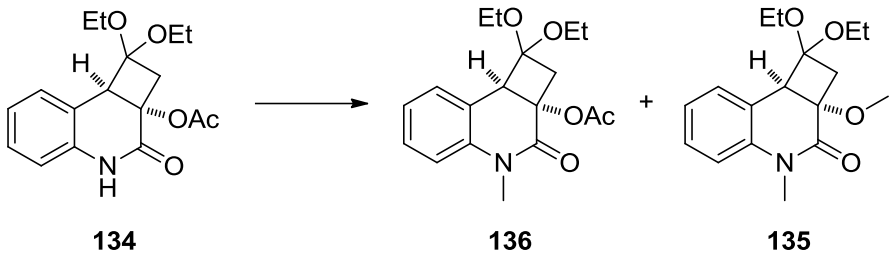
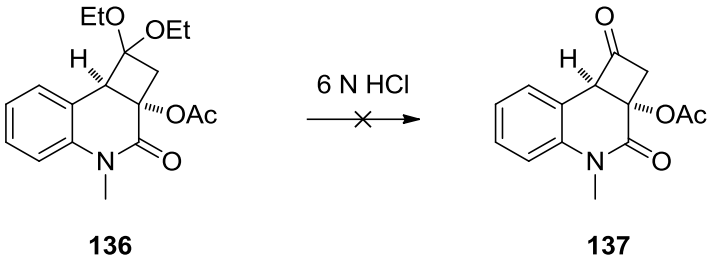


Tabelle 9: Optimierung der Methylierung.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	1.5 Äq. NaH, 5 Äq. MeI, (THF)	38% **136**
2	3 Äq. K_2CO_3, 1.5 Äq. Me_2SO_4, (ac)	0%
3	1.2 Äq. KOH, 1.2 Äq. MeI, (EtOH)	0%
4	$TMSCHN_2$, (CH_2Cl_2), MeOH	0%
5	5 Äq. NaH, 5 Äq. MeI, (THF)	51-84% **135**
6	1.1 Äq. NaH, 5 Äq. MeI, (THF)	73% **136**

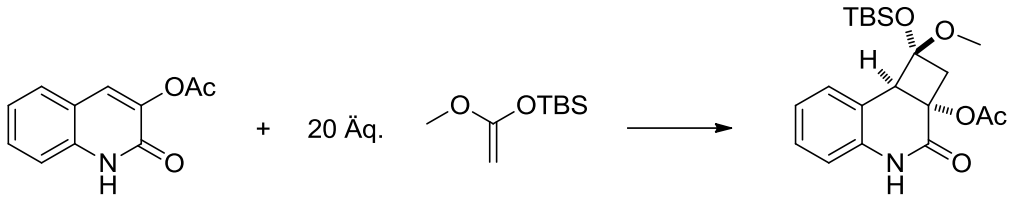
Nach der Methylierung wurde versucht, das Diethylketal zu entschützen. 6 N wässrige Salzsäure in THF bei RT und 20 mol% *p*-TSA zeigten keine Reaktion, siehe Schema 35. Nach Zugabe von Trifluoressigsäure wurde dagegen eine Zersetzung des Edukts beobachtet. Von weiteren Optimierungen der Reaktion wurde abgesehen.



Schema 35: Entschützung des Ketals.

Die Bedingungen, um das Ketal zu entschützen, führten zu einer Zersetzung des Produktes. Außerdem war mit der Herstellung des 1,1-Diethoxyethen (**133**) viel Arbeit verbunden, da es mehrmals fraktioniert destilliert werden musste, um es vom *t*-Butanol und auch von Nebenprodukten zu reinigen. Deswegen wurde zu einem neuen Substrat übergegangen. Methylacetat lässt sich mit LDA und DMPU in THF bei –78 °C in sehr guten Ausbeuten von bis zu 93% zum TBS-Enolether **138** umsetzen.[146] Dieses Keten-Derivat sollte ein Acetal

bilden, das leichter zu entschützen sein könnte. Bei der [2+2]-Photocycloaddition mit **138** würde ebenfalls regioselektiv nur das *head-to-tail* Produkt **139** erhalten. Wie in Tabelle 10 dargestellt, wurde in Toluol die höchste Ausbeute erzielt. Auch hier musste wegen der Löslichkeit ε-Caprolactam hinzugefügt werden. Bei geringeren Konzentrationen an **138** sanken die Ausbeuten, wie es von einer bimolekularen Reaktion zu erwarten ist, deutlich. Die Ausbeuten der Reaktionen in Trifluortoluol und Acetonitril kamen an die in Toluol erzielte Ausbeute nicht heran. Auch hier war zu beobachten (Eintrag 8), dass bei zunehmender Ansatzgröße in Toluol die Ausbeute sank, wobei die Ausbeuten bei Acetonitril im großen und kleinen Maßstab konstant blieben und in gleicher Höhe wie die bei Toluol in großem Maßstab waren. Das Diastereomerenverhältnis betrug in Acetonitril 70:30, in Toluol 60:40, wobei das Hauptdiastereomer das abgebildete Produkt ist, welches im Schema zur Tabelle 10 abgebildet ist. Durch NOE-Experimente konnte eine Kopplung zwischen dem Wasserstoff in 9b-Position mit der TBS-Gruppe oder mit der Methoxy-Gruppe beobachtet und somit die Diastereomere zugeordnet werden.



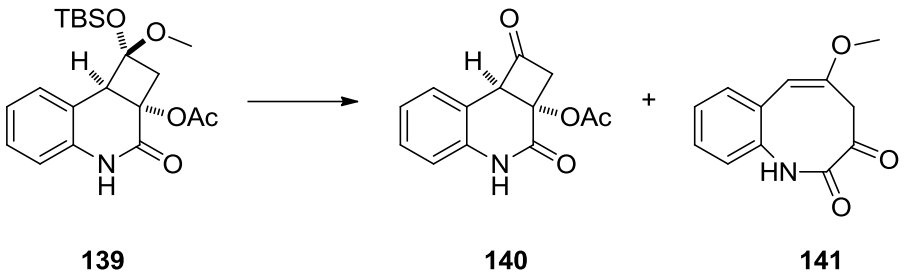
14 **138** **139**

Tabelle 10: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **138** mit 4.9 mM **14** unter 366 nm in 3 h bei RT.

Eintrag	Lsm.	Additiv	Ansatzgröße	**138**	Ausbeute	d.r.
1	Toluol	5 Äq ε-C.	49.0 µmol	20 Äq.	78%	
2	Toluol	5 Äq ε-C.	49.0 µmol	10 Äq.	42%	
3	Toluol	5 Äq ε-C.	49.0 µmol	5 Äq.	31%	
4	$PhCF_3$	5 Äq ε-C.	49.0 µmol	20 Äq.	57%	
5	CH_3CN	-	49.0 µmol	20 Äq.	62%	
6	CH_3CN	-	590 µmol	10 Äq.	62-65%	
7	CH_3CN	-	590 µmol	20 Äq.	62%	70:30
8	Toluol	5 Äq ε-C.	590 µmol	20 Äq.	66%	60:40

ε-C. = ε-Caprolactam

Nach der erfolgreichen Cycloaddition wurde nun gleich die Entschützung getestet, ohne vorher zu methylieren. Dabei zeigte sich, dass auch hier das Entschützen des Ketals schwieriger war als gedacht. Flusssäure und Flusssäure-Pyridin-Komplex zeigten nur Zersetzung. Mit *in situ* hergestelltem TBAF konnte ebenfalls keine Reaktion beobachtet werden. Nur der Gebrauch von TBAF selbst zeigte auf der DC einen vollständigen Umsatz. Unter den Bedingungen von 1.5 Äquivalenten TBAF in THF bei RT ließ sich ein Produkt beobachten, siehe Tabelle 11. Basierend auf den massenspektrometrischen und NMR-spektroskopischen Untersuchungen kann vermutet werden, dass ein Ringöffnungsprodukt entsteht, welches man in einer *De-Mayo*-Reaktion erwarten würde (**141**). Bei dem Gebrauch von Camphersulfonsäure in einem Methanol/Dichlormethan-Gemisch wurden auf der DC eine Vielzahl an Produkten beobachtet, die jedoch nicht weiter isoliert wurden.



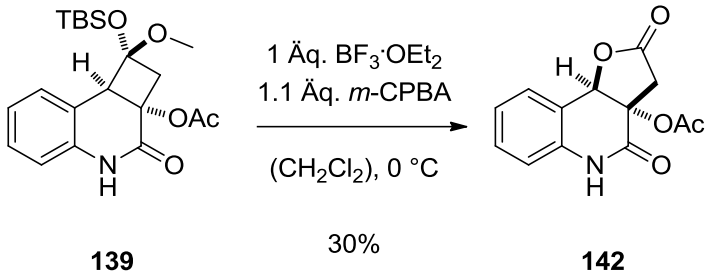
139 **140** **141**

Tabelle 11: Optimierung der Entschützung.

Eintrag	Bedingungen	Ausbeute
1	1.5 Äq. TBAF, (THF), RT	Spuren **141**
2	KF, *n*-Bu_4NCl, (H_2O, CH_3CN), 0 °C	0%
3	HF·Py, Py, (THF), 0 °C→RT	Zersetzung
4	1 Äq. CSA, (MeOH, CH_2Cl_2), RT	Komplexe Mischung
5	40% HF (aq), (CH_3CN)	Zersetzung

Aus den Vorversuchen konnte immer noch nicht geschlossen werden, wie stabil das erwünschte Produkt **140** sein würde. Jedoch lag die Vermutung nahe, dass Flusssäure das Ketal entschützte und das Produkt sich dann zersetzte. Fluoridionen sind evtl. zu basisch und nucleophil, sodass eine Retro-Aldol-Reaktion ablaufen könnte. Im Sauren jedoch setzte sich das Edukt um. Als Folgestufe zu Pinolinon würde eine *Baeyer-Villiger*-Reaktion durchgeführt werden. Diese wird häufig mit $BF_3 \cdot OEt_2$ katalysiert. Dies führte zu der Idee, die Entschützung und die *Baeyer-Villiger*-Umlagerung direkt hintereinander durchzuführen. Der Versuch zeigte,

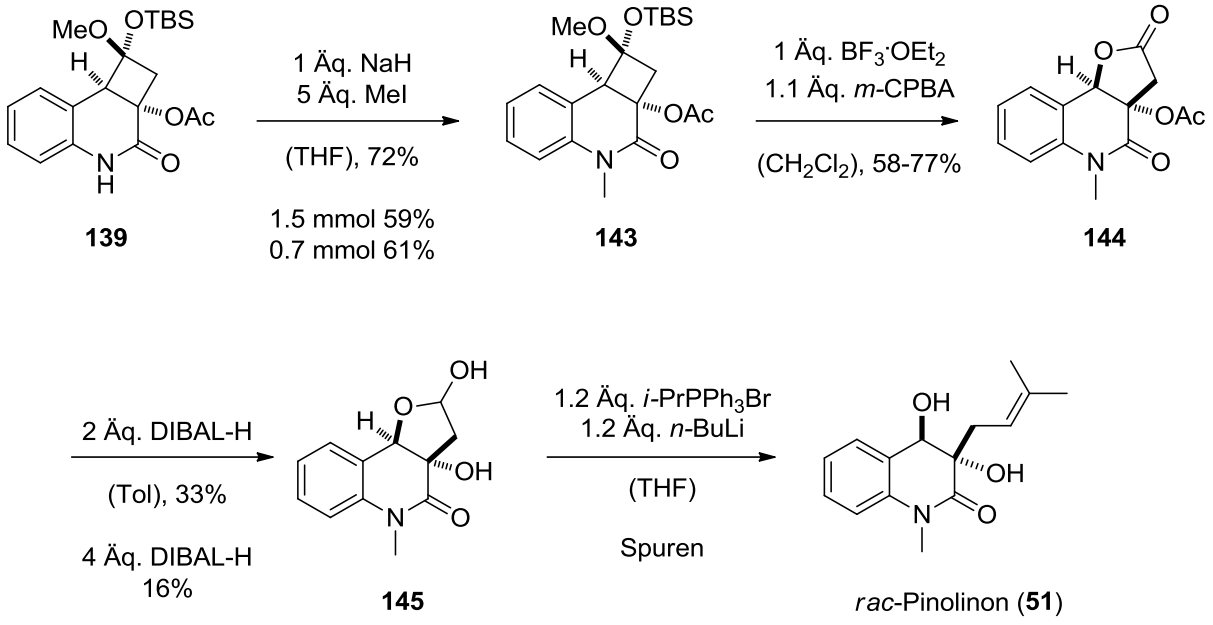
dass durch Zugabe von $BF_3 \cdot OEt_2$ eine Reaktion zu beobachten war. Das Lacton **142** ließ sich zunächst in 30% Ausbeute herstellen, siehe Schema 36.



139 **142**

Schema 36: *Baeyer-Villiger*-Testreaktion.

Nach der erfolgreichen Testreaktion wurde die Naturstoffsynthese weiter bearbeitet. Photoprodukt **139** wurde mit einem Äquivalent NaH und fünf Äquivalenten Methyliodid in THF bei 0 °C in einer Ausbeute von 59-61% zu **143** umgesetzt. Anschließend konnte die *Baeyer-Villiger*-Umlagerung auf 58-77% optimiert werden. Das erhaltene Lacton **144**, in Schema 37 abgebildet, wurde danach mit zwei Äquivalenten DIBAL-H in Toluol bei –78 °C zum Lactol **145** reduziert, gleichzeitig reduktiv deacetyliert und säulenchromatographisch aufgereinigt. Es wurden nur 33% Ausbeute des Lactols **145** erhalten. Nach der folgenden *Wittig*-Reaktion mit 1.2 Äquivalenten des *Wittig*-Ylids, hergestellt aus Diisopropyltriphenylphosphoniumbromid mit *n*-BuLi in THF, konnte das racemische Pinolinon (**51**) nur in Spuren mit Hilfe der GC-MS detektiert werden.

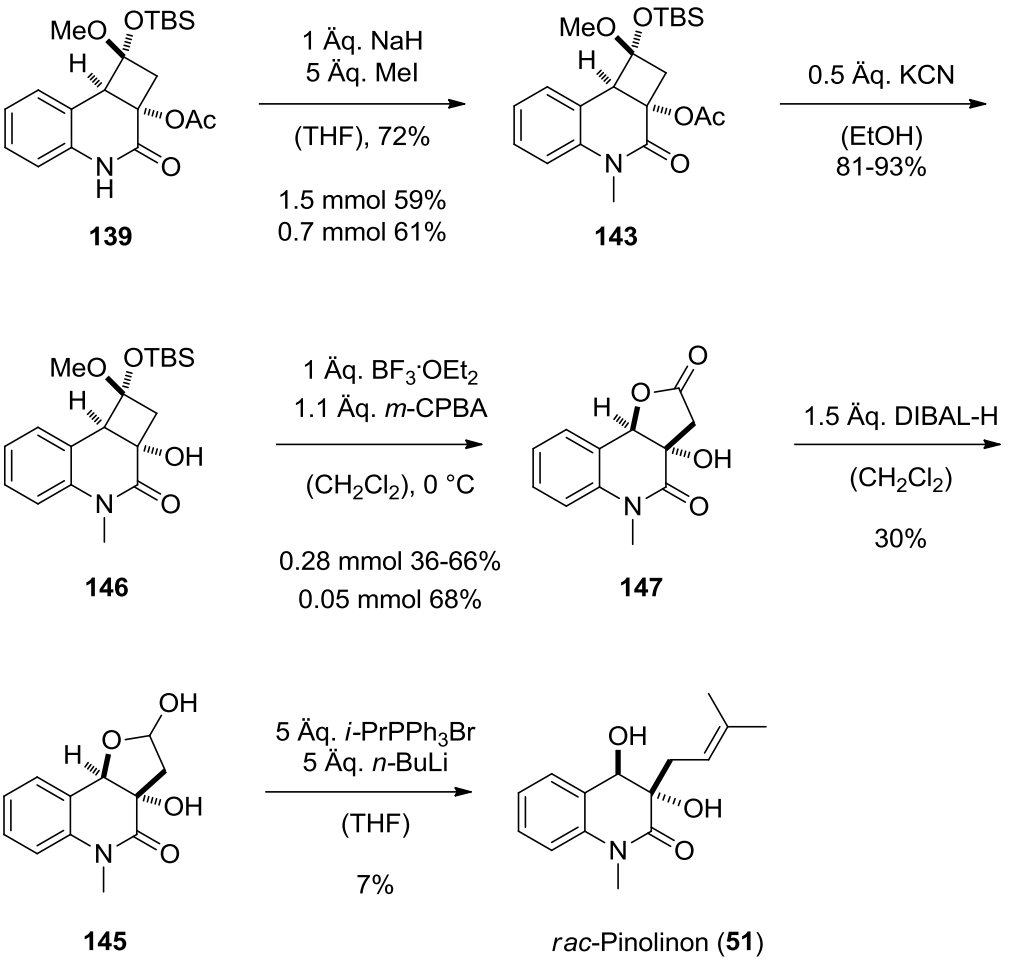


139 **143** **144**

145 *rac*-Pinolinon (**51**)

Schema 37: Synthese des *rac*-Pinolinons über das acetylierte Lacton **144**.

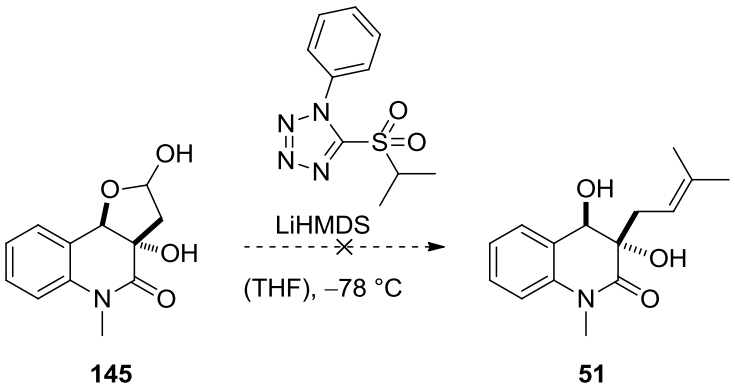
Nach erneutem Optimieren dieser Sequenz zeigte sich wiederum eine geringe Ausbeute in den letzten beiden Stufen. Der Versuch, mit mehr Äquivalenten DIBAL-H eine höhere Ausbeute des Lactols zu erzielen, scheiterte. Deswegen wurde überlegt, die Acetylgruppe schon vorher zu entschützen, sodass man nur noch das Lactol **147** reduzieren musste. Wie in Schema 38 dargestellt, wurde eine nicht-basische Variante gewählt, um die Hydroxygruppe zu entschützen.



Schema 38: Synthese zu *rac*-Pinolinon durch deacetyliertem Lacton **147**.

Das Produkt **146** wurde durch eine Umesterung nach Sieden in Ethanol mit 0.5 Äquivalenten KCN in 81-93% erhalten. Basischere Bedingungen wurden vermieden, da Retro-Aldol-Reaktionen verhindert werden sollten. Darüber hinaus findet man in der Literatur auch Eliminierungsreaktionen zu Cyclobuten-Derivaten. Die *Baeyer-Villiger*-Reaktion erfolgte verglichen mit den Reaktionen zuvor in einer etwas moderateren Ausbeute von 36-68% zu **147**. Die niedrige Ausbeute war auf mehrere Nebenprodukte zurückzuführen, die aber aufgrund ähnlicher Polaritäten nicht voneinander getrennt werden konnten und deswegen nicht eindeutig bestimmt werden konnten. Anschließend wurde wieder eine Reduktion mit

DIBAL-H und eine *Wittig*-Reaktion mit fünf Äquivalenten des *Wittig*-Salzes durchgeführt. Es konnten wieder nur 7% über beide Stufen des racemischen Naturstoffs **51** erhalten werden.



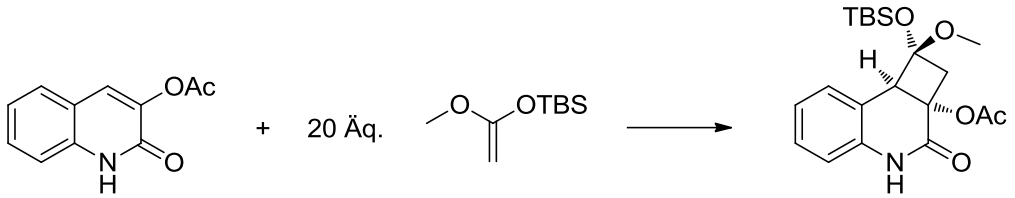
145 **51**

Schema 39: *Julia-Kocienski*-Olefinierung.

Parallel zur *Wittig*-Reaktion wurde die *Julia-Kocienski*-Olefinierung getestet,[98] siehe Schema 39, aber außer einer fluoreszierenden Substanz, die durch Eliminierung von Wasser entstand, konnte jedoch kein Produkt detektiert werden. Die Verbindungen, wie das Lacton **147**, über neutralem Alox säulenchromatograph aufzureinigen, erwies sich als geeignete Methode, ebenfalls Wasser zu eliminieren. Um das Eliminerungsproblem zu lösen, wurde versucht, das β-Hydroxylacton zu schützen. TBSCl, sowie TBSOTf ließen sich mit 2,6-Lutidin nicht umsetzen, TMSCl mit NEt_3 ergab eine Schützung bei RT über Nacht. Nach zwei Stunden konnte man schon vollen Umsatz bei TMSOTf und 2,6-Di-*tert*-butylpyridin in THF beobachten. Nach Aufarbeitung wurden 89% des TMS-geschützten β-Hydroxylactons **148** erhalten. Unter den Bedingungen der *Wittig*-Reaktion wurde der TMS-Ether aber entschützt, sodass er keinen Vorteil brachte.

Zur Bestimmung der Absolutkonfiguration von (–)-Pinolinon wurde eine enantioselektive Variante gewählt. So wurde begonnen, die Enantioselektivität der Photoreaktion mit 2.5 Äquivalenten (+)-Templat zu untersuchen. Im Fokus standen erneut die bisher beliebten unpolaren Lösungsmittel wie Toluol und Trifluortoluol. Toluol hat den Vorteil, dass man sehr tief kühlen kann, um die Enantioselektiviät noch zu verbessern. So wurden in Toluol bei RT 65% des Photoprodukts **139** mit 27% *ee* und einem d.r. = 62:38 erhalten. Bei –74 °C jedoch konnte man bei fast gleichbleibender Ausbeute mit 62% den Enantiomerenüberschuss auf 90% *ee* und d.r. = 69:31 steigern. Trifluortoluol dagegen lieferte bei –20 °C nur 58% und 58% *ee* mit d.r. = 70:30. Da bei der säulenchromatographischen Aufreinigung beobachtet wurde, dass in Essigester/Pentan-Gemischen das Templat und Edukt (**14**) als Gemisch eluierten und in Dichlormethan/Pentan/MeOH-Gemischen das Templat und das Photoprodukt

139 als Gemisch isoliert wurden, sollte überprüft werden, ob nicht doch das Templat und das Edukt in polareren Lösungsmitteln stärkere Wasserstoffbrückenbindungen bilden. So wurden die Photoreaktionen in polaren Lösungsmitteln in Anwesenheit des Templats durchgeführt, siehe Tabelle 12. Interessant war, dass in Acetonitril die Ausbeute mit Templat von **139** auf 92% verbessert werden konnte, bei 0% *ee* und mit d.r. = 66:34. In THF konnten 52% isoliert werden mit ca. 4% *ee* und d.r. = 57:43, in Essigester 72% und 17% *ee* d.r. = 58:42 und schließlich in Methanol 23%, mit ca. 4% *ee* und d.r. = 67:33.



14 **138** **139**

Tabelle 12: [2+2]-Cycloaddition mit 2.5 Äq. (+)-Templat mit 4.9 mM **14** bei 366 nm in 3 h bei unterschiedlichen Temperaturen und Lösungsmitteln.

Eintrag	Lsm.	Temp.	Ausbeute	d.r.	*ee*
1	Toluol	RT	65%	62:38	26%, 27%
2	Toluol	–74 °C	62%	69:31	88%, 89%
3	$PhCF_3$	–20 °C	58%	70:30	56%, 60%
4	CH_3CN	–40 °C	92%	66:34	0%, 0%
5	THF	–70 °C	52%	57:43	2%, 6%
6	EtOAc	–70 °C	72%	58:42	17%, 18%
7	MeOH	–70 °C	23%	67:33	6%, 3%

Eine hohe Enantioselektivität konnte jedoch nur in unpolaren Lösungsmitteln erzielt werden. Für eine katalytische enantioselektive [2+2]-Photocycloaddition wurden zwei Vorversuche durchgeführt. Zunächst wurde die Photoreaktion in Anwesenheit und in Abwesenheit des Triplett-Sensibilisators Xanthon durchgeführt. Mittels HPLC wurden die Konzentrationen der Edukte und Diastereomere nach 0, 1, 2 und 3 Stunden Bestrahlung bei 366 nm in $PhCF_3$ verglichen.

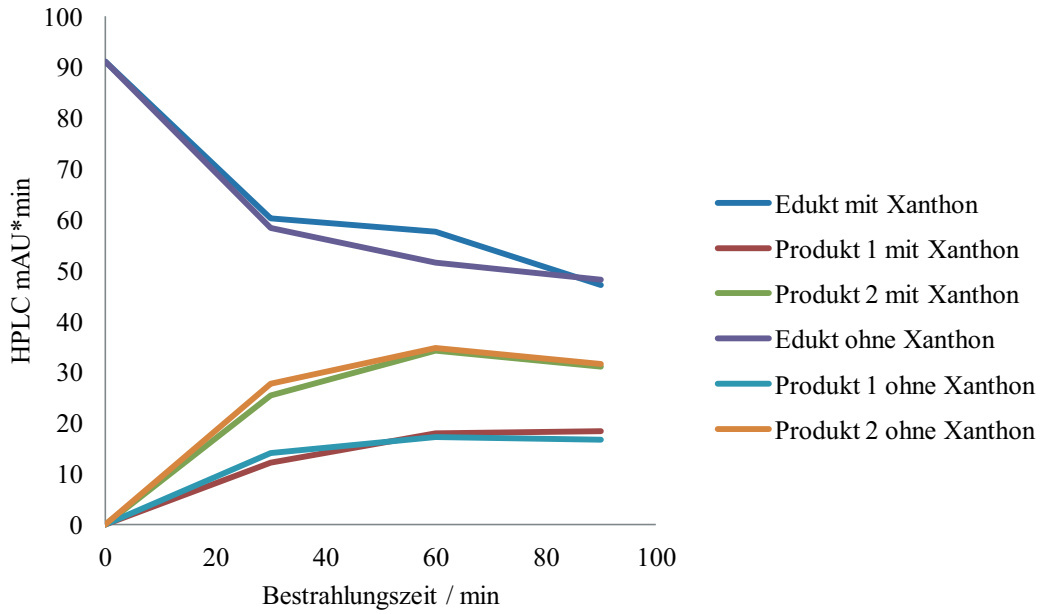


Abbildung 12: Umsatz der Photoreaktion mit Edukt **14** zu *endo*-**139** und *exo*-**139**.

Es stellte sich heraus, dass die Zugabe von 10 mol% an Xanthon keine Auswirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatte. In Abbildung 12 ist auch zu erkennen, dass die Reaktion schon nach zwei Stunden nahezu zum Erliegen kommt. Die Konzentrationen der beiden entstehenden Diastereomere **139** (Produkt 1 und 2) stagnierten. Der so ermittelte ungefähre Umsatz korreliert ebenfalls mit den moderaten Ausbeuten.

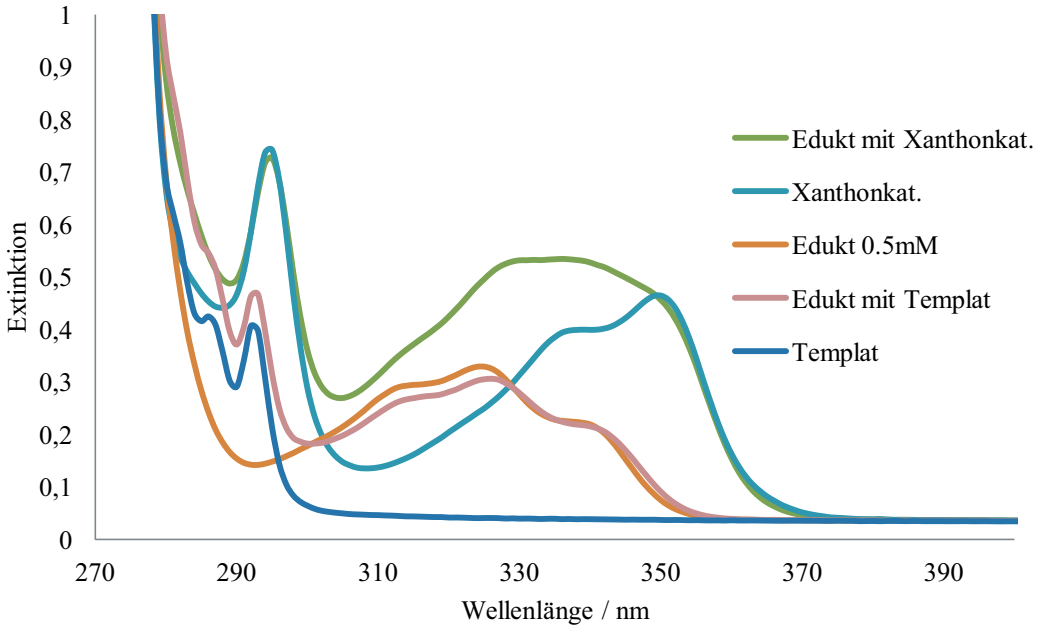


Abbildung 13: Absorption 0.5 mM Edukt **14** mit Xanthonkat. **7** oder Templat **6** in $PhCF_3$.

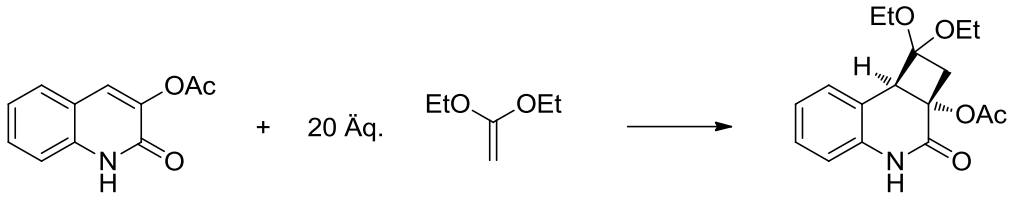
Der zweite Vorversuch war der Vergleich der Absorption. In Abbildung 13 ist die Absorption von 3-Acetoxychinolon (**14**), als Reinsubstanz in Trifluortoluol, und in 1:1-Komplexen mit dem Xanthon-Katalysator **7** (Dank an *M. Maturi*) und dem Templat **6** verglichen. Die Extinktion des 3-Acetoxychinolon (**14**) beginnt bei ca. 355 nm, jedoch absorbiert der Xanthonkatalysator **7** bei 370 nm. Es besteht die Möglichkeit einer geringen Katalysatorwirkung. Für eine perfekt verlaufende Photokatalyse sollte der Katalysator jedoch weitaus langwelliger absorbieren, um eine selektive Anregung des Katalysators durch Bestrahlung zu erreichen.[23] Dafür ist die Absorption des Chinolons **14** wahrscheinlich etwas zu bathochrom verschoben. Außerdem sind in dem abgebildeten Spektrum in Abbildung 13 keine Banden erkennbar, die durch einen Charge-Transfer-Komplex zwischen Substrat und Katalysator gebildet würden. Um einen Exciplex-Mechanismus komplett ausschließen zu können, sind weitere UV-VIS-Messungen mit Subtraktionsspektren erforderlich. Bislang wurden jedoch keine weiteren Untersuchungen zur Photokatalyse durchgeführt, sodass nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, dass eine katalytische Anwendung Erfolg haben könnte.

Zum Skalieren der Reaktion mit stöchiometrischen Mengen Templat wurden größere Reaktionsgefäße mit größerem Durchmesser verwendet, sodass eine längere Bestrahlungszeit notwendig war. Hier wurden 50.0 mg 3-Acetoxychinolon (**14**) (246 µmol, 4.9 mM), 20 Äq. Ketenacetal **138** und 2.5 Äq. (+)-Templat in Toluol bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Nach drei Stunden konnten 56% des Produkts (–)-**139** mit d.r. = 72:28 und 90% *ee*/ 91% *ee* isoliert werden, nach sechs Stunden 68% mit d.r. = 72:28 und 90% *ee*/ 96% *ee* und nach zwölf Stunden sogar 88% bis quantitative Ausbeuten mit d.r. = 69:31 und 88% *ee*/ 94% *ee*. Verglichen mit vielen anderen Methoden, enantioselektive Photoreaktionen durchzuführen, wie z.B. der Kristallisation zu chiralen Reinkristallen, bleibt die Enantioselektivität bei den Templat-Komplexen im Laufe der Reaktion hoch. In einem kontinuierlichen Durchflussreaktor wurde versucht, die Ansatzgröße zu erhöhen. Mit einer Ansatzgröße von 500 mg (2.46 mmol) des 3-Acetoxychinolons (**14**) wurden bei einer Verweildauer von drei Stunden im Bestrahlungsreaktor lediglich 11% Ausbeute von **139** erhalten. Der Grund für die niedrige Ausbeute ist unklar. Es wurde auf die zuvor benutzten Bestrahlungsgefäße zurückgegriffen. So wurde die zwölfstündige Bestrahlung im 246 µmol-Ansatz mehrmals wiederholt und schließlich mit 860 µmol die Methylierung zu (–)-**143** unter den gleichen Bedingungen wie in racemischer Form durchgeführt. Die Ausbeute betrug 67%. Der Enantiomerenüberschuss konnte bei dieser Verbindung nicht bestimmt werden, da mittels HPLC sowie chiraler GC keine Methoden gefunden werden konnten, um das Diastereomerengemisch aufzutrennen. Anschließend folgte die Umesterung in einer Ansatzgröße von

508 µmol. Hier wurden 95% des Deacetylierungsprodukts (–)-**146** mit d.r. = 74:26, 98% *ee* vom Haupt- und 95% *ee* vom Nebendiastereomer erhalten. Die *Baeyer-Villiger*-Umlagerung erfolgte in 61% zu **(–)-147**. Bei (–)-**147** wurde nur noch ein *ee* von 88% gemessen. Die beiden Folgestufen bedürfen noch an Optimierung, um reproduzierbar zum Naturstoffsystem des (–)-Pinolinons zu gelangen.

3.7 Variation der Olefine für die [2+2]-Photocycloaddition

Um die templatinduzierte enantioselektive Photocycloaddition an 3-Acetoxychinolon (**14**) weiter zu untersuchen, wurden die Olefine variiert. Zunächst wird mit einem Nachtrag zu dem bereits gezeigten 1,1-Diethyloxyethen begonnen.



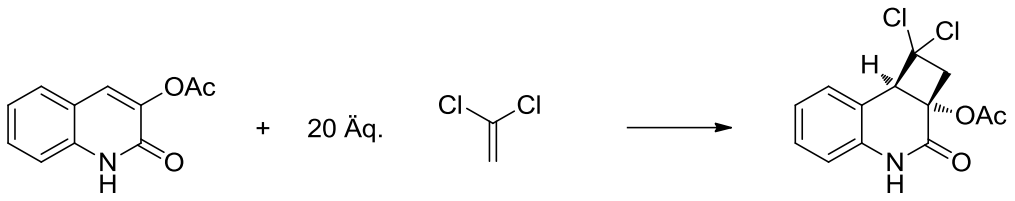
14 **133** **134**

Tabelle 13: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. 1,1-Diethoxyethen mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute	*ee*
1	2 h	CH_3CN	-	83%	-
2	2 h	Toluol	5 Äq. *ε*-Caprolactam	58%	-
3	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	67%	95% *ee*

Wie in Tabelle 13 zu sehen ist, wurde auch mit 1,1-Diethoxyethen ein sehr hoher Enantiomerenüberschuss von 95% an **134** erzielt. Auch die Ausbeute lag in vergleichbarer Größe zu den TBS-Enolethern, wie vorher gezeigt.

1,1-Dichlorethen (**149**) lieferte bei der Photocycloaddition **150** in höheren Ausbeuten, sogar lösungsmittelunabhängig, siehe Tabelle 14 Eintrag 1 verglichen mit Eintrag 2. Bei der enantioselektiven Reaktion erhielt man quantitative Ausbeuten von **150**. Der Enantiomeren-überschuss blieb vergleichsweise gering bei 57%.

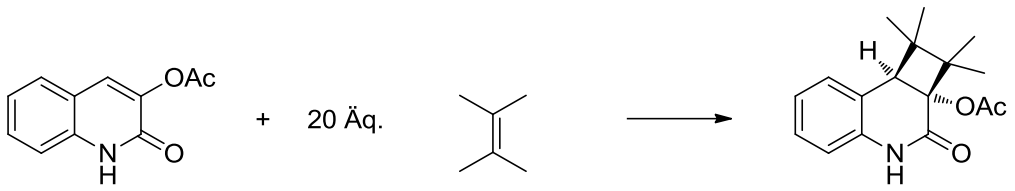


14 **149** **150**

Tabelle 14: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **149** mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute	*ee*
1	4 h	Toluol	5 Äq. ε-Caprolactam	91%	-
2	3 h	CH_3CN	-	91%	-
3	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	Quant.	57%

Auch 2,3-Dimethylbut-2-en (**151**) lieferte wie 1,1-Dichlorethen (**149**) sehr hohe Ausbeuten (alle nahezu quantitativ, sogar lösungsmittelunabhängig) und niedrige Enantiomerenüberschüsse von 51-55% an **152**, vergleiche Tabelle 14 und 15. *Kobayashi*[144] beschrieb in Methanol nach 13 Stunden Bestrahlung durch einen Pyrex-Filter mit einer Hg-Dampf-Lampe eine Ausbeute von 59% bei **152**. Jedoch hat sich oben schon gezeigt, dass Methanol nicht das am besten geeignete Lösungsmittel für diese Reaktion ist.

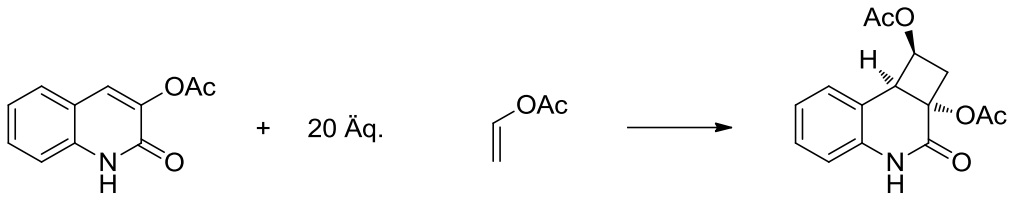


14 **151** **152**

Tabelle 15: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **151** mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute	*ee*
1	4 h	Toluol	5 Äq. ε-Caprolactam	quant.	-
2	3 h	CH_3CN	-	quant.	-
3	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	95%-quant.	51-55%

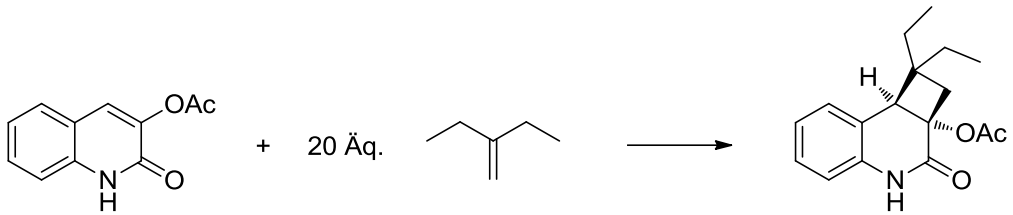
Vinylacetat (**153**) lieferte bei racemischer Durchführung hohe Ausbeuten von 96% des wie zuvor ausschließlich beobachteten *head-to-tail*-Produkts **154**. In einem Diastereomeren-verhältnis von 71:29 wird das *endo*-Produkt bevorzugt gebildet. Wie bei den anderen Sauerstoff-substituierten Olefinen zeigte die enantioselektive Synthese eine hohe Ausbeute mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss von 88%, siehe Tabelle 16.



14 **153** **154**

Tabelle 16: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **153** mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute	d.r.	*ee*
1	3 h	CH_3CN	-	96%.	71:29	-
2	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	74%	75:25	87%, 89%



14 **155** **156**

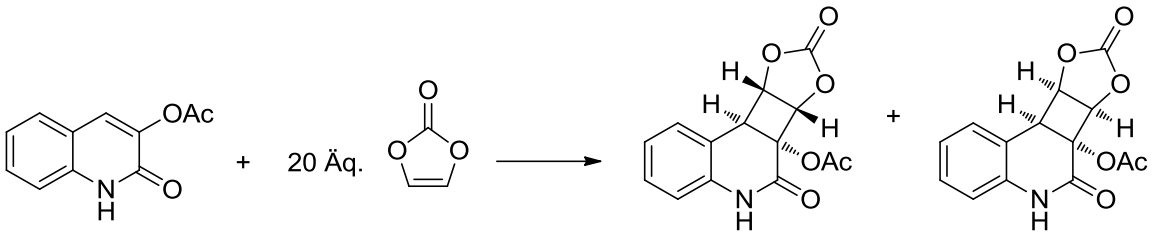
Tabelle 17: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **155** mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	Ausbeute	*ee*
1	3 h	CH_3CN	-	62%	-
2*	3 h	CH_3CN	-	58%	-
3	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	28%	81% *ee*

*(fünffache Ansatzgröße im Vergleich zu Eintrag 1 und 3)

2-Ethylbut-2-en (**155**) lieferte dagegen in nur mäßigen Ausbeuten von 58-62% regioselektiv wieder das *head-to-tail*-Produkt **156**, siehe Tabelle 17. Bei der Reaktion mit Anwesenheit des Templats sank jedoch die Ausbeute zu 28% **156** mit immerhin 81% *ee*.

Interessant war auch die Umsetzung mit Vinylencarbonat (**157**). Hier wurde in Acetonitril in 43% Ausbeute das *exo*-Produkt *exo*-**158** erhalten, in 21% das *endo*-Produkt *endo*-**158**. Bei der enantioselektiven Variante konnte überraschenderweise nur noch in geringen Ausbeuten von 6% das *endo*-Produkt *endo*-**158** erhalten werden. Der Enantiomerenüberschuss lag bei 60%, siehe Tabelle 18.



14 **157** *exo*-**158** *endo*-**158**

Tabelle 18: [2+2]-Cycloaddition mit 20 Äq. **157** mit 49.0 µmol, 4.9 mM **14** bei 366 nm und RT, bzw. –74 °C mit Templat.

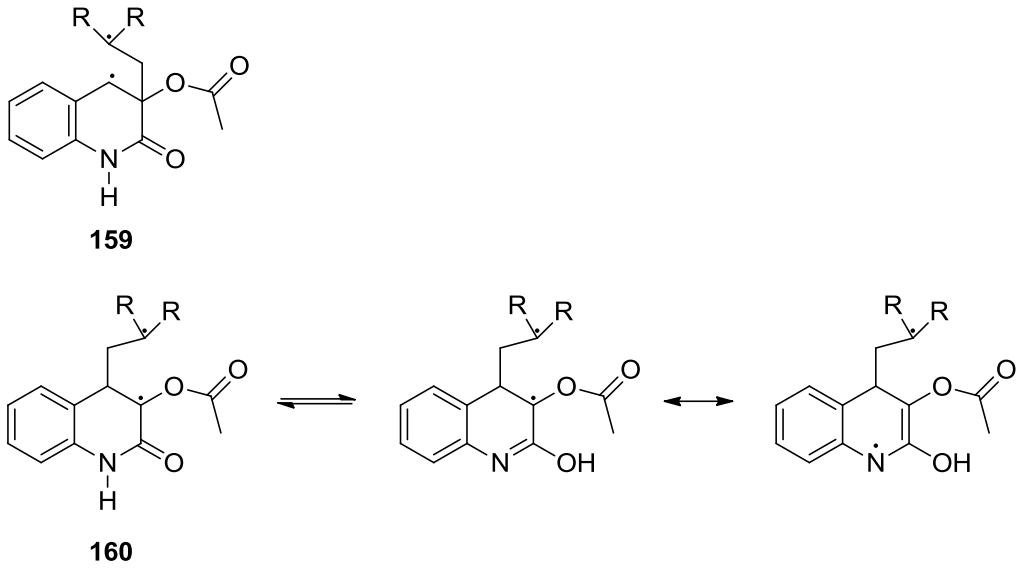
Eintrag	Zeit	Lösungsmittel	Additiv	*exo*	*endo*
1*	3 h	CH_3CN	-	43%	21%
2	3 h	Toluol	2.5 Äq. (+)-Templat	0%	6%, 60% *ee*

*(fünffache Ansatzgröße)

Zur Deutung der unterschiedlichen Ergebnisse können bislang nur Vermutungen gemacht werden. *Schuster*[99] beschreibt eine deutlich längere Lebenszeit von elektronenreicheren 1,4-Biradikalen. So konnte er feststellen, dass Biradikale aus 2,3-Dimethylbut-2-en (**151**) verglichen mit Acrylnitril eine hundertfach längere Lebenszeit aufweisen. Es läge nahe, dass bei einer längeren Lebenszeit der 1,4-Biradikale die Dissoziation des Olefins vom Chinolon im Gleichgewicht mehr Bedeutung gewinnt. Durch die Bildung des 1,4-Biradikals entsteht ein sp^3-Kohlenstoff. Das Intermediat ist demnach sterisch anspruchsvoller als das Chinolon. Kommt es nun zu einer Dissoziation, wäre die Rückseite weniger abgeschirmt. So ließen sich geringere Enantiomerenüberschüsse erklären. Warum aber gerade die Sauerstoff-substituierten Olefine hohe Enantiomerenüberschüsse aufweisen, lässt sich so nicht erklären, wobei hier die Substituenten weitaus größer sind und hier vielleicht noch ein sterischer Faktor der Olefine mitwirkt, dass die Enantiomerenüberschüsse hoch bleiben. Außerdem berichtet

Schuster, dass die Triplett-Lebenszeit der Enone mit zunehmender Konzentration der Olefine sinkt. Interessant zu wissen wäre nun, wie hoch die Triplettenergien der jeweiligen Olefine sind, um hier weitere Deutungen der Ergebnisse machen zu können.

Wie bei der Lewis-säure-katalysierten Photocycloaddition an Chinolonen in der Einleitung beschrieben, bei der eine *endo*-Selektivität herausgefunden wurde, konnte man im Versuch mit Vinylencarbonat in der Reaktionsführung ohne Templat beide Diastereomere beobachten, dagegen in Anwesenheit des Templats ebenfalls ausschließlich das *endo*-Produkt *endo*-**158**. Bei Vinylacetat hingegen wurde immer das *endo*-Produkt **154** bevorzugt gebildet.

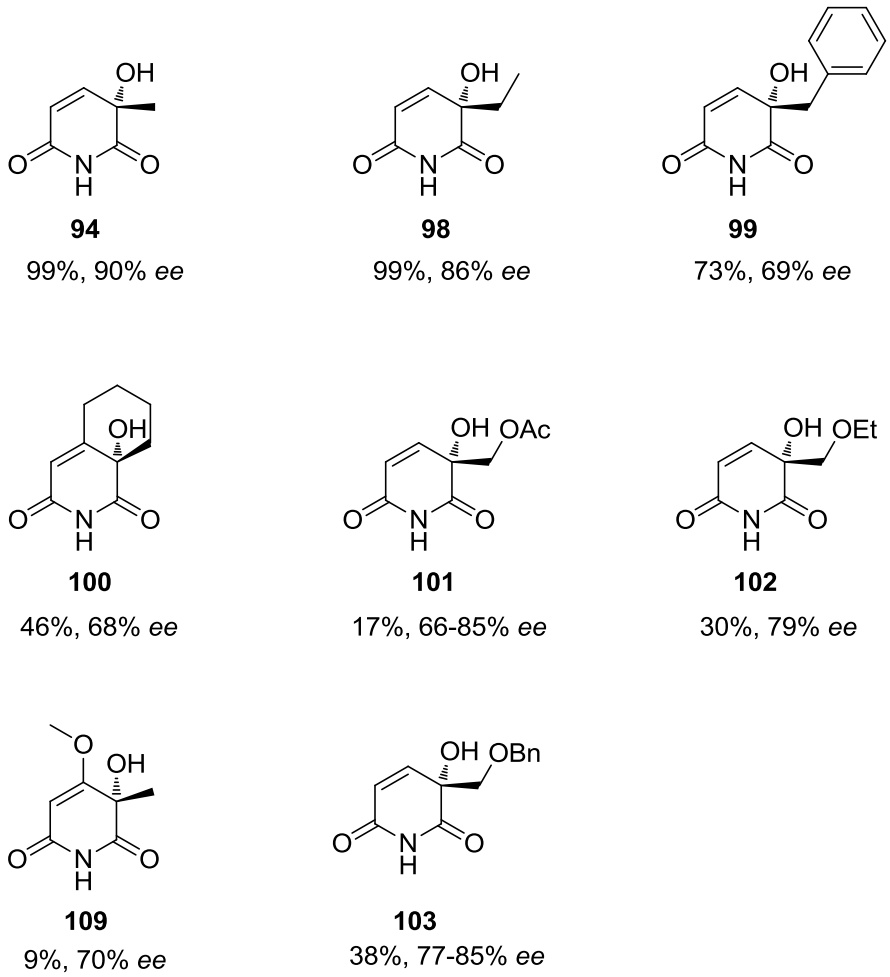


Schema 40: Intermediate der Photoreaktion.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass wie bereits von *Kobayashi* beschrieben, nur *head-to-tail*-Produkte beobachtet wurden. Eine mögliche Erklärung wäre, dass ein benzylisches Radikal **159** eine geringere Stabilisierung aufweist, als ein allylisches, in Schema 40 dargestellt.[100] Bei der Mesomerie-Stabilisierung zum *N*-Radikal würde die Aromatizität aufgehoben werden. Dagegen ist das hetero-allylische Radikal **160** mit elektronenreichen Substituenten stabilisiert und konkurriert mit der Dissoziation.

4. Zusammenfassung

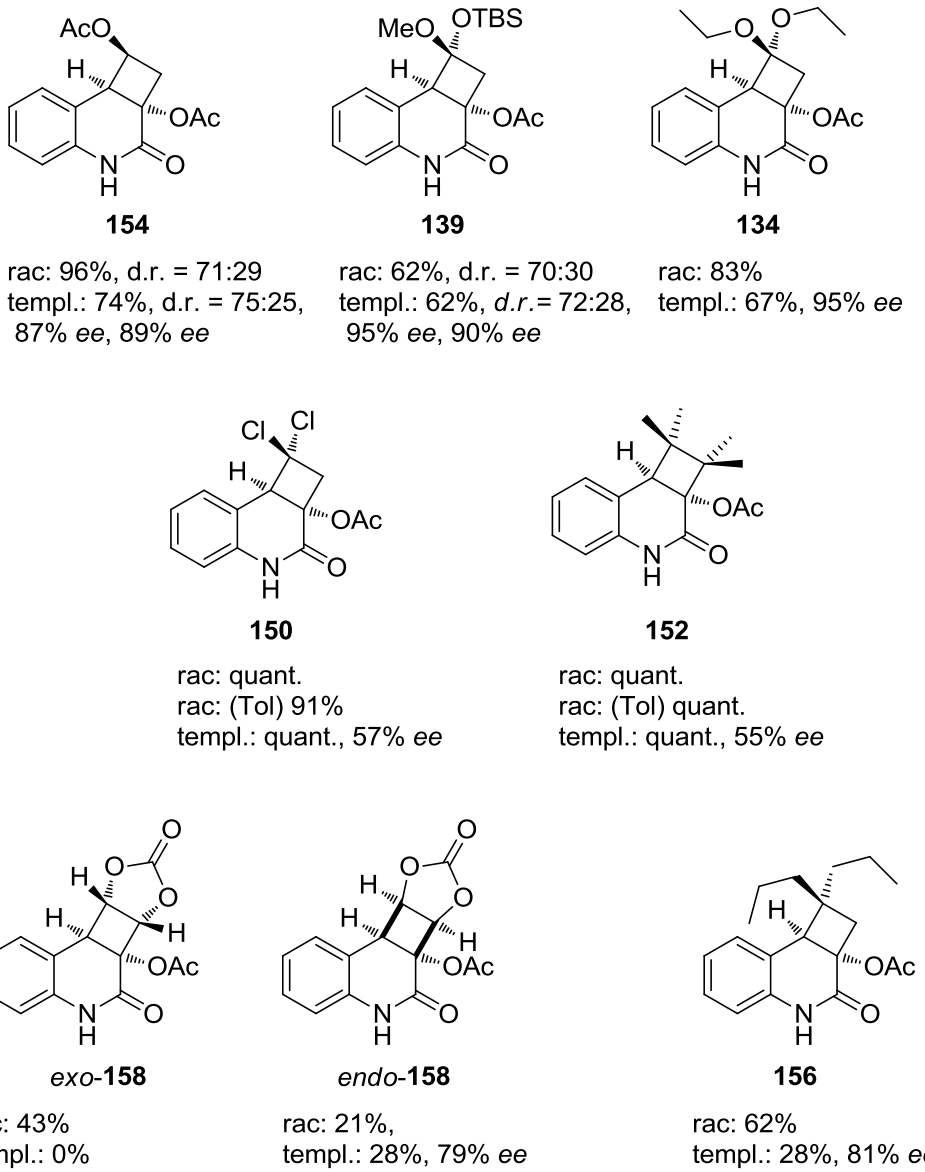
Die [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff an 3-substituierten Pyridonen konnte mit 2.5 Äquivalenten (–)-Templat enantioselektiv durchgeführt werden. Anschließend wurden die Bedingungen für die säurekatalysierte heterolytische Endoperoxid-Öffnung in Gegenwart des Templates optimiert, sodass die Ausbeuten des Methyl- und Ethylpyridons über 90% lagen. Abbildung 14 zeigt eine Übersicht der erfolgreich umgesetzten Produkte. Trotz sinkender Ausbeuten bei sauerstofffunktionalisierten Resten wurde ein hoher Enantiomerenüberschuss um ca. 70% *ee* erzielt. Exzellente Ergebnisse lieferten die methyl- und ethylsubstituierten Pyridone. Anhand der Bestimmung der Absolutkonfiguration durch Kristallstrukturanalyse und aufgrund von *N*-Methylierungsexperimenten konnte bewiesen werden, dass der Singulettsauerstoff selektiv von der Vorderseite angreift und das Templat somit die Rückseite effektiv abschirmt.



Schema 14: Substratbreite der [4+2]-Cycloaddition mit Singulettsauerstoff nach säurekatalysierter Endoperoxidöffnung.

Katalytische Varianten der Reaktion zeigten bislang keinen Erfolg. Durch weitere Optimierungen unter Verwendung anderer Sensibilisatoren und Lösungsmitteln besteht noch die Möglichkeit, eine katalytische enantioselektive Reaktion zu realisieren.

Ebenfalls zeigten sich hohe Enantioselektivitäten bei den intermolekularen [2+2]-Photocycloadditionen. Regioselektiv wurde stets das *head-to-tail*-Produkt erhalten. Die höchsten Enantiomerenüberschüsse konnten bei sauerstoffsubstituierten Olefinen erreicht werden. Dagegen sank der Enantiomerenüberschuss bei der Umsetzung von 2,3-Dimethyl-buten oder Vinylchlorid, die mit quantitativen Ausbeuten die schnellsten Reaktionen aufweisen, siehe Abbildung 15.



Schema 15: [2+2]-Photocycloadditionen [Bedingungen: 4.9 mM, 3 h, 366 nm; racemisch: (CH_3CN), RT/ Templat-induziert: (Tol), –74 °C].

Aus dem [2+2]-Photocycloadditionsprodukt **139** wurde die erste Naturstoffsynthese von *rac*-Pinolinon durchgeführt. Nach weiterer Optimierungsarbeit der *Wittig*-Reaktion durch den Schlüsselschritt der Photoreaktion könnte eindeutig die Absolutkonfiguration bestimmt werden. Dazu muss jedoch die *Wittig*-Reaktion in der letzten Stufe soweit optimiert werden, dass sie reproduzierbare Ausbeuten liefert. Bei einer erfolgreichen Synthese von Pinolinon, könnte man sogar eine enantioselektive Synthese von 88% *ee* erhalten. Dies würde die Enantioselektivität der bisher durchgeführten Meloscin-Synthese, in der ein Schlüsselschritt durch eine Templat-induzierte enantioselektive Photoreaktion in 79% *ee* erreicht wird, übertreffen.[101]

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methoden

5.1.1 Lösungsmittel, Reagenzien und Arbeitsweisen

Reaktionen mit luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reagenzien wurden unter Argon mit trockenen Lösungsmitteln in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

Tetrahydrofuran, Dichlormethan und Diethylether wurden aus einer MB-SPS 800 Apparatur der Firma *MBraun* entnommen, die mit Argon als Inertgas betrieben wurde. Zur Entfernung des Restwassergehalts wurden die Lösungsmittel vor Entnahme durch folgende Reinigungssäulen geleitet:

Dichlormethan:	2 × MB-KOL-M Typ 2 (Molekularsieb 3 Å)
Diethylether:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)
Tetrahydrofuran:	2 × MB-KOL-A (Aluminiumoxid)

Die folgenden trockenen Lösungsmittel wurden von den Firmen *Fluka, Acros* oder *Sigma-Aldrich* bezogen und in der angegebenen Spezifikation ohne weitere Trocknung eingesetzt: Acetonitril puriss. (maximal 0.01% Wasser), *N,N*-Dimethylformamid puriss. (maximal 0.01% Wasser), Methanol puriss. (maximal 0.01% Wasser), Pyridin puriss. (maximal 0.01% Wasser), Toluol (maximal 0.01% Wasser), Benzol puriss (maximal 0.01% Wasser), α, α, α - Trifluortoluol p.A. (maximal 0.1% Wasser).

Alle weiteren hier aufgeführten Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach Standardverfahren getrocknet und unter Argon-Atmosphäre aufbewahrt:

Di-*iso*-propylamin (*i*-Pr_2NH): Trocknung durch Erhitzen unter Rückfluss über CaH_2 und anschließende Destillation.

Triethylamin (NEt_3): Trocknung durch Erhitzen unter Rückfluss über CaH_2 und anschließende Destillation.

Lösungsmittel für die Flash- und Dünnschichtchromatographie, sowie für den Einsatz in feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen [Dichlormethan (CH_2Cl_2), Diethylether (Et_2O), Essigsäureethylester (EtOAc), Hexan (Hex), Methanol (MeOH), *n*-Pentan (Pentan), Petrolether (PeE)] wurden nach einfacher Destillation verwendet.

Säulenchromatographische Trennungen wurden unter mittlerem Druck mit Kieselgel der Firma *Merck* (230 - 400 mesh ASTM, Kieselgel 60, Korngröße: 40 - 63 µm) durchgeführt. Das jeweils verwendete Eluentenverhältnis ist in den Versuchsbeschreibungen angegeben.

Prozentangaben beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf Massenprozent. Bei gesättigten Lösungen oder Lösungen deren Gehalt in Prozent angegeben ist, handelt es sich, wenn nicht anders erwähnt, um wässrige Lösungen.

Als Kühlmedien dienten Eiswasser, Eiswasser/Kochsalz-Mischungen (bis ca. −10 °C) und Aceton/Trockeneismischungen (−78 °C).

Die photochemischen Reaktionen wurden entweder in einem Photoreaktor RPR-100 der *Firma Rayonet* (Lampen RPR-3500 Å (λ_{max} = 366 nm)) in Duranglasröhrchen (Durchmesser ca. 1 cm) oder in einem baugleichen Nachbau mit den Lampen RPR-2537 Å (λ = 254 nm) oder RPR-3000 Å (λ = 300 nm) im Quarzglasröhrchen (Durchmesser ca. 1 cm) durchgeführt. Der Reaktionsreaktor wurde mit einem internen Ventilator gekühlt, sodass die Temperatur im Reaktor während der Bestrahlung bei Raumtemperatur bis höchstens 35 °C lag. Mit einem Umlaufkryostaten Typ CC 80 der Firma *Huber* (Offenburg) wurde ein Quarzglaskühlfinger gekühlt, indem die Reaktionsrohre hineingetaucht wurden.

Als Heizbäder wurden Paraffinölbäder verwendet, deren Temperaturen mittels Kontaktthermometer überwacht wurden.

Messungen von pH-Werten erfolgten mit Universalindikatorpapier (pH 1-14) der *Firma Merck*.

5.1.2 Analytische Methoden

Dünnschichtchromatographie

Qualitative Dünnschichtchromatographie (DC) wurde mit Fertigplatten der *Firma Merck* mit Fluoreszenzindikator (Glas, 0.25 mm Kieselgel 60, F_{254}) durchgeführt. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzdetektion im UV-Licht der Wellenlänge λ = 254 nm [UV] oder durch Eintauchen der DC-Platten in die angegebene Färbelösung und anschließende Wärmebehandlung mit einem Heißluftgebläse (ca. 650 °C).

-Cerammoniummolybdat-Lösung [CAM]: 0.8 g Cer(IV)sulfat × 4 H_2O, 25 g Ammonium-heptamolybdat und 20 mL konz. H_2SO_4 in 180 mL Wasser

-Vanillin-Lösung [Vanillin]: 6 g Vanillin, 250 mL Ethanol, 2.5 mL konz. H_2SO_4

-Kaliumpermanganat-Lösung [$KMnO_4$]: 1 g $KMnO_4$, 20 g K_2CO_3, 10 mL 1 N NaOH, 150 mL Wasser

-Dinitrophenylhydrazin-Lösung: 600 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin, 2 mL konz. H_2SO_4, 5 mL Wasser, 2 mL konz. H_2SO_4, 5 mL Wasser, 200 mL EtOH

Schmelzpunkte (Smp.)

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktmessgerät Büchi 510 gemessen und sind nicht korrigiert.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Als chirale stationäre Phase wurde folgende Säule verwendet: Daicel Chiralcel OJ-H (250 × 4.6 mm). Als mobile Phase diente Hexan/*iso*-Propanol 9:1. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 mL/min. Es wurden folgende technische Komponenten verwendet: Pumpe P580 A, Säulenofen STH 585, Probengeber ASI-100 und Diodenfelddetektor UVD 340 U der Firma *Dionex*.

Drehwerte

Die optischen Drehwerte wurden mit einem Polarimeter 241 MC der Firma *Perkin-Elmer* bei λ = 589 nm (Na_D-Linie) bei 20 °C gemessen. Die Länge (l) der Küvette, in [dm] angegeben, betrug 1 dm. Lösungsmittel und Konzentration c in [g/100mL] sind jeweils angegeben. Der spezifische Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ wurde nach der *Drude*-Gleichung aus dem gemessenen optischen Drehwert α bestimmt, die Angabe erfolgt in [10^{-1} grad cm^2 g^{-1}]:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

UV-VIS-Spektroskopie

Die UV-VIS-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer* Lambda 35 UV-VIS Spektrometer in Quarzglas-Küvetten aufgenommen.

Infrarotspektroskopie (IR)

IR-Spektren wurden mit einem JASCO IR-4100 Spektrometer direkt in Substanz im Totalreflexionsverfahren (ATR) gemessen. Die Intensitäten der Signale sind mit folgenden Abkürzungen angegeben: w (schwach), m (mittel), s (stark), vs (sehr stark), br (breit).

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messung von NMR-Spektren erfolgte an den Geräten AV-250 (250 MHz), AV-360 (360 MHz) und AV-500 (500 MHz) der Firma *Bruker* bei Raumtemperatur. Die chemischen Verschiebungen δ sind in [ppm] angegeben und auf die Restprotonensignale des verwendeten Lösungsmittels kalibriert:

$CDCl_3$: δ (^{1}H) = 7.26 ppm, δ (^{13}C) = 77.16 ppm;
DMSO-d6: δ (^{1}H) = 2.50 ppm, δ (^{13}C) = 39.52 ppm;

Für die Signalmultiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: br. s (breites Signal), d (Dublett), m (Multiplett), q (Quartett), s (Singulett), quint (Quintett), sept (Septett), t (Triplett), *virt.* (virtuell). Eine Multiplizität wird hierbei als „virtuell“ bezeichnet, wenn sie aus Kopplungen zu zwei oder mehr magnetisch nicht äquivalenten Kernen hervorgeht, wobei die jeweiligen Kopplungskonstanten nicht einzeln bestimmbar sind, da das Aufspaltungsmuster des jeweiligen Kopplungspartners nicht ausreichend aufgelöst ist. Die angegebene Multiplizität der protonenentkoppelten ^{13}C-NMR-Signale wurde mittels 135-DEPT-Spektren bestimmt. Die Signalzuordnung erfolgte mittels HMQC- (oder HSQC-), COSY- und HMBC-2D-NMR-Experimenten.

Die Angabe des Verhältnisses von Produktgemischen (Diasteremerenverhältnis d.r., Regioisomerenverhältnis *r.r.*) bezieht sich jeweils auf die Integrale eindeutig identifizierbarer Signale im ^{1}H-NMR des Gemischs.

Massenspektrometrie

Massenspektrometrische Analysen (MS) und hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS) wurden mit Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) oder mit Elektrospray-Ionisation (ESI) durchgeführt. Für EI-Messungen wurde entweder ein MAT 8200 Gerät der Firma *Finnigan* oder ein massenselektiver Detektor MSD 5973 der Firma *Agilent Technologies* verwendet. Für ESI-Messungen kam entweder ein LCQ classic Gerät der Firma *Finnigan* oder ein LTQ Orbitrap XL Gerät der Firma *Thermo Scientific* zur Verwendung. Im Gegensatz zur EI-MS

sind die relativen Signalintensitäten bei der ESI-MS stark von der Konzentration der Probenlösung abhängig. Da diese im Einzelfall nicht exakt bestimmt wurden, wurde auf eine Angabe der Signalintensitäten bei ESI-MS Spektren verzichtet.

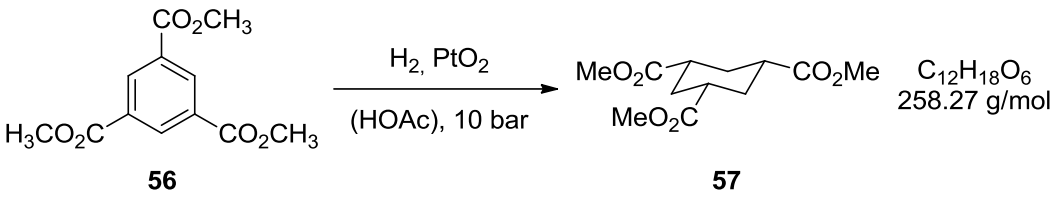
Die massenspektrometrischen Daten mittels GC-MS stammen von einem Agilent 6890 mit einer HP-5 Säule (Dimethylpolysiloxan, 30 m × 250 µm × 0.25 µm Filmdicke, Helium als Trägergas). Die Massendetektion erfolgt über einen Agilent 5973 Network Mass Selective Detector (EI, 70 eV). Es wurden folgende Temperaturprogramme verwendet: STD [60 °C (3 min), 60 °C → 300 °C (Aufheizrate 15 K/min = 12.7 min), 250 °C (5 min)], STDHT [60 °C (3 min), 60 °C → 300 °C (Aufheizrate 15 K/min = 16 min), 300 °C (5 min)].

Röntgenkristallstrukturen

Die Messungen der Röntgenkristallstrukturen erfolgten an einem Kappa Appex II Diffraktometer der Firma *Bruker*.

5.2 Templat-Synthese

(1*S*,3*S*,5*S*)-1,3,5-Cyclohexantricarbonsäuretrimethylester (57)[102,103]



56 **57**

10.1 g (40.0 mmol, 1.0 Äq.) 1,3,5-Benzoltricarbonsäuremethylester (**56**), zuvor durch Veresterung hergestellt aus der Trimesinsäure, werden in 100 mL Eisessig gelöst und 4.00 g (80% w/w Pt, PtO_2, 16.4 mmol (Pt), 41 mol% (Pt)) *Adams*-Katalysator durch Rühren suspendiert. Nach zehn Stunden Hydrierung bei 10 bar wird der Katalysator durch eine Fritte abfiltriert, mit wenig EtOAc gewaschen und für weitere Hydrierungen wiederverwertet. Das Filtrat wird mit gesättigter Na_2CO_3-Lsg. (100 mL) versetzt und durch Zugabe von festem Na_2CO_3 neutralisiert. Die Lösung wird mit CH_2Cl_2 (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **57** wird als farbloser Feststoff (9.55 g, 37.0 mmol, 92%) erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

DC: R_f= 0.47 (CH_2Cl_2) [$KMnO_4$].

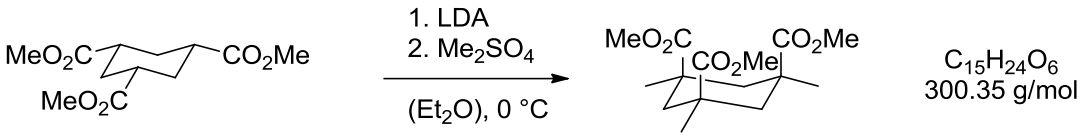
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.25-1.61 (m, 3 H, C*H*H), 2.25-2.46 (m, 6 H, CH*H*, C*H*CO), 3.69 (s, 9 H, CO_2CH_3).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.3 (d, CH), 41.6 (t, CH_2), 51.7 (q, CH_3), 174.3 (s, CO).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 12.78 min [STD]): *m/z* (%) = 258 (1) [M^+], 227 (54), 198 (18), 167 (37), 138 (65), 79 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[102,103]

(1*S*,3*S*,5*S*)-1,3,5-Trimethyl-1,3,5-cyclohexantricarbonsäuretrimethylester (58)[103,104]



57 **58**

66.6 mL (47.6 g, 0.47 mol, 4.3 Äq.) Di-*iso*-propylamin werden in trockenem Diethylether (800 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hierzu werden unter Rühren tropfenweise 181 mL (2.5 M in Hexan, 0.45 mol, 4.1 Äq.) *n*-BuLi zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren bei 0 °C werden 28.5 g (0.11 mol, 1.0 Äq.) *cis*,*cis*-1,3,5-Cyclohexantricarbonsäuretrimethylester (**57**), gelöst in trockenem Diethylether (200 mL), langsam zugetropft. Die Lösung färbt sich gelb-bräunlich. Nach weiteren zwei Stunden Rühren bei 0 °C werden 64.2 mL (85.4 g, 0.66 mol, 6.0 Äq.) Dimethylsulfat innerhalb von zwei Stunden zugetropft und das Reaktionsgemisch für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Bei der Dimethylsulfat-Zugabe sollte ggf. Diethylether hinzufügt werden, sobald die Lösung zu viskos wird. Die Reaktion wird nach der Zugabe apricot-orange. Danach werden 500 mL einer gesättigten NH_4Cl-Lsg. (188 g in 500 mL) und 50 mL Triethylamin hinzugegeben und erneut für mindestens einen Tag gerührt. Nun wird der Feststoff über einen Büchnertrichter abfiltriert und falls möglich in Wasser gelöst. Falls sich der Filterrückstand nicht löst, wird er mehrfach mit Diethylether ausgekocht. Die wässrige Phasen werden von den organischen getrennt und vereinigt, viermal mit Diethylether (4 × 500 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das gelbe Öl wird über Nacht ans Hochvakuum angeschlossen. Schon nach wenigen Stunden fängt das Produkt an, auszukristallisieren. Die entstandenen Kristalle werden in einen Büchnertrichter überführt und einige Zeit getrocknet. Das verbleibende Öl wird im Kühlschrank aufbewahrt, wo sich nach Wochen bis Jahren ebenfalls neue Kristalle des Produkts bilden. Es wurden zwei Versuche durchgeführt, die durchschnittliche Ausbeute nach 1-2 Tagen beträgt 7.95 g (26.5 mmol, 24%) **58** in Form farbloser Kristalle.

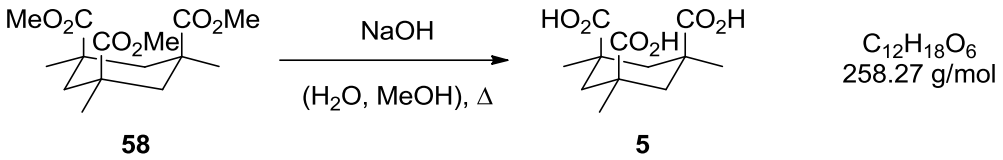
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.96 (d, ^2J = 14.8 Hz, 3 H, C*H*H), 1.21 (s, 9 H, CCH_3), 2.73 (d, ^2J = 14.8 Hz, 3 H, CH*H*), 3.66 (s, 9 H, OCH_3).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 31.3 (q, CH_3), 41.4 (t, CH_2), 43.7 (s, C_q), 51.6 (q, OCH_3), 176.8 (s, CO).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 12.48 min [STD]): *m/z* (%) = 300 (1) [M^+], 285 (1), 269 (9), 181 (82), 121 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,104]

(1*S*,3*S*,5*S*)-1,3,5-Trimethyl-1,3,5-cyclohexantricarbonsäure (5)[103,104]



58 **5**

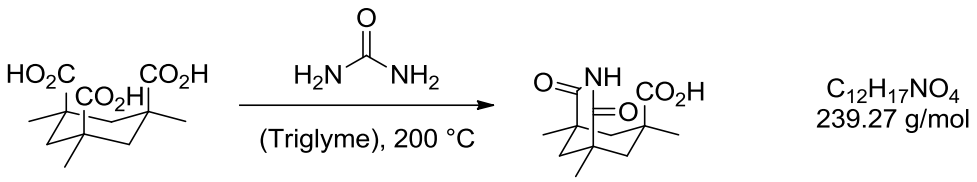
16.2 g (53.9 mmol) des Triesters **58** werden in 200 mL 2 N NaOH und 200 mL Methanol für 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und mit konz. bis 2 N Salzsäure den pH-Wert auf 1 eingestellt. Der dabei ausfallende weiße Feststoff wird filtriert und im Exsikkator über Nacht getrocknet. Es werden 13.4 g (52.0 mmol, 97%) **5** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.10-1.25 (m, 12 H, CH_3, C*H*H), 2.53 (d, ^{2}J = 6.7 Hz, 3 H, CH*H*), 11.97 (s, 3 H, CO_2H).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 29.6 (q, CH_3), 39.6 (t, CH_2), 40.4 (s, C_q), 178.7 (s, CO).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,104]

(1*R*,5*S*,7*S*)-1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure (59)[103,105]



5 **59**

13.4 g (52.0 mmol, 1.0 Äq.) der Trisäure **5** werden mit 4.68 g (78.1 mmol, 1.5 Äq.) Harnstoff in Triethylenglycoldimethylether suspendiert und 2.5 Stunden auf 200 °C erhitzt. Nach Abkühlen werden 150 mL Hexan zugegeben und die Mischung über Nacht im Kühlschrank

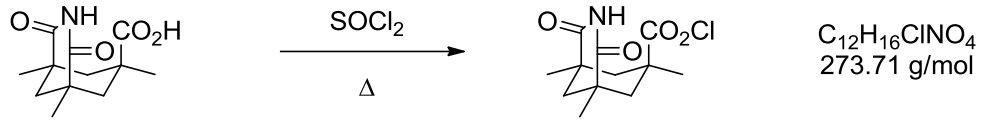
aufbewahrt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Anschließend wird eine Stunde in 200 mL 3 N Salzsäure gerührt und über Nacht im Kühlschrank ausgefällt. Der Feststoff wird erneut filtriert, mit kaltem Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt **59** wird als farbloser Feststoff (11.5 g, 47.9 mmol, 92%) erhalten.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.08 (s, 6 H, CH_3), 1.10 (s, 3 H, CH_3), 1.18 (d, ^2J = 13.0 Hz, 2 H, C*H*H), 1.38 (d, ^2J = 13.0 Hz, 1 H, C*H*H), 1.88 (d, ^2J = 13.0 Hz, 1 H, CH*H*), 2.36 (d, ^2J = 13.0 Hz, 2 H, CH*H*), 10.34 (s, 1 H, NH), 12.18 (s, 1 H, CO_2H).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 24.3 (q, CH_3), 30.6 (q, CH_3), 39.1 (s, 2 C, C_q), 40.9 (s, C_q), 42.7 (t, 2 C, CH_2), 43.1 (t, CH_2), 176.5 (s, CONHCO), 176.6 (s, COOH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,105]

(1*R*,5*S*,7*S*)-1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäurechlorid (60)[103,105]



59 **60**

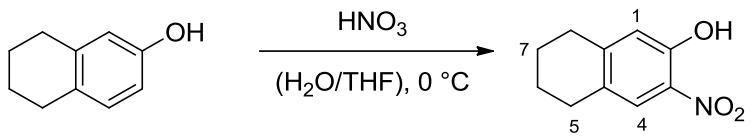
11.2 g (46.8 mmol) der Imidsäure **59** werden in 160 mL (257 g, 2.16 mol) Thionylchlorid für 3.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Thionylchlorid am Rotationsverdampfer bis auf 15 mL entfernt. Nach Abkühlen werden 100 mL Hexan hinzugefügt und die Lösung eine Stunde auf –30 °C gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Hexan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 11.0 g (42.7 mmol, 91%) **60** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.08 (s, 6 H, CH_3), 1.11 (s, 3 H, CH_3), 1.18 (d, ^2J = 13.7 Hz, 2 H, C*H*H), 1.38 (d, ^2J = 12.9 Hz, 1 H, C*H*H), 1.87 (d, ^2J = 12.9 Hz, 1 H, CH*H*), 2.36 (d, ^2J = 13.7 Hz, 2 H-, CH*H*), 10.32 (s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 24.4 (q, 2 C, CH_3), 30.6 (q, CH_3), 39.2 (s, 2 C, C_q), 41.0 (s, C_q), 42.8 (t, 2 C, CH_2), 43.2 (t, CH_2), 176.5 (s, COCl), 176.7 (s, 2 C, CONHCO).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,105]

3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol (62)[106]



61 **62**

$C_{10}H_{11}NO_3$
193.20 g/mol

20.0 g (135 mmol) 5,6,7,8-Tetrahydro-2-naphthol (**61**) werden mit 200 mL Wasser versetzt und so lange THF hinzugegeben, bis sich eine Lösung bildet (160 mL). Unter Rühren werden bei 0-10 °C langsam 28 mL rauchende Salpetersäure hinzugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird 2.5 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt bis sich alles umgesetzt hat. Schließlich wird die Mischung auf konz. NaCl-Lsg. gegossen und mit CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung erhält man das Produkt **62** (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:9) als erste Fraktion als gelber Feststoff (6.89 g, 35.6 mmol, 26%).

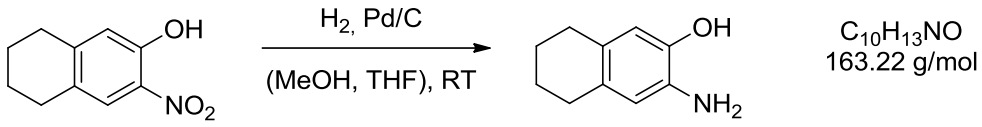
DC: R_f = 0.89 (EtOAc/Pentan = 3:1) [UV].

^{1}H-NMR (360 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.69 (s, 4 H, H-6, H-7), 2.66-2.70 (m, 4 H, H-5, H-8), 6.80 (s, 1 H, H-1), 7.61 (s, 1 H, H-4), 10.42 (s, 1 H, OH).

^{13}C-NMR (91 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 21.9 (t, C-6/7), 22.2 (t, C-7/6), 27.4 (t, C-8), 28.8 (t, C-5), 118.4 (d, C-1), 124.6 (d, C-4), 128.2 (s, C-8a), 133.8 (s, C-2), 146.0 (s, C-4a), 150.0 (s, C-3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[106]

3-Amino-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol, 63[103,107]



62 63

12.0 g (62.0 mmol) Aminonaphthol **62** werden in 100 mL THF gelöst, mit 100 mL MeOH und 3.00 g (10% w/w Pd, 2.82 mmol, 4.5 mol%) Palladium auf Kohle versetzt und bei Raumtemperatur unter Wasserstoffatmosphäre 24 Stunden gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 11.0 g (42.7 mmol, 69%) **63** eines hellbraunen Feststoffs erhalten.

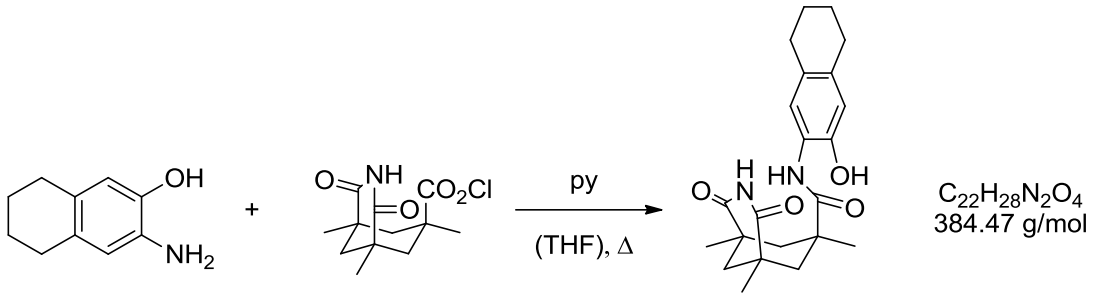
DC: R_f= 0.66 (EtOAc/Pentan 3:1) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 2.50 (s, 4 H, CH_2), 3.37 (s, 4 H, CH_2), (s, 2 H, NH_2), 7.12 (s, 1 H, H-Ar), 7.18 (s, 1 H, H-Ar), 9.49 (s, 1 H, OH).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 23.2 (t, CH_2), 23.2 (t, CH_2), 28.1 (t, CH_2), 28.2 (t, CH_2), 114.4 (s, C_q), 114.6 (d, C-Ar), 123.9 (s, C_q), 126.5 (d, C-Ar), 133.9 (s, C_q), 142.1 (s, C_q).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,107]

1,5,7-Trimethyl-2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-7-carbonsäure-(3'-hydroxy-5',6',7',8'-tetrahydronaphthalin-2'-yl)amid (64)[103,108]



63 60 64

11.6 g (45.0 mmol, 1.0 Äq.) des Säurechlorids **60** werden in 250 mL trockenem THF gelöst und 9.76 g (59.8 mmol, 1.3 Äq.) Aminonaphthol **63**, gelöst in 250 mL THF und 10 mL Pyridin, dazugegeben. Die Lösung wird 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das

Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt in 600 mL CH_2Cl_2 aufgenommen und mit Wasser (2 × 50 mL), 1 N Salzsäure (3 × 50 mL) und ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen. Die organische Phase wird nach Trocknen über Na_2SO_4 filtriert und im Vakuum eingeengt. Zur Erhöhung der Reinheit wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1) aufgereinigt. Es werden 17.3 g (45.0 mmol, quant.) **64** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

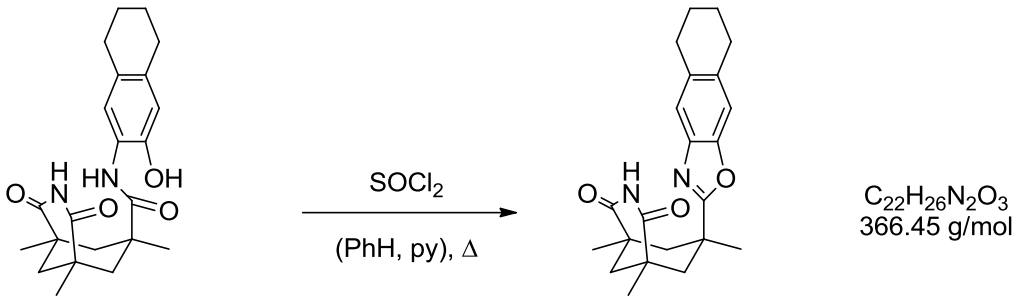
DC: R_f = 0.73 (EtOAc) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.19-1.47 (m, 12 H, CH_3, C*H*H), 1.70-1.74 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.02 (d, ^2J =12.1 Hz, 1 H, CH*H*), 2.56-2.75 (m, 6 H, 2 × CH_2, CH*H*), 6.68 (s, 1 H, H-Ar), 6.77 (s, 1 H, H-Ar), 7.50 (s, 1 H, NH), 7.84 (s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 23.1 (t, CH_2), 23.2 (t, CH_2), 24.2 (q, 2 C, CH_3), 28.5 (t, CH_2), 28.9 (t, CH_2), 31.8 (q, CH_3), 40.1 (s, 2 C, C_q), 43.0 (s, C_q), 44.3 (t, CH_2), 44.4 (t, 2 C, CH_2), 119.7 (d, C-Ar), 122.8 (s, C-Ar), 123.0 (d, C-Ar), 129.5 (s, C-Ar), 136.4 (s, C-Ar), 146.8 (s, C-Ar), 173.8 (s, CO), 176.5 (s, 2 C, CO).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,108]

1,5,7-Trimethyl-7-(5‘,6‘,7‘,8‘-tetrahydronaphtho[3,2-d]oxazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonane-2,4-dion (65)[103,108]



64 **65**

Zu einer Suspension aus 17.0 g (44.2 mmol) des Amids **64** in 225 mL Benzol werden 23 mL Pyridin und 16 mL (25.9 g, 218 mmol) Thionylchlorid gegeben und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit 1130 mL CH_2Cl_2 und 340 mL 1 N HCl aufgenommen und die Phasen getrennt. Die

wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (450 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 225 mL 1 N HCl, 200 mL $NaHCO_3$-Lsg., 200 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 3:1) aufgereinigt. Es werden 10.2 g (27.8 mmol, 63%) **65** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

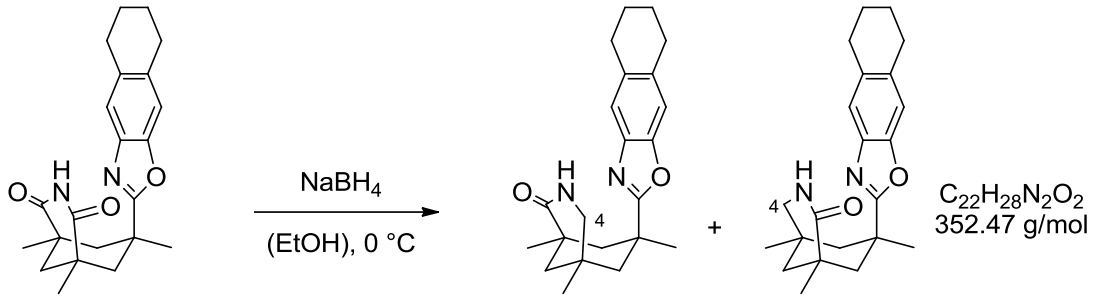
DC: R_f= 0.66 (EtOAc) [UV,CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.32 (s, 6 H, 2 × CH_3), 1.38 (s, 3 H, CH_3), 1.44-1.52 (m, 3 H, C*H*H), 1.68-1.84 (m, 4 H, CH_2CH_2), 1.99 (*virt.* dt, ^2J = 13.3 Hz, $^4J \cong {}^4J \cong$ 2.1 Hz, 1 H, CH*H*), 2.85 (d, ^4J = 2.5 Hz, 4 H, 2 × CH_2), 3.07 (dd, ^2J = 14.7 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 2 H, CH*H*), 6.90 (s, 1 H, NH), 7.14 (s, 1 H, H-Ar), 7.31 (s, 1 H, H-Ar).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 23.1 (t, CH_2), 23.1 (t, CH_2), 24.6 (q, 2 C, CH_3), 29.7 (t, CH_2), 30.1 (t, CH_2), 32.5 (t, CH_2), 37.2 (q, C_q), 40.1 (q, 2 C, C_q), 44.6 (t, 2 C, CH_2), 44.8 (t, CH_2), 110.0 (d, C-Ar), 119.4 (d, C-Ar), 133.6 (q, C-Ar), 134.7 (q, C-Ar), 138.9 (q, C-Ar), 148.6 (q, C-Ar), 168.6 (s, CN), 175.7 (s, 2 C, CO).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[108,103]

***rac*-1,5,7-Trimethyl-7-(5,6,7,8-tetrahydronaphtho[3,2-d]oxazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.3.1]-nonan-2-on (*rac*-6)[103,108]**



65 *rac*-**6**

10.2 g (27.8 mmol, 1.0 Äq.) Imid **65** werden in 750 mL Ethanol suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Über einen Zeitraum von zwei Stunden werden 41.2 g (1.12 mol, 41.0 Äq.) Natriumborhydrid hinzugefügt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Danach werden 750 mL Wasser hinzugegeben und die Mischung mit CH_2Cl_2

(4 × 550 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 95 mL $NaHCO_3$-Lsg., 95 mL NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird in 150 mL Trifluoressigsäure gelöst, mit 37.3 mL (27.2 g, 0.24 mol, 8.6 Äq.) Triethylsilan versetzt und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. 930 mL CH_2Cl_2, 380 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. und festes $NaHCO_3$ werden zugegeben bis die Mischung neutral reagiert. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase nochmals mit CH_2Cl_2 (4 × 550 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 190 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 4:1) aufgereinigt. Es werden 7.11 g (20.2 mmol, 73%) *rac*-**6** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.25 (Et_2O/Pentan) [UV, CAM].

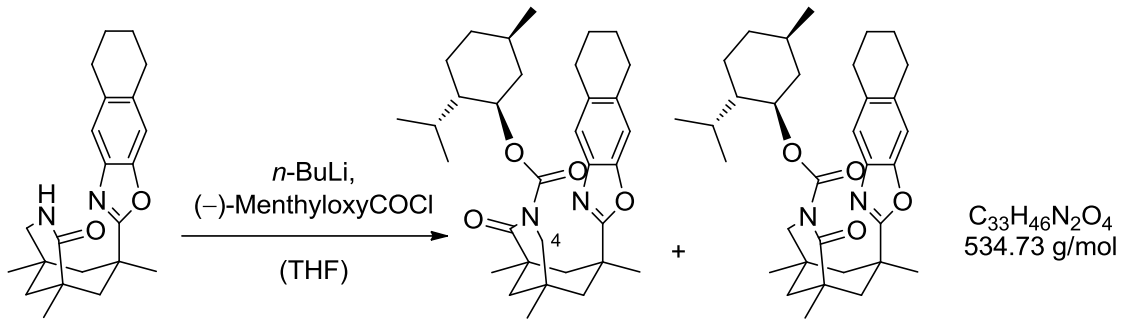
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.05 (s, 3 H, CH_3), 1.20 (s, 3 H, CH_3), 1.32 (s, 3 H, CH_3), 1.33 (d, ^2J = 13.7 Hz, 2 H, C*H*H), 1.39 (dd, ^2J = 14.0 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, C*H*H), 1.73 (*virt.* dt, ^2J = 12.7 Hz, $^4J \cong {}^4J \cong$ 1.9 Hz, 1 H, CH*H*), 1.78–1.85 (m, 4 H, CH_2CH_2), 2.79-3.00 (m, 7 H, 2 × CH_2, C^4*H*H, CH*H*), 3.25 (*virt.* dt, ^2J = 11.5 Hz, $^4J \cong {}^4J \cong$ 2.4 Hz, 1 H, C^{4}H*H*), 4.68 (s, 1 H, NH), 7.17 (s, 1 H, H-Ar), 7.27 (s, 1 H, H-Ar).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 23.1 (t, CH_2), 23.2 (t, CH_2), 25.1 (q, CH_3), 29.2 (q, CH_3), 29.8 (t, CH_2), 30.0 (t, CH_2), 30.7 (s, C_q), 33.3 (q, CH_3), 37.5 (s, C_q), 38.4 (s, C_q), 45.2 (t, CH_2), 45.9 (t, CH_2), 47.2 (t, CH_2), 52.7 (t, C-4), 110.3 (d, C-Ar), 118.7 (d, C-Ar), 133.2 (s, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 139.2 (s, C-Ar), 148.7 (s, C-Ar), 170.5 (s, CN), 174.8 (s, CO).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 21.78 min [STDHT]): *m/z* (%) = 352 (100) [M^+], 337 (13), 324 (11), 281 (25), 255 (30), 228 (33), 214 (91), 111 (20).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,108]

1,5,7-Trimethyl-2-oxo-7-(5‘,6‘,7‘,8‘-tetrahydro-1‘-oxa-3‘-azacyclopenta[b]-naphthalen-2‘-yl)-3-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-carbonsäure-(–)-menthylester (66)[103,108]



rac-**6** (1*R*,5*R*,7*S*)-**66** (1*S*,5*S*,7*R*)-**66**

6.86 g (19.5 mmol, 1.0 Äq.) des racemischen Templatgemischs *rac*-**6** in 444 mL trockenem THF werden bei –78 °C tropfenweise mit 10.1 mL (2.5 M in Hexan, 24.9 mmol, 1.3 Äq.) *n*-Butyllithium versetzt. Nach 30 Minuten bei dieser Temperatur werden 5.60 mL (5.75 g, 25.8 mmol, 1.3 Äq.) (–)-Chlorameisensäurementhylester zugetropft und eine weitere Stunde bei –78 °C gerührt. Anschließend wird zwei Stunden bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger NH_4Cl-Lsg. (50 mL) abgebrochen. Nach zehn Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 600 mL CH_2Cl_2 und 150 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. hinzugefügt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit 400 mL CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit 50 mL $NaHCO_3$-Lsg., 50 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 1:2) aufgereinigt. Hierbei sollte man großzügig einige Fraktionen vor und nach der Mischfraktion ebenfalls zur Mischfraktion verwerfen und erneut chromatographisch reinigen, um eine große Reinheit der Substanzen zu erhalten. Es werden 5.36 g (10.0 mmol, 51%) als erste Fraktion des (1*S*,5*S*,7*R*)-**66**, 352 mg einer Mischfraktion und 4.36 g (8.10 mmol, 42%) als zweite Fraktion des (1*R*,5*R*,7*S*)-**66** erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt 10.1 g (18.8 mmol, 97%).

(*1S,5S,7R*)-**66:**

DC: R_f = 0.80 (Et_2O/Pentan) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.07 (*virt.* q, $^2J \cong {}^3J \cong$ 11.6 Hz, 1 H, C*H*$H_{menthyl}$), 0.60 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 0.63-0.74 (m, 1 H, C*H*$H_{menthyl}$), 0.78 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 0.84-0.94 (m, 1 H, C*H*$H_{menthyl}$), 0.84 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 1.06 (ddd, ^2J = 12.4 Hz, ^3J = 7.1 Hz, ^4J = 2.9 Hz, 1 H, $CH_{menthyl}$), 1.13 (s, 3 H, CH_3), 1.18-1.24 (m,

1 H, $CH_{menthyl}$), 1.26 (s, 3 H, CH_3), 1.27 (s, 3 H, C*H*H), 1.51-1.57 (m, 2 H, CH*H*$_{menthyl}$), 1.77-1.83 (m, 5 H, CH_2CH_2, CH*H*), 1.97 (dsep, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 2.9 Hz, 1 H, $CH_{menthyl}$), 2.86-2.90 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.96 (d, ^2J = 14.2 Hz, 1 H, CH*H*), 3.03 (d, ^2J = 14.2 Hz, 1 H, CH*H*), 3.31 (dd, ^2J = 12.4 Hz, ^4J = 1.7 Hz, 1 H, C^4*H*H), 3.65 (dd, ^2J = 12.4 Hz, ^4J = 2.3 Hz, 1 H, C^{4}H*H*), 4.14 (*virt.* dt, $^3J \cong {}^3J \cong$ 10.9 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1 H, COOCH), 7.14 (s, 1 H, H-Ar), 7.26 (s, 1 H, H-Ar).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.7 (q, $C_{menthyl}H_3$), 21.0 (q, $C_{menthyl}H_3$), 22.2 (q, $C_{menthyl}H_3$), 22.8 (t, $C_{menthyl}H_2$), 23.1 (t, $C_{menthyl}H_2$), 23.2 (t, $C_{menthyl}H_2$), 25.1 (d, $C_{menthyl}H$), 26.4 (q, $C_{menthyl}H_3$), 29.6 (q, $C_{menthyl}H_3$), 29.7 (t, C-($C_{menthyl}H_2$), 30.1 (t, $C_{menthyl}H_2$), 30.7 (d, C-($C_{menthyl}H$), 31.2 (s, C_q), 34.2 (q, CH_3), 34.2 (t, $C_{menthyl}H_2$), 37.5 (s, C_q), 39.2 (t, $C_{menthyl}H_2$), 41.0 (s, C_q), 44.7 (t, CH_2), 46.2 (t, CH_2), 46.2 (d, $C_{menthyl}H$), 46.7 (t, CH_2), 57.6 (t, C$^4H_2$), 77.6 (d, COO*C*H), 110.1 (d, C-Ar), 119.0 (d, C-Ar), 132.8 (s, C-Ar), 133.7 (s, C-Ar), 139.7 (s, C-Ar), 149.5 (s, C-Ar), 154.4 (s, NCOO), 170.3, 173.4 (s, s, CO, OCN).

(*1R,5R,7S*)-**66:**

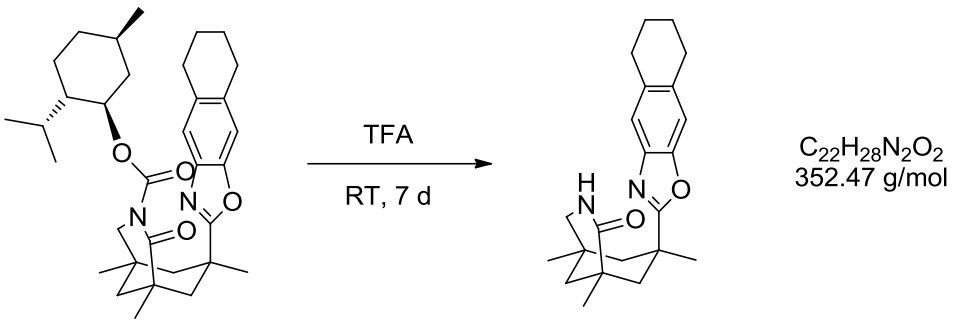
DC: R_f = 0.60 (Et_2O/Pentan) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.49 (d, ^3J = 6.9 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 0.66 (*virt.* q, $^2J \cong {}^3J \cong$ 11.8 Hz, 1 H, C*H*H$_{menthyl}$), 0.70-0.75 (m, 1 H, C*H*H$_{menthyl}$), 0.78 (d, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 0.86 (d, ^3J = 6.5 Hz, 3 H, $CH_{3,menthyl}$), 0.89-0.97 (m, 1 H, C*H*H$_{menthyl}$), 1.13 (s, 3 H, CH_3), 1.15-1.24 (m, 1 H, $CH_{menthyl}$), 1.26-1.33 (m, 1 H, $CH_{menthyl}$), 1.28 (s, 6 H, CH_3), 1.34-1.42 (m, 3 H, C*H*H), 1.53-1.69 (m, 4 H, CH*H*$_{menthyl}$, CH_3C*H*CH_3), 1.78-1.81 (m, 5 H, CH_2CH_2, CH*H*), 2.81-2.86 (m, 4 H, 2 × CH_2), 2.94 (d, ^2J = 14.2 Hz, 1 H, CH*H*), 3.03 (d, ^2J = 14.0 Hz, 1 H, CH*H*), 3.14 (dd, ^2J = 12.4 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, C^{4}O*H*H), 3.87 (dd, ^2J = 12.4 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, C^{4}H*H*), 4.21 (*virt.* dt, $^3J \cong {}^3J \cong$ 10.9 Hz, ^3J = 4.3 Hz, 1 H, COOCH), 7.16 (s, 1 H, H-Ar), 7.25 (s, 1 H, H-Ar).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.7 (q, $C_{menthyl}H_3$), 20.9 (q, $C_{menthyl}H_3$), 22.1 (q, $C_{menthyl}H_3$), 22.9 (t, $C_{menthyl}H_2$), 23.1 (t, CH_2), 23.2 (t, CH_2), 25.7 (d, $C_{menthyl}H$), 26.4 (q, CH_3), 29.8 (t, $C_{menthyl}H_2$), 30.0 (q, CH_3), 30.0 (t, $C_{menthyl}H_2$), 30.6 (s, C_q), 31.2 (d, $C_{menthyl}H$), 33.8 (q, CH_3), 34.2 (t, $C_{menthyl}H_2$), 37.5 (s, C_q), 40.1 (t, $C_{menthyl}H_2$), 41.1 (s, C_q), 44.1 (t, CH_2), 46.5 (t, CH_2), 46.6 (d, $C_{menthyl}H$), 47.0 (t, $C_{menthyl}H_2$), 57.3 (t, C-4), 76.5 (d, COOCH), 110.2 (d, C-Ar), 118.9 (d, C-Ar), 132.8 (s, C-Ar), 134.0 (s, C-Ar), 139.2 (s, C-Ar), 149.4 (s, C-Ar), 152.0 (s, NCOO), 169.8, 174.0 (s, s, CO, OCN).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,108]

(–)-Templat [(–)-6][103,108]



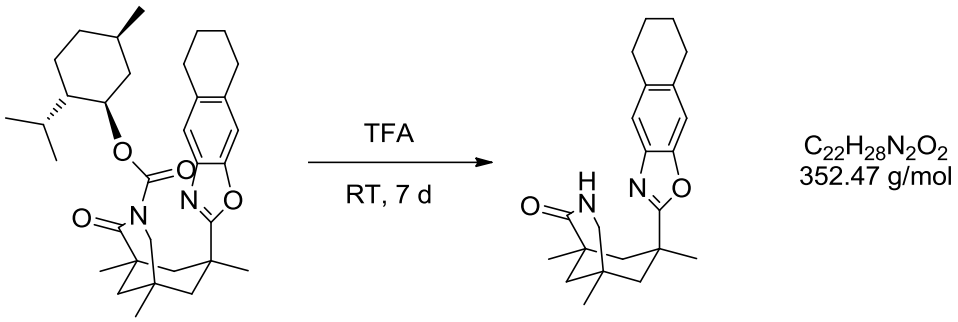
(1*S*,5*S*,7*R*)-**66** (–)-**6**

5.36 g (10.0 mmol) des (1*S*,5*S*,7*R*)-Menthylcarbamats **66** werden in 70 mL Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion nach sieben Tagen werden 300 mL CH_2Cl_2 und 100 mL Wasser hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. (2 × 100 mL) und NaCl-Lsg. (1 × 40 mL) gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 5:1) aufgereinigt. Es werden 2.30 g (6.53 mmol, 80%) (–)-**6** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

(1*S*,5*S*,7*R*)-Enantiomer [(–)-**6**]:

HPLC (OD, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 98/2, 1 mL/min): t_R = 19.1-22.5 min.

(+)-Templat [(+)-6][103,108]



(1R,5R,7S)-**66** (+)-**6**

4.36 g (8.15 mmol) des (1*R*,5*R*,7*S*)-Menthylcarbamats **66** werden in 60 mL Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 250 mL CH_2Cl_2 und 90 mL Wasser hinzugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 × 90 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. (2 × 90 mL) und NaCl-Lsg. (1 × 30 mL) gewaschen und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 5:1) aufgereinigt. Es werden 2.60 g (7.38 mmol, 74%) (+)-**6** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

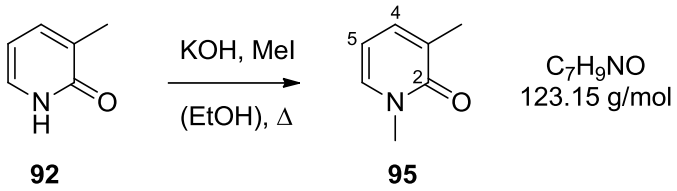
(1*R*,5*R*,7*S*)-Enantiomer [(+)-**6**]:

HPLC (OD, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 98/2, 1 mL/min): t_R = 22.0-25.1 min.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[103,108]

5.3 Substratsynthese für Singulettsauerstoffreaktionen

1,3-Dimethylpyridin-2(1*H*)-on (95)[109]



92 **95**

500 mg (4.58 mmol, 1.0 Äq.) 3-Methylpyridon (**92**) werden in 7 mL Ethanol gelöst, mit 305 mg (5.44 mmol, 1.2 Äq.) KOH versetzt und danach 345 µL (781 mg, 5.5 mmol, 1.2 Äq.) Methyliodid zugetropft. Die Lösung wird sechs Stunden im Druckschlenkrohr zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt, 20 mL $NaSO_3$-Lsg. hinzugegeben und mit CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc) aufgereinigt. Es werden 530 mg (4.30 mmol, 94%) **95** in Form eines farblosen Öls gewonnen.

DC: R_f= 0.21 (EtOAc) [UV,CAM].

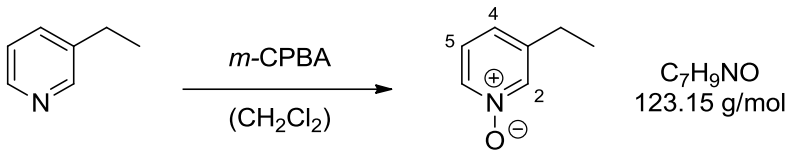
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.14 (s, 3 H, CH_3), 3.54 (s, 3 H, NCH_3), 6.07 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.7 Hz, 1 H, H-5), 7.15 (d, ^3J = 6.7 Hz, 1 H, H-6), 7.19 (d, ^3J = 6.7 Hz, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 17.2 (q, C-7), 37.8 (q, NCH_3), 105.6 (d, C-5), 129.6 (s, C-3), 135.6 (d, C-6), 136.8 (d, C-4), 163.4 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 9.65 min [STD]): *m/z* (%) = 123 (85) [M^+], 108 (3), 94 (100), 80 (11), 53 (12).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[110]

3-Ethylpyridin-1-oxid (78)[111]



78

3.00 g (28.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Ethylpyridin werden mit 9.66 g (75%, 42.0 mmol, 1.5 Äq.) *m*-CPBA in 20 mL CH_2Cl_2 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 3.44 g (27.9 mmol, quant.) **78** als weißer Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.09 (EtOAc) [UV].

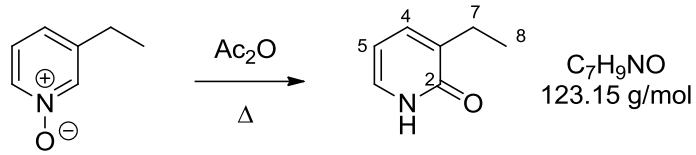
^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.16 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3 H, CH_3), 2.57 (q, ^3J = 7.6 Hz, 2 H, CH_2), 7.21 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-4), 7.33 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-5), 8.06 (d, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-6), 8.14 (s, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 14.6 (q, C-8), 24.8 (t, C-7), 124.9 (d, C-4), 126.0 (d, C-5), 136.2 (d, C-6), 137.8 (d, C-2), 142.8 (s, C-3).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 11.61 min [STDHT]): *m/z* (%) = 123 (61) [M^+], 107 (93) [$(M–O)^+$], 92 (100) 81 (18), 65 (27), 53 (13).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[112]

3-Ethylpyridin-2(1*H*)-on (84)[113]



78 **84**

3.00 g (24.2 mmol) 3-Ethylpyridin-1-oxid (**78**) werden in Acetanhydrid vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 319 mg (2.59 mmol, 11%) **84** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

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

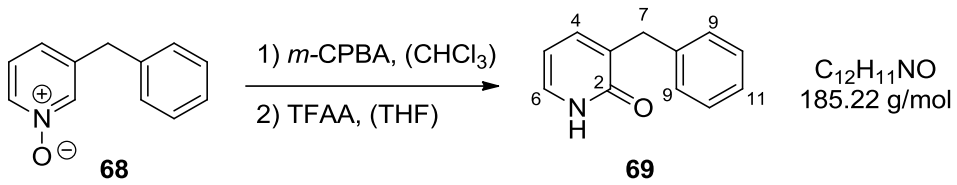
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.20 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3), 2.57 (q, ^3J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2), 6.23 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.6 Hz, 1 H, H-5), 7.29 (d, ^3J = 6.6 Hz, 2 H, H-4, H-6), 13.29 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 12.6 (q, C-8), 23.1 (t, C-7), 106.7 (d, C-5), 131.8 (d, C-4), 134.7 (s, C-3), 137.0 (d, C-6), 165.2 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 10.19 min [STD]): *m/z* (%) = 123 (100) [M^+], 108 (88), 104 (22), 95 (17), 80 (42), 53 (23).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[113]

3-Benzylpyridin-1-oxid (68)[114], 3-Benzylpyridin-2(1*H*)-on (69)[114]



68 **69**

623 mg (3.68 mmol, 1.0 Äq.) 3-Benzylpyridin werden mit 1.27 g (75%, 5.52 mmol, 1.5 Äq.) *m*-CPBA in 4 mL Chloroform über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Hierzu wird 50 mL $NaSO_3$-Lsg. hinzugegeben, mit 1 N NaOH-Lsg. alkalisiert und mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL 5% $NaHCO_3$-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt **68** wird in 3 mL THF gelöst, 1.5 mL (2.27 g, 10.8 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid hinzugegeben und drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 10 mL wässrige 1 N NaOH und 10 mL Methanol hinzugefügt, mit wässriger 25% NH_4OAc-Lsg. (50 mL) versetzt und mit Essigester (5 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 EtOAc:MeOH = 1:0 → 9:1) aufgereinigt. Es werden 281 mg (1.52 mmol, 41%) **69** als weißer Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.26 (EtOAc) [UV, Vanillin(gelb)].

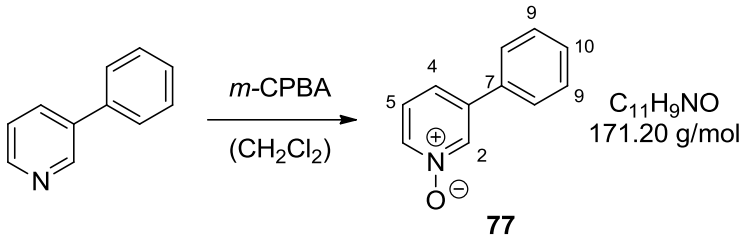
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.89 (s, 2 H, H-7), 6.19 (*virt.* t, $^{3}J \cong {}^{3}J \cong 6.7$ Hz, 1 H, H-5), 7.03-7.15 (m, 1 H, H-11), 7.15-7.41 (m, 6 H, H-Ar), 13.14 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 35.8 (t, C-7), 106.7 (d, C-5), 126.3 (d, C-11), 128.5 (d, C-10), 129.3 (d, C-9), 132.2 (d, C-6), 132.7 (s, C-3), 138.8 (s, C-8), 139.3 (d, C-4), 164.8 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 15.59 min [STDHT]): *m/z* (%) = 185 (100) [M^+], 166 (26), 156 (14), 139 (5), 128 (11).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[114]

3-Phenylpyridin-1-oxid (77)[115]



77

4.00 g (25.8 mmol) 3-Phenylpyridin werden mit 8.90 g (75%, 38.7 mmol, 1.5 Äq.) *m*-CPBA in 20 mL Dichlormethan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 4.40 g (25.8 mmol, quant.) **77** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.06 (EtOAc) [UV].

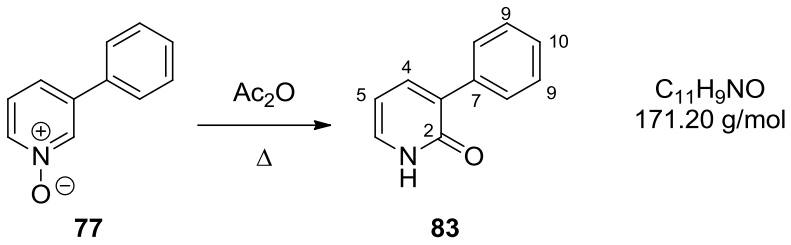
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34 (dd, ^{3}J = 7.8 Hz, ^{3}J = 6.4 Hz, 1 H, H-5), 7.58-7.42 (m, 6 H, H-4, H-8, H-9, H-10), 8.20 (*virt.* dt, ^{3}J = 6.4 Hz, $^{4}J \cong {}^{4}J \cong 1.4$ Hz, 1 H, H-6), 8.47 (*virt.* t, $^{4}J \cong {}^{4}J \cong 1.4$ Hz, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 124.7 (d, C-4), 125.8 (d, C-5), 126.9 (d, C-8/9), 129.3 (d, C-10), 129.4 (d, C-9/8), 135.1 (s, C-3), 137.6 (d, C-6), 137.6 (d, C-2), 140.4 (s, C-7).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 15.75 min [STDHT]): *m/z* (%) = 171 (17) [M^+], 155 (100) [$(M–O)^+$], 144 (3), 140 (1), 127 (13), 115 (15), 102 (9).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[115]

3-Phenylpyridin-2(1*H*)-on (83)[116]



77 **83**

4.00 g (23.4 mmol) 3-Phenylpyridin-1-oxid (**77**) werden in 150 mL Essigsäureanhydrid 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 1.49 g (8.71 mmol, 37%) **83** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.42 (EtOAc) [UV].

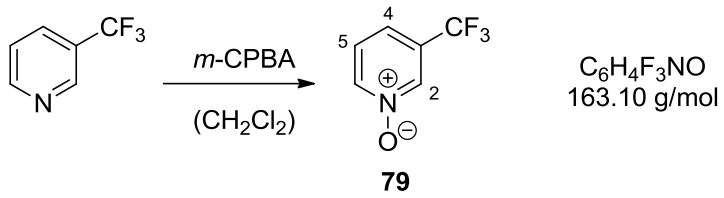
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.44 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.7 Hz, 1 H, H-5), 7.36 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.4 Hz, 1 H, H-10), 7.42-7.46 (m, 3 H, H-6, H-9), 7.63 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-4), 7.69 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-8).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 107.1 (d, C-5), 127.8 (d, C-10), 128.3 (d, C-9), 128.5 (d, C-8), 131.6 (s, C-3), 133.8 (d, C-6), 136.5 (s, C-7), 139.7 (d, C-4), 163.9 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 15.17 min [STDHT]): *m/z* (%) = 177 (100) [M^+], 149 (11), 143 (17), 115 (46).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[116,117]

3-Trifluormethylpyridin-1-oxid (79)[118]



79

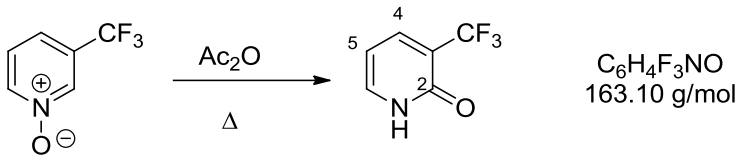
380 mg (2.50 mmol, 1.0 Äq.) Trifluormethylpyridin werden mit 700 mg (70%, 2.84 mmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA in 5 mL Dichlormethan 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden weitere 350 mg (70%, 1.42 mmol, 0.6 Äq.) *m*-CPBA zugegeben und drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 423 mg (2.50 mmol, quant.) **79** als weiß-rosafarbenen Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.24 (EtOAc) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.39-7.49 (m, 2 H, H-Ar), 8.33 (d, ^3J = 5.9 Hz, 1 H, H-Ar), 8.46 (s, 1 H, H-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[118]

3-Trifluormethylpyridin-2(1*H*)-on (85)[119]



79 **85**

423 mg (2.59 mmol, 1.0 Äq.) 3-Trifluormethylpyridin-*N*-oxid (**79**) werden in 10 mL Essigsäureanhydrid 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Laut DC-Kontrolle war noch wenig Edukt vorhanden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 2:1 → 1:1) aufgereinigt. Die erste Fraktion enthält ein Gemisch aus acetyliertem und nichtacetyliertem Produkt. Aus dieser Fraktion

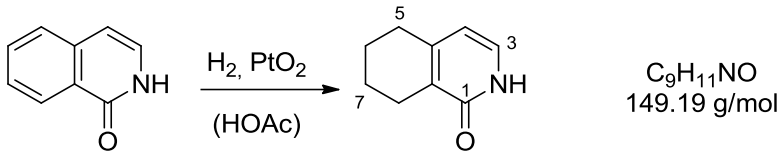
fallen Kristalle aus, die in Essigester gelöst und mit Pentan überschichtet werden. Nach drei Tagen im Kühlschrank kristallisieren 28.0 mg (172 µmol, 7%) **85** als farbloser Feststoff aus.

DC: R_f= 0.87 (EtOAc) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.41 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.8 Hz, 1 H, H-5), 7.67 (dd, ^3J = 6.4 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-4), 7.90 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-6), 13.29 (s, 1 H, H-1)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[119]

5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin-1(2*H*)-on (72)[120]



71 **72**

700 mg (4.85 mmol) Isochinolon (**71**) werden in 25 mL Eisessig gelöst, mit 60.0 mg (228 µmol, 4.7 mol%) Platin(IV)oxid Dihydrat versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre mit einem Hydrierballon fünf Tage hydriert. Anschließend wird über Celite filtriert und das eingeengte Rohprodukt in Essigester umkristallisiert und der Rest säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 9:1) aufgereinigt. Es werden 239 mg (1.60 mmol, 33%) **72** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: R_f= 0.21 (EtOAc) [UV, CAM].

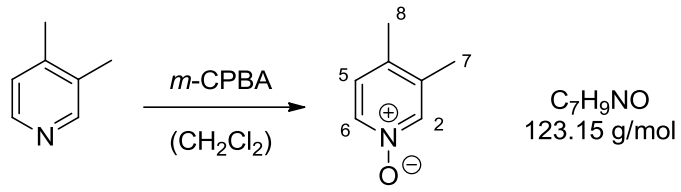
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.71-1.80 (m, 4 H, H-6, H-7), 2.58-2.53 (m, 4 H, H-5, H-8), 6.01 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-4), 7.16 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-3), 12.85 (s, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 21.9 (t, C-6/7), 22.1 (t, C-6/7), 23.0 (t, C-8), 29.3 (t, C-5), 108.9 (d, C-4), 126.7 (s, C-8a), 130.0 (d, C-3), 149.3 (s, C-4a), 165.0 (s, C-1).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 13.74 min [STD]): *m/z* (%) = 149 (89) [M^+], 148 (100), 134 (73), 120 (20), 93 (16).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[120]

3,4-Dimethylpyridin-1-oxid (76)[121]



76

500 mg (4.67 mmol, 1.0 Äq.) 3,4-Dimethylpyridin werden mit 1.18 g (75%, 5.13 mmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA in 10 mL Dichlormethan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 548 mg (4.45 mmol, 95%) **76** als farbloser Feststoff gewonnen.

DC: R_f = 0.17 (EtOAc/MeOH = 4:1) [UV, CAM].

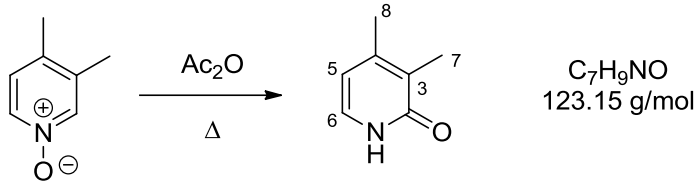
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.21 (s, 3 H, H-7), 2.26 (s, 3 H, H-8), 7.03 (d, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-5), 8.00 (d, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-6), 8.05 (s, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 16.7 (q, C-7), 18.3 (q, C-8), 126.5 (d, C-5), 135.4 (s, C-3), 136.2 (d, C-6), 137.1 (s, C-4), 138.7 (d, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 11.2 min [STD]): *m/z* (%) = 123 (100) [M^+], 107 (23), 95 (16), 77 (19), 67 (30), 53 (27).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[121]

3,4-Dimethylpyridin-2(1*H*)-on (82)[122]



76 **82**

3.00 g, (24.4 mmol) 3,4-Dimethylpyridin-1-oxid (**76**) werden in 150 mL Essigsäureanhydrid zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan/MeOH = 1:1:0 → 4:0:1) aufgereinigt. Es werden 582 mg (3.52 mmol, 14%) bei R_f= 0.52 (EtOAc) [UV] des *N*-Acetylierungsprodukt erhalten. Dieser wird in 10 mL Ethanol und 2.5 mL Wasser gelöst und mit 486 mg (3.52 mmol) K_2CO_3 für zwei Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Reaktionsende wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc) aufgereinigt. Es werden 311 mg (2.53 mmol, 10% gesamt) **82** in Form eines weißen, kristallinen Feststoffs erhalten.

DC: R_f= 0.23-0.44 (EtOAc) [UV, CAM].

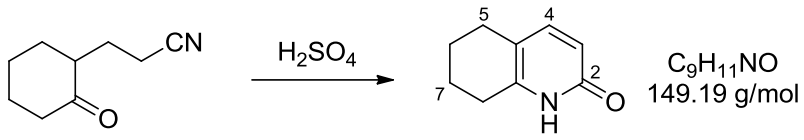
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.23 (s, 3 H, H-7), 2.25 (s, 3 H, H-8), 7.86 (s, 1 H, H-5), 8.08 (s, 1 H, H-6), 11.47 (very br. s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 11.5 (q, C-7), 16.6 (q, C-8), 132.7 (d, C-6), 134.0 (s, C-3), 134.8 (s, C-4), 139.3 (d, C-5), 153.8 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 10 min [STD]): *m/z* (%) = 123 (100) [M^+], 108 (9), 94 (62), 80 (17), 67 (15).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[122]

5,6,7,8-Tetrahydrochinolin-2(1*H*)-on (75)[123]



74 **75**

25.0 g (255 mmol, 1.0 Äq.) Cyclohexanon werden mit 20.0 g (280 mmol, 1.1 Äq.) Pyrrolidin in 100 mL Toluol und eine Spatelspitze *p*-TSA über Nacht in einem Wasserabscheider erhitzt. Danach wird Toluol und überschüssiges Pyrrolidin am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Öl wird in 100 mL Dioxan gelöst und 9.4 mL (17.1 g, 323 mmol, 1.3 Äq.) Acrylnitril addiert. Nach zwölf Stunden Erhitzen unter Rückfluss werden 20 mL Wasser hinzugegeben und erneut eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und im Vakuum destilliert. Bei 127 °C im Vakuum von

3 mbar werden 23.4 g (155 mmol, 61%) **74** in Form eines gelblichen Öls erhalten. Zu 100 mL Schwefelsäure werden innerhalb von zwei Stunden 15.1 g (100 mmol) des Öls zugetropft und für drei Stunden gerührt. Danach wird die Lösung in Eiswasser gegossen, mit Na_2CO_3 neutralisiert und schließlich mit Chloroform extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 4.50 g (30.2 mmol, 30%) **75** als weißen Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.07 (EtOAc) [UV ,CAM].

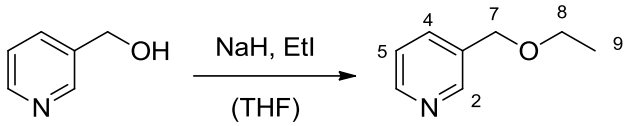
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.67-1.84 (m, 4 H, H-6, H-7), 2.42-2.49 (m, 2 H, H-5), 2.63-2.72 (m, 2 H, H-8), 6.36 (d, ^3J = 9.1 Hz, 1 H, H-3), 7.17 (d, ^3J = 9.1 Hz, 1 H, H-4), 13.15 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 21.5 (t, C-6/7), 22.5 (t, C-6/7), 26.0 (t, C-5), 26.7 (t, C-8), 114.4 (s, C-4a), 116.7 (d, C-3), 143.1 (s, C-8a), 143.7 (d, C-4), 165.0 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 13.74 min [STDHT]): *m/z* (%) = 149 (100) [M^+], 121 (78), 93 (42).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[123]

3-(Ethoxymethyl)pyridin (165)[124]



88 **165**

$C_8H_{11}NO$
137.18 g/mol

6.20 mL (7.00 g, 64.1 mmol) Nicotinylalkohol (**88**) werden in 100 mL THF gelöst und bei 0 °C 5.13 g (60% in Paraffinöl, 128 µmol, 2.0 Äq.) NaH zugegeben. Danach werden 10.4 mL (20.0 g, 128 µmol, 2.0 Äq.) Ethyliodid hinzugetropft und die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc) aufgereinigt und 4.19 g (30.5 mmol, 48%) **165** als rotbraunes Öl erhalten.

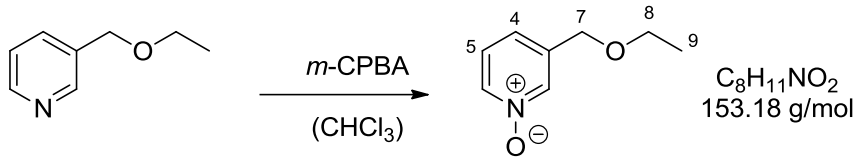
DC: R_f= 0.59 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.25 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, H-9), 3.56 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, H-8), 4.51 (s, 2 H, H-7), 7.26 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 4.9 Hz, ^5J = 0.6 Hz, 1 H, H-5), 7.68 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 2.2 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1 H, H-4), 8.53 (dd, ^3J = 4.9 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-6), 8.57 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.1 (q, C-10), 66.1 (t, C-9), 70.1 (t, C-7), 123.4 (d, C-5), 133.9 (s, C-3), 135.3 (d, C-4), 149.0 (d, C-6), 149.2 (d, C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[124]

3-(Ethoxymethyl)pyridin-1-oxid (80)



165 **80**

4.17 g (30.4 mmol, 1.0 Äq.) 3-Ethyloxymethylpyridin (**165**) werden in 30 mL Chloroform gelöst, mit 8.25 g (70%, 33.4 mmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA versetzt und einen Tag bei Raumtemperatur gerührt. Schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 4.45 g (29.1 mmol, 96%) **80** als gelbes Öl erhalten.

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

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3389 (br), 1605 (m, C=N), 1484 (m), 1440 (s, N=C), 1295 (m, C-O, N-O), 1266 (s, C-O), 1155 (s), 1105 (s), 1013 (m), 800 (m), 757 (m).

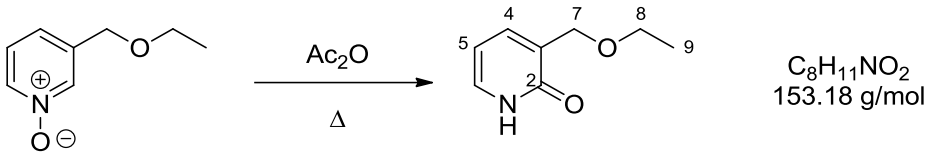
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.24 (t, ^3J = 7.0 Hz, 3 H, H-9), 3.56 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, H-8), 4.46 (s, 2 H, H-7), 7.22-7.24 (m, 2 H, H-4, H-5), 8.10-8.13 (m, 1 H, H-6), 8.21-8.25 (m, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.0 (q, C-9), 66.5 (t, C-7/8), 68.8 (t, C-7/8), 124.7 (d, C-4), 125.6 (d, C-5), 138.0 (s, C-3), 138.0 (d, C-6), 138.4 (d, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 153 (45) [M^+], 137 (22) [$(M–O)^+$], 109 (100) [$(M–C_2H_4O)^+$], 92 (100) [$(M–C_2H_5O_2)^+$], 80 (38), 65 (33), 44 (48).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_{11}NO_2$ [M^+], ber.: 153.07898, gef.: 153.07892.

3-(Ethoxymethyl)pyridin-2(1*H*)-on (86)



80 **86**

4.44 g (29.0 mmol) Edukt **80** werden in 50 mL Essigsäureanhydrid gelöst und vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 520 mg (3.39 mmol, 12%) **86** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.19 (EtOAc) [UV, CAM].

Smp.: 78 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2857 (m), 2800 (m), 1643 (s, C=O), 1614 (s), 1567 (s), 1483 (m), 1327 (m), 1227 (m, C-O), 1113 (s), 1089 (s), 769 (s).

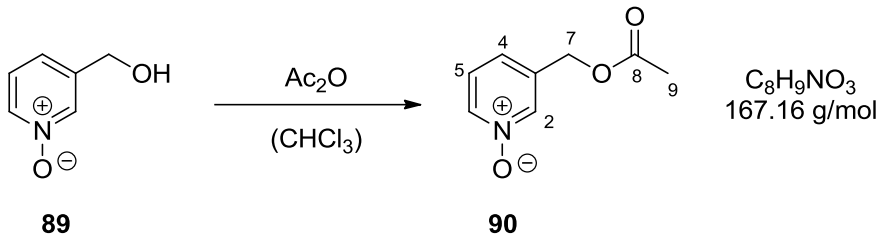
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.27 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, H-9), 3.63 (q, ^3J = 6.8 Hz, 2 H, H-8), 4.47 (s, 2 H, H-7), 6.32 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.5 Hz, 1 H, H-5), 7.34 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^4J =1.8 Hz, 1 H, H-6), 7.57-7.60 (m, 1 H, H-4), 13.27 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.2 (q, C-9), 66.4 (t, C-8), 67.1 (t, C-7), 106.8 (d, C-5), 129.6 (s, C-3), 132.9 (d, C-6), 137.7 (d, C-4), 163.9 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 153 (30) [M^+], 139 (1), 124 (60), 109 (100), 96 (10), 80 (30), 53 (24), 43 (15).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_{11}NO_2$ [M^+], ber.: 153.0789, gef.: 153.0789.

3-(Acetoxymethyl)pyridin-1-oxid (90)[125]



89 **90**

5.12 g (40.9 mmol) 3-(Hydroxymethyl)pyridin-1-oxid (**89**) werden in 11 mL Chloroform und 6 mL Essigsäureanhydrid gelöst und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird auf Eiswasser gegeben, mit festem $NaHCO_3$ neutralisiert und mit Chloroform (3 × 70 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumchlorid-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt, anschließend mit Pentan überschichtet und im Kühlschrank zum Ausfällen gekühlt. Durch Filtration werden 6.721 g (40.2 mmol, 98%) **90** als grauer Feststoff gewonnen.

DC: R_f = 0.13 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV, CAM].

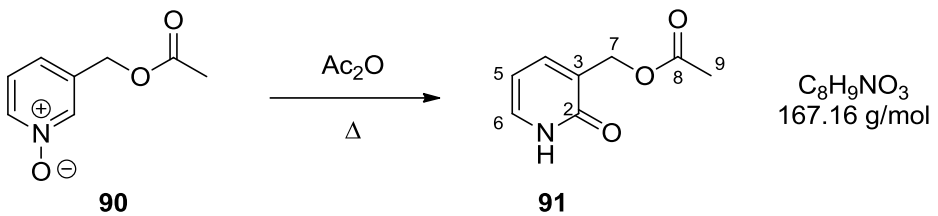
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.00 (s, 3 H, H-9), 4.96 (s, 2 H, H-7), 7.15-7.22 (m, 2 H, H-3, H-4), 8.05-8.08 (m, 1 H, H-6), 8.15 (s, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.4 (q, C-9), 61.9 (t, C-7), 125.2 (d, C-5), 125.6 (d, C-4), 135.5 (s, C-3), 138.2 (d, C-2), 138.4 (d, C-6), 170.0 (s, C-8).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 12.77 min [STD]): *m/z* (%) = 167 (100) [M^+], 151 (25), 136 (10), 125 (39), 108 (100), 92 (36), 53 (60).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[125]

(2-Oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methylacetat (91)[125]



90 **91**

4.36 g (26.1 mmol) Edukt **90** werden in 10 mL Essigsäureanhydrid gelöst und eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 1:0 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 227 mg (1.36 mmol, 5%) **91** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

DC: R_f = 0.37 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV, CAM].

Smp.: 138 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2774 (br), 1732 (m, C=O), 1646 (s, C=O), 1614 (m), 1566 (m), 1487 (m, C=C, C=N), 1233 (s, C-O), 962 (br), 786 (s).

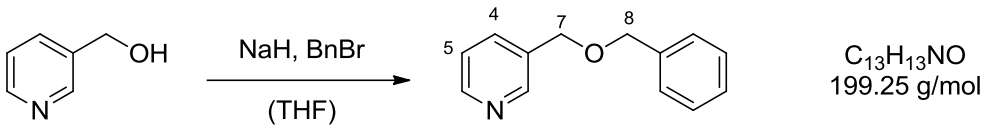
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.11 (s, 3 H, H-9), 5.07 (s, 2 H, H-7), 6.31 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.5 Hz, 1 H, H-5), 7.42 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-6), 7.55 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 21.1 (q, C-9), 61.6 (t, C-7), 106.9 (d, C-5), 126.9 (s, C-3), 134.6 (d, C-6), 140.4 (d, C-4), 164.2 (s, C-2), 170.9 (s, C-8).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 167 (8) [M^+], 125 (12), 124 (25), 86 (55), 84 (82), 51 (29), 49 (100), 43 (35).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_9NO_3$ [M^+], ber.: 167.0577, gef.: 167.0576.

3-((Benzyloxy)methyl)pyridin (166)



88 **166**

$C_{13}H_{13}NO$
199.25 g/mol

2.00 g (60% in Paraffinöl, 50.4 mmol, 1.1 Äq.) NaH werden in 50 mL trockenem THF vorgelegt und tropfenweise bei 0 °C mit 4.42 mL (5.00 g, 45.8 mmol, 1.0 Äq.) 3-Pyridinmethanol (**88**) versetzt. Nach Ende der Gasentwicklung werden 6.00 mL (8.60 g, 50.4 mmol, 1.1 Äq.) Benzylbromid zugegeben. Nach vier Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2,

EtOAc/Pentan = 7:3) aufgereinigt. Es werden 1.42 g (7.14 mmol, 16%) **166** als rotbraunes Öl erhalten.

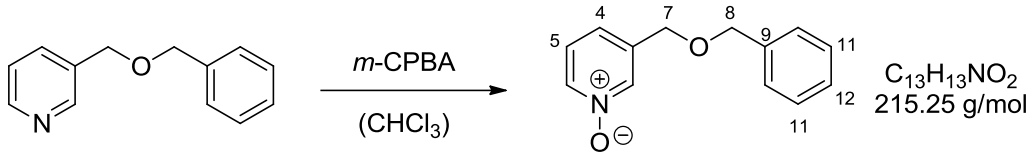
DC: R_f= 0.48 (EtOAc) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.46 (s, 2 H, H-7/8), 4.49 (s, 2 H, H-8/7), 7.15-7.29 (m, 6 H, H-Ar), 7.61 (*virt.* dt, ^3J = 7.8 Hz, $^4J \cong {}^4J \cong$ 2.0 Hz, 1 H, H-4), 8.45 (dd, ^4J = 4.8 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-6), 8.49 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 69.5 (t, C-7/8), 72.5 (t, C-8/7), 123.4 (C-Ar), 127.8 (d, 2 C, C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.5 (d, 2 C, C-Ar), 133.6 (C-Ar), 135.4 (C-Ar), 137.7 (C-Ar), 149.1 (d, C-Py), 149.2 (d, C-Py).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[126]

3-[(Benzyloxy)methyl]pyridin-1-oxid (81)



166 **81**

1.42 g (7.14 mmol, 1.0 Äq.) 3-(Benzyloxymethyl)-pyridin (**166**) werden in 25 mL Chloroform gelöst und mit 1.36 g (70%, 7.86 mmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA versetzt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakum entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 1.45 g (6.74 mmol, 94%) **81** als gelbbraunes Öl erhalten.

DC: R_f= 0.20 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV, CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2861 (w), 1707 (w), 1605 (w), 1495 (m), 1437 (s), 1364 (m), 1270 (br, C-O, N-O), 1153 (s), 1073 (br), 1014 (s), 738 (br).

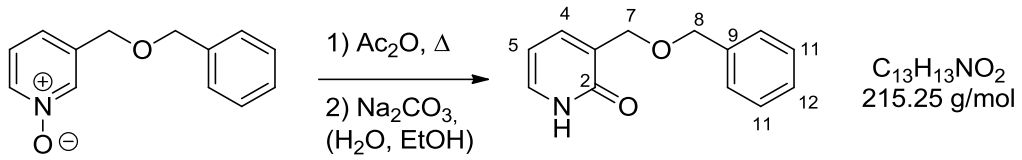
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.48 (s, 2 H, H-7), 4.57 (s, 2 H, H-8), 7.20-7.23 (m, 2 H, H-4, H-5), 7.28-7.37 (m, 5 H, H-10, H-11, H-12), 8.12 (m, 1 H, H-6), 8.24 (s, 1 H, H-2).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 68.1 (t, C-7), 72.8 (t, C-8), 124.8 (d, C-4), 125.6 (d, C-5), 127.7 (d, C-11), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, C-10), 137.0 (s, C-9), 138.0 (C-Py), 138.0 (C-Py), 138.1 (C-Py).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 215 (10) [M^+], 198 (1), 156 (5), 139 (5), 109 (100), 91 (43), 65 (17).

HRMS (EI): ber. für $C_{13}H_{13}NO_2$ [M^+], ber.: 215.0946, gef.: 215.0946.

3-[(Benzyloxy)methyl]pyridin-2(1*H*)-on (87)



81 **87**

1.43 g (6.64 mmol, 1.0 Äq.) Edukt **81** werden in 50 mL Essigsäureanhydrid gelöst und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Die oberen Fraktionen (R_f = 1 - 0.42) werden vereinigt (1.41 g, 5.48 mmol) und mit 581 mg (5.48 mmol) Na_2CO_3 in 10 mL Wasser und 10 mL Ethanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Somit werden *N*-Acetylierungsprodukte deacyliert und wie oben nochmals säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 476 mg (2.21 mmol, 33%) **87** als farblose Kristalle erhalten.

DC: R_f = 0.30 (EtOAc) [UV, CAM].

Smp.: 106 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2789 (br), 1650 (br, C=O), 1621 (s), 1567 (s), 1477 (m), 1115 (s), 1079 (s), 890 (s), 773 (s), 752 (s), 699 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.55 (s, 2 H, H-7), 4.67 (s, 2 H, H-8), 6.32 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 6.5 Hz, 1 H, H-5), 7.29 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.2 Hz, 1 H, H-12), 7.34-7.40 (m, 5 H, H-10, H-11, H6), 7.64 (d, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-4), 12.97 (s, 1 H, NH).

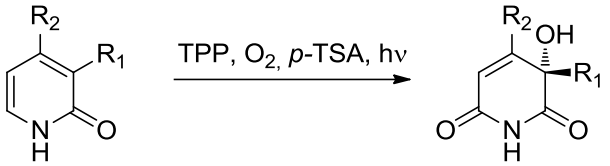
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 66.9 (t, C-7), 72.9 (t, C-8), 106.8 (d, C-5), 127.6 (d, C-12), 127.7 (d, C-10), 128.4 (d, C-11), 129.4 (s, C-3), 133.0 (d, C-6), 137.8 (d, C-4), 138.1 (s, C-9), 163.9 (s, C-2).

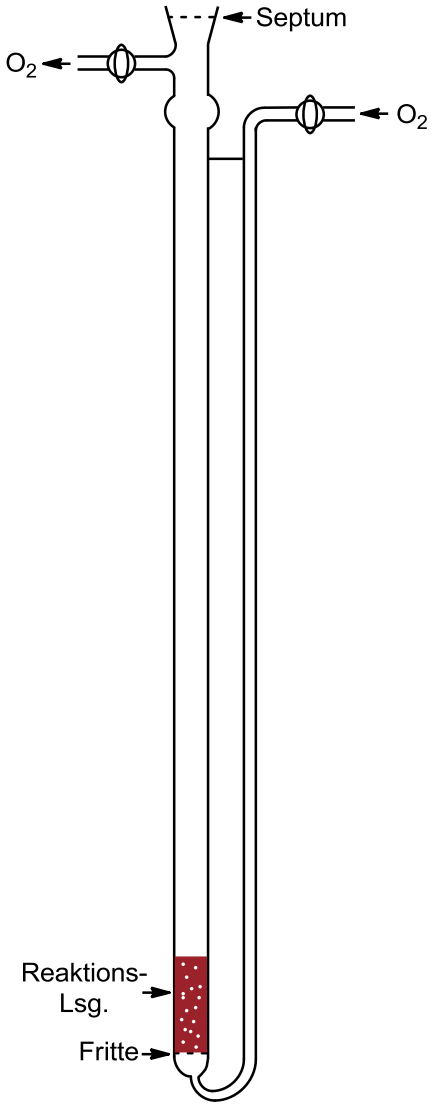
MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 215 (2) [M^+], 196 (5), 124 (28), 109 (100), 91 (54), 80 (15), 65 (10), 53 (10), 39 (8).

HRMS (EI): ber. für $C_{13}H_{13}NO_2$ [M^+], ber.: 215.0946, gef.: 215.0946.

5.4 Singulettsauerstoffreaktionen

Allgemeine Arbeitsvorschrift für intermolekulare [4+2]-Photocycloadditionen mit $^1O_2$

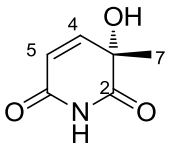




Für die intermolekulare [4+2]-Photocycloadditionen mit Singulettsauerstoff wurde ein extra für diese Reaktion angefertigtes Bestrahlungsrohr verwendet. Es handelt sich um ein Duran®-Glasrohr, das wie in Abbildung rechts gezeigt, ein zuführendes Rohr für Sauerstoffeinstrom besitzt. Durch eine Fritte gelangt der Sauerstoff in die Reaktionslösung.

Vor der Reaktion wird das Reaktionsrohr im Vakuum ausgeheizt, danach wird das Edukt mit einem Rührfisch auf die Fritte vorgelegt. Hier wird im Argon-Gegenstrom das Lösungsmittel zugespritzt, sodass es nicht durch die Fritte läuft. Nach Lösen des Eduktes durch abwechselndes Erhitzen mit einem Heißluftgebläse und Ultraschallbad wird die Tetraphenylporphin-Lösung erst kurz vor Kühlstart unter keiner direkten Lichteinstrahlung in Sauerstoffgegenstrom hinzugefügt. Der Sauerstoffstrom wird im Kreislauf mit einer Drehschieberpumpe immer wieder in die Reaktionslösung geführt. Das Bestrahlungsrohr wird nun bei der jeweiligen Vorschrift angegebenen Temperatur für 15 Minuten im Dunkeln gekühlt und dann schließlich mit zwei 400 W Natriumdampflampen (Philips Son-T-Agro) für 20 Minuten bestrahlt. Danach wird das Bestrahlungsrohr aus dem Kühlfinger entnommen und auf Raumtemperatur erwärmt. Hier erfolgt eine Zugabe von Säure und die Reaktionsmischung wird 8-13 Stunden gerührt, dann erfolgt eine zweite Bestrahlungssequenz mit Vorkühlung, Bestrahlung und Rühren bei Raumtemperatur. Schließlich folgt die dritte Sequenz, nachder die Reaktionsmischung aufgearbeitet wird.

(*S*)-3-Hydroxy-3-methylpyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (94)



$C_6H_7NO_3$
141.12 g/mol

94

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

50.0 mg (458 µmol, 1.0 Äq.) 3-Methylpyridon (**92**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 4 mL CCl_4 gelöst. Hierzu werden 250 µL (1.95 mM in CCl_4, 0.49 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 34.8 mg (183 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 7:3) aufgereinigt. Es werden 20.0 mg (142 µmol, 31%) **94** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (229 µmol, 1.0 Äq.) 3-Methylpyridon (**92**) und 202 mg (573 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 2 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (2.28 mM in $PhCF_3$, 0.14 mg, 0.23 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 17.4 mg (90.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:10:1 → 9:0:1) aufgereingt. Es werden 29.0 mg (50.0 µmol, 90%, 90% *ee*) **94** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.62 (EtOAc) [CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 70/30, 1 mL/min): t_R = 9.1 min, 12.4 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –23.0 (c = 0.5 in MeOH) [90% *ee*].

Smp.: 91 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3448 (m, OH), 1686 (vs, C=O), 1633 (s), 1381 (w), 1279 (m, C-O), 1192 (w), 1144 (m), 1116 (m), 844 (m), 777 (m), 680 (w).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.61 (s, 3 H, H-7), 3.44 (s, 1 H, OH), 6.11 (dd, ^3J = 10.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-5), 6.87 (d, ^3J = 10.2 Hz, 1 H, H-4), 8.47 (s, 1 H, H-1).

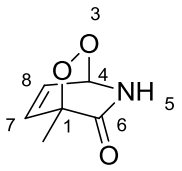
^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 29.1 (q, C-7), 70.0 (s, C-3), 120.2 (d, C-5), 148.8 (d, C-4), 164.3(s, C-6), 176.5(s, C-2).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 126 (10) [$(M–CH_3)^+$], 98 (100), 70 (20), 55 (46), 43 (35).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_9NO_3$ [$(M–CH_3)^+$], ber.: 126.0191, gef.: 126.0192.

Durch Bestrahlen in Toluol fällt das Endoperoxid **93** als weißer Feststoff in quantitativen Ausbeuten aus. Außerdem kann es säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc) gereinigt werden.

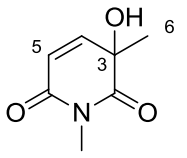
(1S,4R)-1-Methyl-2,3-dioxa-5-azabicyclo[2.2.2]oct-7-en-6-on, Endoperoxid 93:



^{1}H-NMR (360 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.41 (s, 3 H, CH_3), 5.97 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 5.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-4), 6.52 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-7), 6.90 (dd, ^3J = 7.8 Hz, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-8), 9.29 (s, 1 H, NH); **^{1}H-NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.62 (s, 3 H, CH_3), 5.74 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 5.4 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, H-4), 6.47 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1 H, H-7), 6.84 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 5.4 Hz, 1 H, H-8), 6.89 (s, 1 H, NH).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[127]

3-Hydroxy-1,3-dimethylpyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (96)[127]



$C_7H_9NO_3$
155.15 g/mol

96

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

56.4 mg (458 µmol, 1.0 Äq.) 1,3-Dimethylpyridon (**95**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 4 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Hierzu werden 250 µL (1.8 mM in $PhCF_3$, 0.27 mg, 0.44 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 32.0 mg (190 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereinigt. Es werden 18.0 mg (116 µmol, 51%) **96** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

28.2 mg (229 µmol, 1.0 Äq.) 1,3-Dimethylpyridon (**95**) und 203 mg (576 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 2 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 125 µL (1.8 mM in $PhCF_3$, 0.14 mg, 0.22 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 16.0 mg (90.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:15:1) aufgereingt. Es werden 34.0 mg (219 µmol, 96%, 0% *ee*) **96** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.68 (EtOAc) [CAM].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 9.6 min, 11.6 min.

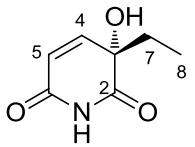
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.55 (s, 3 H, H-7), 3.23 (s, 3 H, NCH_3), 3.48 (s, 1 H, OH), 6.14 (d, ^3J = 10.1 Hz, 1 H, H-5), 6.82 (d, ^3J = 10.1 Hz, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 26.4 (q, NCH_3), 29.9 (q, C-7), 70.0 (s, C-3), 120.6 (d, C-5), 146.4 (d, C-4), 164.0 (s, C-6), 176.9 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 6.81 min [STD]): *m/z* (%) = 165 (1) [$(M+H)^+$], 140 (8) [$(M–CH_3)^+$], 112 (22), 98 (100), 70 (23), 55 (52).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[127]

(*S*)-3-Ethyl-3-hydroxypyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (98)



$C_7H_9NO_3$
155.15 g/mol

98

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

56.0 mg (454 µmol, 1.0 Äq.) 3-Ethylpyridon (**84**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 4 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Hierzu werden 250 µL (2.0 mM in CCl_4, 0.30 mg, 0.49 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 32.0 mg (0.19 mmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugegeben. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 42.0 mg (271 µmol, 60%) **98** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

28.0 mg (227 µmol, 1.0 Äq.) 3-Ethylpyridon (**84**) und 201 mg (570 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 2 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 125 µL (1.8 mM in $PhCF_3$, 0.14 mg, 0.22 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 16.0 mg (90.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:15:1) aufgereingt. Es werden 35.0 mg (226 µmol, 99%, 86% *ee*) **98** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.68 (EtOAc) [CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 70/30, 1 mL/min): t_R = 9.5 min, 12.0 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –98.5 (c = 0.34 in CH_2Cl_2) [86% *ee*].

Smp.: 65 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3360 (br, NH), 1712 (w, C=O), 1685 (vs, CONHCO), 1631 (s), 1436 (w), 1305 (w), 1271 (m), 1248 (m, C-O), 1183 (w), 1134 (m), 1118 (m), 837 (m).

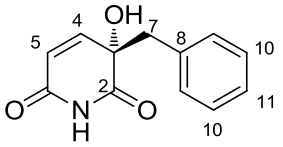
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.91 (t, ^3J = 7.6 Hz, 3 H, H-8), 1.77-2.04 (m, 2 H, H-7), 3.73 (s, 1 H, OH), 6.18 (dd, ^3J = 10.1 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 6.80 (d, ^3J = 10.1 Hz, 1 H, H-4), 8.89 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.5 (q, C-8), 35.6 (t, C-7), 73.5 (s, C-3), 121.4 (d, C-5), 147.7 (d, C-4), 164.3 (s, C-6), 176.0 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 155 (30) [M^+], 126 (98) [$(M–C_2H_5)^+$], 112 (100) [$(M–CONH)^+$], 99 (60), 82 (38), 55 (63).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_9NO_3$ [M^+], ber.: 155.0582, gef.: 155.0579.

(*S*)-3-Benzyl-3-hydroxypyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (99)



$C_{12}H_{11}NO_3$
217.22 g/mol

99

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

42.0 mg (227 µmol, 1.0 Äq.) 3-Benzylpyridon (**69**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 10 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Hierzu werden 125 µL (2.0 mM in CCl_4, 0.18 mg, 0.29 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 16.0 mg (90.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 29.0 mg (134 µmol, 59%) **99** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

42.0 mg (227 µmol, 1.0 Äq.) 3-Benzylpyridon (**69**) und 203 mg (576 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 6 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 125 µL (2.0 mM in CCl_4, 0.18 mg, 0.29 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 16.0 mg (90.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:0) aufgereinigt. Durch erneute säulenchromatographische Auftrennung (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:10:1 → 9:0:1:) erhält man 36.0 mg (166 µmol, 73%, 69% *ee*) **99** als farbloser Feststoff.

DC: R_f = 0.73 (EtOAc) [CAM].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 24.7 min, 34.6 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –173.0 (c = 0.06 in CH_2Cl_2) [69% *ee*].

Smp.: 125-138 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3434 (m, NH), 3092 (m), 1719 (m, C=O), 1681 (vs, CONHCO), 1632 (s), 1387 (w), 1258 (s, C-O), 1153 (m), 1113 (m), 863 (w), 700 (w).

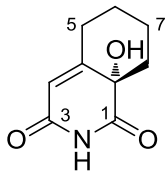
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.08 (d, ^2J = 13.2 Hz, 1 H, H-7), 3.17 (d, ^2J = 13.2 Hz, 1 H, H-7), 3.64 (s, 1 H, OH), 6.09 (dd, ^3J = 10.3 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 6.75 (d, ^3J = 10.3 Hz, 1 H, H-4), 7.09-7.13 (m, 2 H, H-9), 7.26-7.29 (m, 3 H, H-10, H-11), 8.37 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 48.8 (t, C-7), 73.7 (s, C-3), 121.4 (d, C-5), 127.8 (d, C-11), 128.4 (d, C-10), 130.3 (d, C-9), 132.5 (s, C-8), 147.0 (d, C-4), 163.8 (s, C-6), 175.4 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 214 (2) [M^+], 198 (1), 171 (1), 157 (1), 145 (1), 91 (100), 65 (10), 39 (3).

HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{11}NO_3$ [M^+], ber.: 217.0739, gef.: 217.0740.

(*S*)-8a-Hydroxy-6,7,8,8a-tetrahydroisochinolin-1,3(2*H*,5*H*)-dion (100)



100

$C_9H_{11}NO_3$
181.19 g/mol

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

68.3 mg (456 µmol, 1.0 Äq.) Tetrahydroisochinolon (**72**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 12 mL Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Hierzu werden 250 µL (1.95 mM in $PhCF_3$, 0.30 mg, 0.49 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 32.0 mg (186 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 48.0 mg (265 µmol, 58%) **100** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (168 µmol, 1.0 Äq.) Tetrahydroisochinolon (**72**) und 148 mg (419 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 5 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.68 mM in $PhCF_3$, 0.10 mg, 0.17 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 12.0 mg (67.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:0) aufgereinigt. Nach weiterer säulenchromatographischer Aufarbeitung (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:15:1) erhält man 14.0 mg (77.0 µmol, 46%, 68% *ee*) **100** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.74 (EtOAc) [CAM].

HPLC (OJ-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 70/30, 1 mL/min): t_R = 10.3 min, 15.8 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –82.2 (c = 0.45 in CH_2Cl_2) [68% *ee*].

Smp.: 137 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3460 (w, NH), 2938 (w, C_{al}), 1694 (s, C=O), 1640 (m, CONHCO), 1428 (w), 1389 (w), 1292 (m), 1263 (m, C-O), 1106 (w), 999 (w), 848 (w).

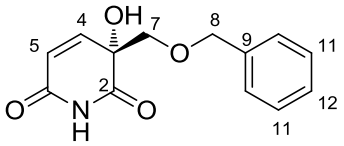
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.45 (*virt.* qt, $^2J \cong {}^2J \cong 13.2$ Hz, $^3J \cong {}^3J \cong 3.9$ Hz, 1 H, CH_2), 1.60 (*virt.* td, $^2J \cong {}^2J \cong 13.5$ Hz, $^3J = 4.4$ Hz, 1 H, CH_2), 1.68-1.72 (m, 1 H, CH_2), 2.06 (*virt.* ddt, $^2J = 13.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^3J \cong {}^3J \cong 4.2$ Hz, 2 H, CH_2), 2.23 (*virt.* ddt, $^2J = 13.8$ Hz, $^3J = 4.1$ Hz, $^3J \cong {}^3J \cong 2.2$ Hz, 1 H, CH_2), 2.36 (*virt*. ddt, $^2J = 12.7$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, $^3J \cong {}^3J \cong 1.7$ Hz 1 H, CH_2), 2.74 (*virt.* tdd, $^2J \cong {}^2J \cong 13.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, CH_2), 3.70 (s, 1 H, OH), 5.92 (d, $^4J = 1.0$ Hz, 1 H, H-4), 8.96 (s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.3 (t, CH_2), 29.2 (t, CH_2), 31.4 (t, CH_2), 40.2 (t, CH_2), 70.8 (s, C-8a), 114.8 (d, C-4), 163.0 (s, C-4a), 164.2 (s, C-3), 177.0 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 181 (50) [M^+], 138 (75) [$(M–CONH)^+$], 125 (30), 115 (23), 109 (20), 67 (32), 53 (26), 39 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_9H_{11}NO_3$ [M^+], ber.: 181.0739, gef.: 181.0737.

(*R*)-3-[(Benzyloxy)methyl]-3-hydroxypyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (103)



103

$C_{13}H_{13}NO_4$
247.25 g/mol

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

50.0 mg (232 µmol, 1.0 Äq.) 3-Benzyloxymethylpyridon (**87**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 10 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (2.32 mM in $PhCF_3$, 0.14 mg, 0.23 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 16.0 mg (93.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromato-

graphisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 21.0 mg (85.0 µmol, 37%) des Produktes **103** als gelb-brauner Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (116 µmol, 1.0 Äq.) 3-Benzyloxymethylpyridon (**87**) und 102 mg (290 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 5 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.16 mM in $PhCF_3$, 71.0 µg, 0.12 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 8.0 mg (46.0 mmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugesetzt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 7:3 → 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Nach erneuter säulenchromatographischer Aufreinigung werden 11.0 mg (45.0 µmol, 38%, 85% *ee*) **103** als gelb-brauner Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.77 (EtOAc) [CAM].

HPLC (OD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 80/20, 1 mL/min): t_R = 12.2 min, 14.8 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –120.0 (c = 5.3 in CH_2Cl_2) [85% *ee*].

Smp.: 82 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3380 (w, NH), 1693 (br, C=O), 1637 (s, CONHCO), 1366 (m), 1289 (m, C-O), 1183 (m), 1128 (m), 1081 (m), 849 (m), 745 (m), 695 (m).

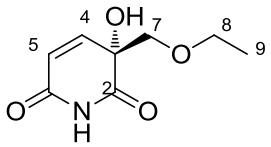
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.46 (d, ^2J = 8.8 Hz, 1 H, H-7), 3.60 (d, ^2J = 8.8 Hz, 1 H, H-7), 4.43 (s, 2 H, H-8), 6.15 (dd, ^3J = 10.1 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-5), 6.69 (d, ^3J = 10.1 Hz, 1 H, H-4), 7.12-7.30 (m, 5 H, H-10, H-11, H-12), 8.54 (s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 72.5 (s, C-3), 73.7 (t, C-8), 75.2 (t, C-7), 123.1 (d, C-5), 127.5 (d, 2 C, C-10), 128.0 (d, C-12), 128.5 (d, 2 C, C-11), 136.8 (s, C-9), 145.2 (d, C-4), 164.1 (s, C-6), 174.5 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 247 (1) [M^+], 217 (5) [$(M–CH_2O)^+$], 181 (8), 152 (8), 139 (9), 125 (55), 110 (77), 92 (55), 91 (100), 89 (17).

HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{11}NO_3$ [$(M–CH_2O)^+$], ber.: 217.0733, gef.: 217.0730.

(*R*)-3-(Ethoxymethyl)-3-hydroxypyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (102)



102

$C_8H_{11}NO_4$
185.18 g/mol

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

50.0 mg (326 µmol, 1.0 Äq.) Ethyloxymethylpyridon (**86**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 10 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (3.3 mM in $PhCF_3$, 0.2 mg, 0.33 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 22.5 mg (131 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat addiert. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1 → 1:0 → EtOAc/MeOH = 4:1) aufgereinigt. Es werden 20.0 mg (108 µmol, 34%) **102** als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (163 µmol, 1.0 Äq.) Ethyloxymethylpyridon (**86**) und 144 mg (408 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 5 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (3.3 mM in $PhCF_3$, 0.20 mg, 0.33 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 11.2 mg (65.0 mmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat addiert. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:10:1) aufgereingt. Es werden 9.0 mg (49.0 µmol, 30%, 79% *ee*) **102** in Form farbloser Kristalle erhalten.

DC: R_f= 0.74 (EtOAc) [CAM].

HPLC (OD, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 21.4 min, 23.4 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –138.3 (c = 4.1 in CH_2Cl_2) [79% *ee*].

Smp.: 105 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3458 (m, NH), 3414 (m), 1687 (br, C=O), 1633 (s, CONHCO), 1378 (m), 1264 (s), 1184 (w), 1119 (s), 1100 (m), 849 (m), 685 (w).

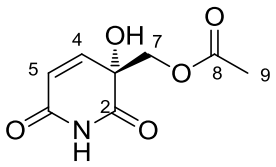
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.12 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, H-9), 3.49 (q, ^3J = 7.2 Hz, 2 H, H-8), 3.52 (d, ^2J = 9.2 Hz, 1 H, H-7), 3.63 (d, ^2J = 9.2 Hz, 1 H, H-7), 6.22 (dd, ^3J = 10.1 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-5), 6.78 (d, ^3J = 10.1 Hz, 1 H, H-4), 8.41 (s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 14.8 (q, C-9), 67.7 (t, C-8), 72.7 (s, C-3), 76.0 (t, C-7), 123.0 (d, C-5), 145.2 (d, C-4), 164.1 (s, C-6), 174.5 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 185 (1) [M^+], 168 (3) [$(M–OH)^+$], 127 (20), 91 (17), 82 (33), 61 (25), 59 (100), 45 (28), 43 (89).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_{10}NO_3$ [$(M–OH)^+$], ber.: 168.0655, gef.: 168.0655.

(*R*)-(3-Hydroxy-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyridin-3-yl)methylacetat (101)



$C_8H_9NO_5$
199.16 g/mol

101

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (150 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetyloxymethylpyridon (**91**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 3.9 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.5 mM in $PhCF_3$, 92.0 µg, 0.15 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 10.3 mg (60.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat addiert. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 4.0 mg (20.0 µmol, 13%) **101** in Form eines farblosen Öls erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (150 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetyloxymethylpyridon (**91**) und 132 mg (374 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 3.9 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.5 mM in $PhCF_3$, 92.0 µg, 0.15 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung unter Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 10.3 mg (50.0 mmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat addiert. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 5.0 mg (25.0 µmol, 17%, 85% *ee*) **101** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.62 (EtOAc) [CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 70/30, 1 mL/min): t_R = 11.1 min, 13.0 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –112.0 (c = 0.18 in CH_2Cl_2) [85% *ee*].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3424 (m, NH), 3376 (m), 3175 (m), 3096 (m), 3063 (m), 2858 (m), 1751 (s, C=O), 1690 (br, C=O), 1637 (s), 1373 (m), 1281 (s), 1133 (m), 1049 (w), 859 (w).

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.05 (s, 3 H, H-9), 3.57 (s, 1 H, OH), 4.10 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H, H-7), 4.41 (d, ^2J = 11.0 Hz, 1 H, H-7), 6.26 (dd, ^3J = 10.3 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 6.79 (d, ^3J = 10.3 Hz, 1 H, H-4), 8.21 (s, 1 H, NH).

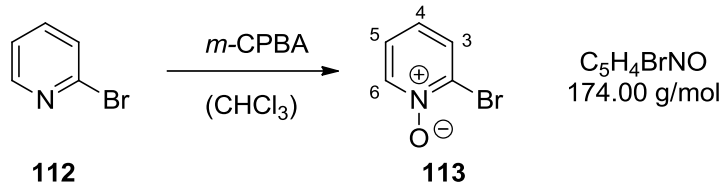
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.5 (q, C-9), 67.8 (t, C-7), 71.7 (s, C-3), 123.5 (d, C-5), 144.0 (d, C-4), 163.3 (s, C-6), 169.9 (s, C-8), 173.2 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 199 (1) [M^+], 169 (1), 127 (3), 126 (65), 114 (7), 96 (8), 82 (12), 43 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_7NO_4$ [$(M–CH_2O)^+$], ber.: 169.0370, gef.: 169.0365.

5.5 Synthese eines Modellsubstrats

2-Brompyridin-1-oxid (113)[136]



112 **113**

6.10 mL (10.0 g, 63.3 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brompyridin (**112**) und 17.2 g (69.6 mmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA werden in Chloroform über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 5:1) aufgereinigt. Es werden 10.2 g (58.8 mmol, 93%) **113** als weiß-grauer Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.43 (EtOAc/MeOH = 7:3) [UV].

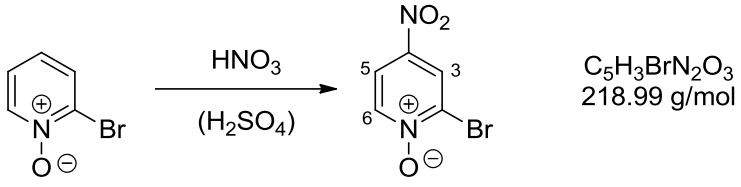
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.24 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.9 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-4), 7.44 (ddd, ^3J = 8.4 Hz, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-5), 7.91 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-3), 8.45 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 125.5 (d, C-5), 125.7 (d, C-4), 131.0 (d, C-3), 131.8 (s, C-2), 140.2 (d, C-6).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 10.19 min [STD]): *m/z* (%) = 175 [$(C_5H_4{}^{81}BrNO)^+$], 173 [$(C_5H_4{}^{79}BrNO)^+$], 157 (13) [$(C_5H_4{}^{79}BrN)^+$], 119 (12), 94 (14) [$(C_5H_4NO)^+$], 78 (57), 66 (57), 51 (35).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[128]

2-Brom-4-nitropyridin-1-oxid (114)[129,136]



113 **114**

10.0 g (57.5 mmol) 2-Brompyridin-*N*-oxid (**113**) werden in 15 mL konz. Schwefelsäure und 27 mL rauchender Salpetersäure drei Stunden bei 130 °C gerührt und anschließend in 200 mL Eiswasser gegeben. Mit festem Na_2CO_3 wird die Lösung neutralisiert. Das ausfallende Produkt wird abfiltriert, mit etwas Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 8.12 g (37.1 mmol, 65%) **113** als gelber Feststoff gewonnen.

DC: R_f= 0.82 (EtOAc/MeOH = 7:3) [UV].

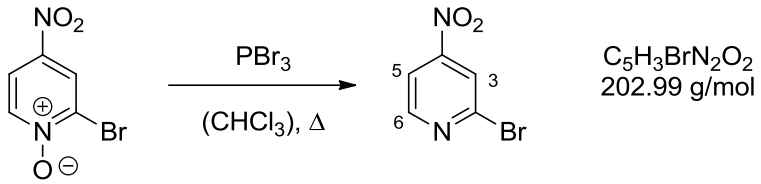
^{1}H-NMR (360 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 8.19 (dd, ^3J = 7.0 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 8.60 (d, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 8.52 (d, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-3).

^{13}C-NMR (90 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 119.6 (d, C-5), 125.1 (d, C-3), 133.0 (s, C-2), 140.7 (d, C-6), 141.4 (s, C-4).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 12.2 min [STD]): *m/z* (%) = 220 (99) [$(C_5H_3{}^{81}BrN_2O_3)^+$], 218 (100) [$(C_5H_3{}^{79}BrN_2O_3)^+$], 204 (39) [$(C_5H_3{}^{81}BrN_2O_2)^+$], 202 (39) [$(C_5H_3{}^{79}BrN_2O_2)^+$], 190 (51), 188 (51), 174 (13), 156 (33), 131 (28), 63 (95).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[129]

2-Brom-4-nitropyridin (115)[136]



114 **115**

2.00 g (9.13 mmol, 1.0 Äq.) **114** und 25 mL Chloroform werden mit 7.20 g (26.5 mmol, 2.9 Äq.) Phosphortribromid versetzt und für 45 Minuten unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf 50 mL Eiswasser gegeben, mit 10% Natronlauge den pH-Wert auf 7 eingestellt, mit Chloroform (3 × 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, Pentan/EtOAc = 3:1) aufgereinigt. Es werden 1.77 g (8.75 mmol, 96%) **115** als gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.86 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV].

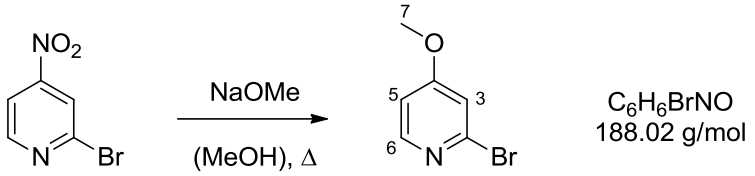
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.00 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-5), 8.23 (d, ^4J = 2.0 Hz, 1 H, H-3), 8.69 (d, ^3J = 5.4 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 115.5 (d, C-5), 121.4 (d, C-3), 143.5 (s, C-2), 152.2 (d, C-6), 154.5 (s, C-4).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 8.11 min [STD]): *m/z* (%) = 204 (61) [$(C_5H_3{}^{81}BrN_2O_2)^+$], 202 (62) [$(C_5H_3{}^{79}BrN_2O_2)^+$], 158 (46), 156 (47), 131 (29), 129 (29), 76 (14), 50 (35).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[130]

2-Brom-4-methoxypyridin (116)[131]



115 **116**

190 mg (8.13 mmol, 1.1 Äq.) Natrium werden portionsweise zu 15 mL trockenem Methanol gegeben. Nach vollständiger Reaktion werden 1.50 g (7.39 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brom-4-nitropyridin (**115**) zugefügt. Nach drei Stunden Sieden wird vollständiger Umsatz mit Hilfe der DC beobachtet, sodass das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, Pentan/EtOAc = 3:1) aufgereinigt wird. Man erhält 1.49 g (7.39 mmol, quant.) **116** als gelbes Öl.

DC: R_f = 0.67 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV].

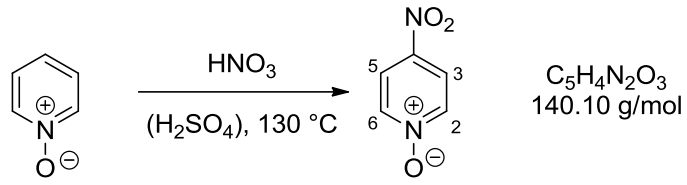
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.85 (s, 3 H, H-7), 6.78 (dd, ^3J = 5.8 Hz, ^4J = 2.4 Hz, 1 H, H-5), 7.00 (d, ^4J = 2.4 Hz, 1 H, H-3), 8.17 (d, ^3J = 5.8 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 55.6 (q, C-7), 110.2 (d, C-5), 113.2 (d, C-3), 143.0 (s, C-2), 150.6 (d, C-6), 166.8 (s, C-4).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 8.05 min [STD]): *m/z* (%) = 189 (54) [$(C_6H_6{}^{81}BrNO)^+$], 187 (55) [$(C_6H_6{}^{79}BrNO)^+$], 167 (5), 165 (5), 108 (100) [$(C_6H_6NO)^+$], 93 (27).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[132]

4-Nitropyridin-1-oxid (120)[137]



120

24.6 g (259 mmol) Pyridin-*N*-oxid werden in 74 mL konz. Schwefelsäure und 20 mL rauchender Salpetersäure vier Stunden bei 130 °C gerührt. Die Reaktion wird in 400 mL Eiswasser gegossen und mit festem Na_2CO_3 neutralisiert. Der ausfallende Niederschlag wird abfiltriert. Es werden 28.8 g (206 mmol, 79%) **120** als gelben Feststoff erhalten.

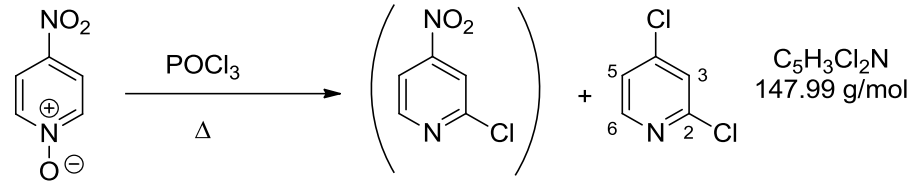
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.21 (dd, ^3J = 8.5 Hz, ^4J = 2.8 Hz, 2 H, H-3), 8.39-8.43 (m, 2 H, H-2).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 121.2 (d, 2 C, C-3), 140.1 (d, 2 C, C-2), 141.9 (s, C-4).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 11.00 min [STD]): *m/z* (%) = 140 (100) [M^+], 124 (32) [$(M–O)^+$], 110 (64), 94 (10), 78 (39), 63 (51), 51 (64).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[133,134,137]

2,4-Dichlorpyridin 121[135,136,137]



120 **121**

10.0 g (67.1 mmol) 4-Nitropyridin-*N*-oxid (**120**) werden in 50 mL Phosphoroxychlorid zwei Stunden bei 110 °C zum Sieden erhitzt und anschließend das Phosphoroxychlorid abdestilliert. Der Rückstand wird mit 5 g Eis versetzt, der pH-Wert mit 1 M-NaOH-Lsg. auf pH 5 gestellt und mit Diethylether (3 × 80 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, Pentan/EtOAc = 9:1) aufgereinigt. Es wurden 1.59 g (10.8 mmol, 16%) 2,4-Dichlorpyridin (**121**) in Form eines gelben Öls erhalten.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.25 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-5), 7.38 (dd, ^4J = 1.8 Hz, ^5J = 0.5 Hz, 1 H, H-3), 8.31 (dd, ^3J = 5.4 Hz, ^5J = 0.5 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 123.1 (d, C-5), 124.6 (d, C-3), 146.0 (s, C-2), 150.4 (d, C-6), 152.5 (s, C-4).

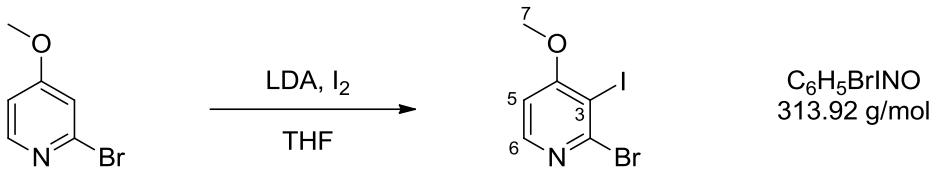
GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 4.79 min [STD]): *m/z* (%) = 147 (100) [M^+], 112 (100) [$(M–Cl)^+$].

Verunreinigung an 2-Chlor-4-nitropyridin enthalten:

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 7.67 min [STD]): *m/z* (%) = 158 (72) [M^+], 147 (16), 112 (100) [$(M–Cl)^+$], 85 (59), 76 (22), 50 (44).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[137]

2-Brom-3-iod-4-methoxypyridin (117)



116 **117**

Zu 15.0 µL (10.8 mg, 106 µmol, 1.0 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 2 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre bei –78 °C werden 425 µL (2.5 M in Hexan, 106 µmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium getropft. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur werden 20.0 mg (106 µmol, 1.0 Äq.) 2-Brom-4-methoxypyridin (**116**), gelöst in 1 mL THF, zugetropft und weiterhin für 1.5 Stunden bei –78 °C gerührt. Nun werden 27.0 mg (106 µmol, 1.0 Äq.) Iod, gelöst in 1 mL THF, zugetropft und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Schließlich wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:4) aufgereinigt. Es werden 8.0 mg (25.0 µmol, 24%) **117** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.22 (EtOAc/Pentan = 1:4) [UV].

Smp.: 145 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2924 (w), 2856 (w), 1557 (s), 1446 (m), 1418 (m), 1364 (m), 1292 (s, C-O), 1026 (s), 1007 (s), 825 (s).

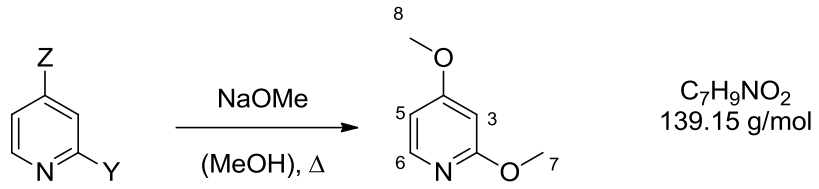
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.95 (s, 3 H, H-7), 6.66 (d, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, H-5), 8.19 (d, ^3J = 5.6 Hz, H-6).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 57.1 (q, C-7), 91.6 (s, C-3), 105.5 (d, C-5), 150.0 (s, C-2), 150.4 (d, C-6), 166.7 (s, C-4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 315 (100) [($C_6H_5ON^{81}Br^{127}I)^+$], 313 (100) [($C_6H_5ON^{79}Br^{127}I)^+$],234 (40) [$(M–Br)^+$], 219 (15), 204 (33), 193 (5), 84 (15), 44 (27).

HRMS (EI): ber. für $C_6H_5{}^{79}Br^{127}INO$ [M^+], ber.: 312.8594, gef.: 312.8597.

2,4-Dimethoxypyridin (118)[138]



116 Y=Br, Z=OMe
121 Y=Z=Cl

118

390 mg (16.0 mmol, 10.0 Äq.) Natrium werden portionsweise zu in 5 mL trockenem Methanol gegeben. Nach vollständiger Reaktion werden hierzu 300 mg (1.60 mmol, 1.0 Äq.) 2-Brom-4-methoxypyridin (**116**), gelöst in 1 mL Methanol gegeben und über Nacht zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, Pentan/EtOAc = 7:1) aufgereinigt. Es werden 99.0 mg (710 µmol, 45%) **118** als farbloses bis gelbliches Öl erhalten.

Die Vorschrift ist exemplarisch für 2-Brom-4-methoxypyridin (**116**) beschrieben und analog für 2,4-Dichlorpyridin (**121**) anwendbar. Hier wurde bei einer Ansatzgröße von 9.46 mmol eine Ausbeute von 73% für **118** erzielt.

DC: R_f = 0.56 (EtOAc/Pentan = 1:4) [UV].

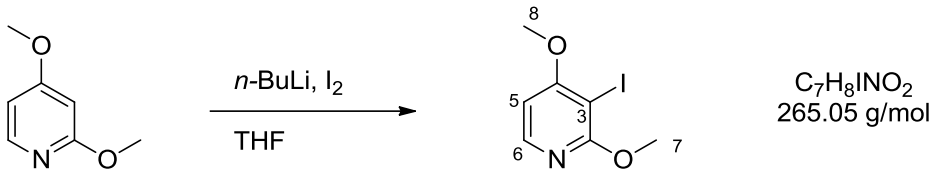
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.80 (s, 3 H, H-7), 3.92 (s, 3 H, H-8), 6.20 (d, ^4J = 2.2 Hz, 2 H, H-3), 6.47 (dd, ^3J = 6.0 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-5), 7.96 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 53.5 (q, C-8), 55.1 (q, C-7), 93.9 (d, C-3), 106.2 (d, C-5), 147.4 (d, C-6), 166.0 (s, C-4), 167.8 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 6.10 min [STD]): *m/z* (%) = 139 (55) [M^+], 138 (100), 109 (46), 79 (13), 68 (13), 52 (13).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[138]

3-Iod-2,4-dimethoxypyridin (120)



118 **120**

Zu 100 mg (719 µmol, 1.0 Äq.) 2,4-Dimethoxypyridin (**118**) in 8 mL trockenem THF bei –78 °C werden tropfenweise 375 µL (2.3 M in Hexan, 862 µmol, 1.2 Äq.) *n*-Butyllithium zugefügt. Nach 30 Minuten Rühren bei dieser Temperatur werden 274 mg (1.08 mmol, 1.5 Äq.) elementares Iod, gelöst in 2 mL THF, zugetropft. Über Nacht wird die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt, danach das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, mit 15 mL $NaSO_3$-Lsg. versetzt und mit Dichlormethan (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Schließlich wird säulenchromatographisch (SiO_2, Et_2O/Pentan = 1:5) aufgereinigt. Es werden 139 mg (524 µmol, 73%) **120** als farbloser Feststoff gewonnen.

DC: R_f = 0.39 (EtOAc/Pentan = 1:4) [UV].

Smp.: 100 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2977 (w), 1582 (s), 1470 (m), 1384 (s), 1274 (s, C-O), 1103 (s), 1013 (m), 793 (m).

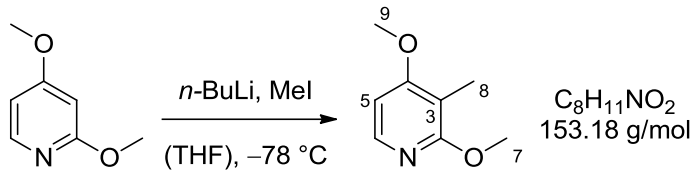
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.93 (s, 3 H, H-8), 3.98 (s, 3 H, H-7), 6.43 (d, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, H-5), 7.97 (d, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 55.0 (q, C-7), 56.7 (q, C-8), 69.5 (s, C-3), 101.9 (d, C-5), 147.9 (d, C-6), 164.2 (s, C-2), 166.5 (s, C-4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 265 (100) [M^+], 236 (12), 205 (8), 138 (8), 108 (17), 78 (24).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_8INO_2$ [M^+], ber.: 264.9594, gef.: 264.9590.

2,4-Dimethoxy-3-methylpyridin (119)



118 **119**

Zu 2 mL THF bei –78 °C und 160 µL (1.85 M in Hexan, 302 µmol, 2.0 Äq.) *n*-Butyllithium werden 21.0 mg (151 µmol, 1.0 Äq.) 2,4-Dimethoxypyridin (**118**), gelöst in 1 mL THF, langsam zugetropft und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt bis 50 µL (107 mg, 755 µmol, 5.0 Äq.) Methyliodid langsam zugefügt werden. Die Reaktion wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, Pentan/Et_2O = 8:1) aufgereinigt. Es werden 15.0 mg (98.0 mmol, 65%) **119** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.46 (Et_2O/Pentan = 1:4) [UV].

Smp.: 65 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2918 (w), 1579 (br), 1460 (m), 1394 (s), 1308 (m), 1285 (m), 1267 (m, C-O), 1135 (s), 1095 (s), 806 (s), 716 (m).

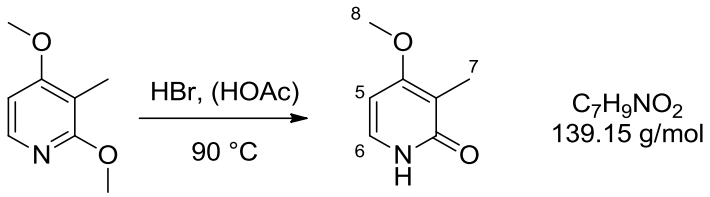
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.03 (s, 3 H, H-8), 3.84 (s, 3 H, H-9), 3.94 (s, 3 H, H-7), 6.49 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5), 7.94 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.7 (q, C-8), 53.6 (q, C-7), 55.6 (q, C-8), 101.2 (d, C-5), 106.9 (s, C-3), 144.5 (d, C-6), 163.5 (s, C-2), 164.6 (s, C-4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 154 (8), 153 (100) [M^+], 152 (45), 138 (45) [$(M–CH_3)^+$], 123 (18), 122 (15), 108 (15), 93 (15), 80 (14).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_{11}O_2N$ [M^+], ber.: 153.0784, gef.: 153.0787.

4-Methoxy-3-methylpyridin-2(1*H*)-on (110)



119 **110**

100 mg (623 µmol) 2,4-Dimethoxy-3-methylpyridin (**119**) werden in 1 mL konz. wässriger HBr und 1 mL Eisessig zwei Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wird mit konz. wässriger KOH-Lsg. neutralisiert und mit CH_2Cl_2 (4 × 50 mL) extrahiert. Das Produkt befindet sich in der wässrigen Phase. So wird diese am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Methanol = 9:1) aufgereinigt. Es werden 38.0 mg (273 µmol, 44%) **110** als gelber Feststoff erhalten, welcher sich an Luft rot-violett verfärbt.

DC: R_f = 0.12 (EtOAc) [UV, CAM].

Smp.: 162 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1634 (w, C=O), 1596 (m, CONH), 1485 (m), 1432 (m), 1278 (m, C-O), 1119 (s), 790 (br).

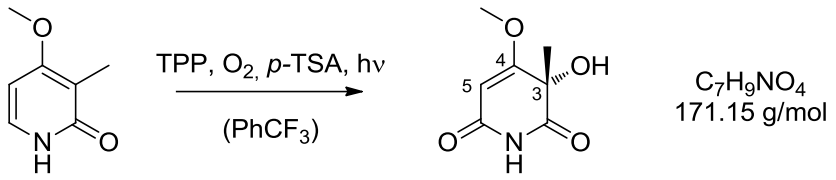
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.01 (s, 3 H, H-7), 3.86 (s, 3 H, H-8), 6.15 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-5), 7.34 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 13.21 (br. s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.4 (q, C-7), 56.1 (q, C-8), 95.5 (d, C-5), 110.6 (s, C-3), 132.8 (d, C-6), 165.5 (s, C-4), 166.4 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 140 (8), 139 (100) [M^+], 138 (25), 134 (45) [$(M–CH_3)^+$], 110 (15), 109 (25), 96 (15), 80 (25), 44 (17).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_9O_2N$ [M^+], ber.: 139.0628, gef.: 139.0626.

(*S*)-3-Hydroxy-4-methoxy-3-methylpyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (109)



110 **109**

Vorschrift der racemischen Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (180 µmol, 1.0 Äq.) 4-Methoxy-3-methylpyridon (**110**) werden in dem Bestrahlungsrohr in 12 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.79 mM in $PhCF_3$, 0.18 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 12.4 mg (70.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugeführt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 8.0 mg (47.0 µmol, 26%) **109** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Vorschrift der enantioselektiven Singulettsauerstoff-Reaktion:

25.0 mg (180 µmol, 1.0 Äq.) 4-Methoxy-3-methylpyridon (**110**) und 158 mg (449 µmol, 2.5 Äq.) (–)-Templat werden in dem Bestrahlungsrohr in 12 mL Trifluortoluol gelöst. Hierzu werden 100 µL (1.79 mM in $PhCF_3$, 0.18 µmol, 0.1 mol%) Tetraphenylporphin-Lösung im Sauerstoffgegenstrom gegeben und drei Bestrahlungsintervalle bei –20 °C durchgeführt. Nach dem ersten Bestrahlungsintervall werden 12.4 mg (70.0 µmol, 40 mol%) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat zugeführt. Nach den in der AAV beschriebenen drei Bestrahlungsintervallen wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (über SiO_2, EtOAc/Pentan 1:1 → 1:0) aufgereinigt. Nach weiterer säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/Methanol = 29:10:1 → 9:0:1:) werden 2.7 mg (16.0 µmol, 9%, 70% *ee*) **109** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.40 (EtOAc) [UV, CAM].

HPLC (OD, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 80/20, 1 mL/min): t_R = 14.4 min, 16.5 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –43.0 (c = 0.04 in CH_2Cl_2) [70% *ee*]

Smp.: 136 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3344 (w, NH), 3054 (w), 1681 (br, C=O), 1615 (s, CONHCO), 1310 (s), 1226 (s, CO), 1162 (s), 1142 (s), 1008 (m), 821 (m).

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.71 (s, 3 H, CH_3), 3.86 (s, 3 H, OCH_3), 5.30 (d, ^4J = 1.7 Hz, H-5), 8.38 (s, 1 H, NH).

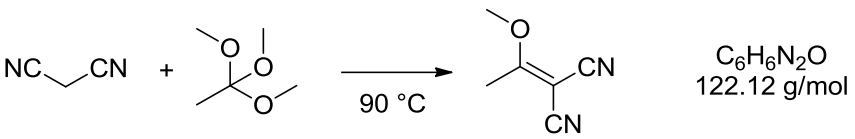
^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 28.5 (q, CH_3), 57.3 (q, OCH_3), 71.3 (s, C-3), 91.9 (d, C-5), 164.4 (s, C-6), 172.5 (s, C-4), 174.8 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 171 (4) [M^+], 156 (4), 149 (6), 129 (15), 128 (100), 100 (22), 85 (9), 70 (62), 43 (63).

HRMS (EI): ber. für $C_7H_9O_4N$ [M^+], ber.: 171.0526, gef.: 171.0528.

5.6 Synthese in Richtung Speranskatin

2-(1-Methoxyethyliden)malonitril (121)[140]



121

20.0 g (303 mmol, 1.0 Äq.) Malonitril und 43.0 mL (40.0 g, 333 mmol, 1.1 Äq.) Orthoessigsäuretrimethylester werden über Nacht bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Es werden 35.2 g (288 mmol, 95%) **121** als ein hellbraunes Öl erhalten, das ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe verwendet wird.

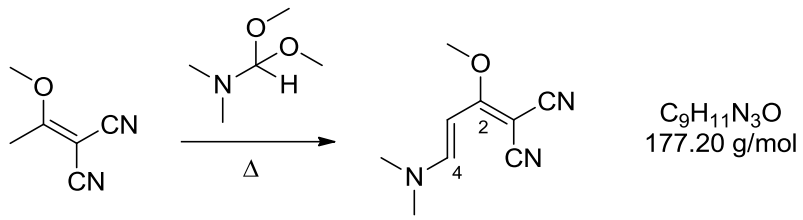
DC: R_f = 0.33(EtOAc/Pentan = 1:1) [$KMnO_4$].

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.40 (s, 3 H, CH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 7.29 min [STD]): *m/z* (%) = 122 (91) [M^+], 107 (13), 80 (100), 64 (38).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[139,140]

1,1-Dicyan-4-(*N*,*N*-dimethylamino)-2-methoxy-1,3-butadien (122)[141]



121 **122**

24.5 g (200 mmol, 1.0 Äq.) Edukt (**121**) werden in 54 mL Methanol gelöst. Hierzu kann kurz erwärmt werden. Danach werden bei Raumtemperatur unter Rühren 40 mL (35.9 g, 301 mmol, 1.5 Äq.) Dimethylformamiddimethylacetal zugegeben und für 1.5 Stunden zum Sieden erhitzt. Bei Kühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung fest. Es wird mit 20 mL Pentan gewaschen und im Hochvakuum über Nacht getrocknet. Es werden 25.0 g (141 mmol, 71%) **122** als roter Feststoff erhalten. Dieser kann aus Methanol umkristallisiert werden, aber auch ohne Aufarbeitung als Rohprodukt in der weiteren Synthese verwendet werden.

DC: R_f= 0.11 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

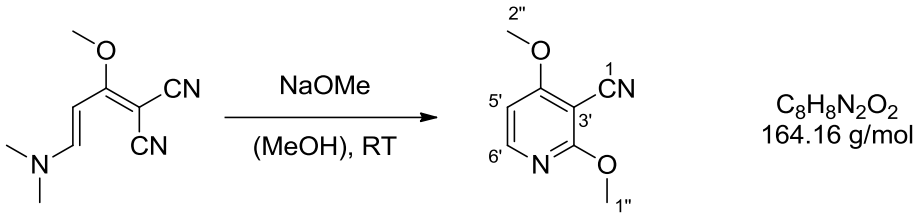
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.92 (s, 3 H, NCH_3), 3.18 (s, 3 H, NCH_3), 4.07 (s, 3 H, OCH_3), 5.05 (d, ^3J = 12.3 Hz, 1 H, H-3), 7.53 (d, ^3J = 12.3 Hz, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (91 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 37.5 (q, NCH_3), 45.9 (q, OCH_3), 60.8 (q, 2 C, NCH_3), 87.4 (d, C-3), 116.3 (s, CN), 117.6 (s, CN), 153.0 (d, C-4), 181.9 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 13.73 min [STDHT], 15.75 min [STD]): *m/z* (%) = 177 (100) [M^+], 162 (6), 146 (13), 137 (11), 119 (9), 82 (17).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[141]

2,4-Dimethoxynicotinnitril (123)[142]



122 **123**

10.3 g (448 mol, 3.0 Äq.) Natrium werden in 440 mL trockenem Methanol zur Reaktion gebracht. Anschließend werden bei Raumtemperatur 25.0 g (141 mmol, 1.0 Äq.) Edukt **122** gelöst. Die Reaktion wird fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt. Auch wenn in der Literatur von Rückfluss kochen berichtet wird, sollte jede Temperaturerhöhung tunlichst unterbleiben. Nach beendeter Reaktion wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand aus 150 mL Wasser umkristallisiert. Es werden 9.24 g (56.3 mmol, 40%) **123** als elfenbeinfarbener Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.42 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

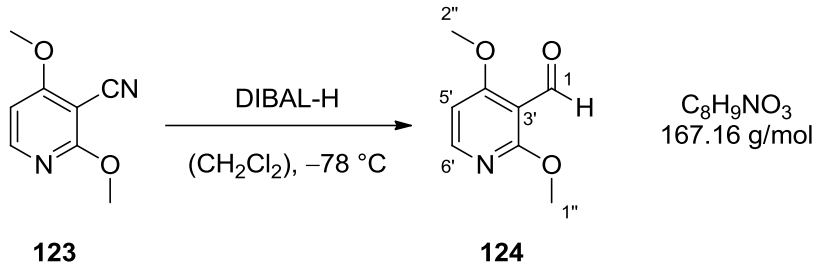
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.96 (s, 3 H, H-2''), 4.00 (s, 3 H, H-1''), 6.56 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5'), 8.17 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6').

^{13}C-NMR (62.5 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 54.7 (q, C-1''), 56.8 (q, C-2''), 85.3 (s, C-3'), 101.3 (d, C-5'), 113.0 (s, C-1), 152.0 (d, C-6'), 166.2 (s, C-2'), 169.8 (s, C-4').

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 12.44 min [STDHT], 12.48 min [STD]): *m/z* (%) = 164 (48) [M^+], 136 (100), 104 (41), 95 (7), 77 (19), 63 (12).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[142]

2,4-Dimethoxynicotinaldehyd (123)



123 **124**

1.50 g (9.14 mmol, 1.0 Äq.) 2,4-Dimethoxynicotinnitril (**123**) werden in 100 mL trockenem Dichlormethan gelöst, auf –78 °C gekühlt und 18.3 mL (1 N in Hexan, 18.3 mmol, 2.0 Äq.) DIBAL-H innerhalb von vier Minuten zugetropft. Nach einer Stunde Rühren bei dieser Temperatur werden erneut 18.3 mL (1 N in Hexan, 18.3 mmol, 2.0 Äq.) DIBAL-H addiert und nochmals eine Stunde gerührt. Nach beendeter Reaktion werden 10 mL Methanol zugetropft und auf Raumtemperatur erwärmt. Nun werden 30 mL Natriumkaliumtartrat-Lösung hinzugegeben und 30 Minuten gerührt, danach die Phasen getrennt, die wässrige noch mit CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2 EtOAc/Pentan = 2:3 → 1:0) aufgereinigt. Es werden 918 mg (5.49 mmol, 60%) **124** in Form eines weiß-gelblichen Feststoffs erhalten.

DC: R_f= 0.37 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM, Dinitrophenylhydrazin-Lsg.(gelb)].

Smp.: 88 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2956 (w), 2875 (w, CHO), 2780 (w), 1679 (s, C=O), 1575 (s), 1485 (s), 1453 (m), 1386 (s), 1279 (s, C-O), 1111 (s), 843 (m), 818 (m).

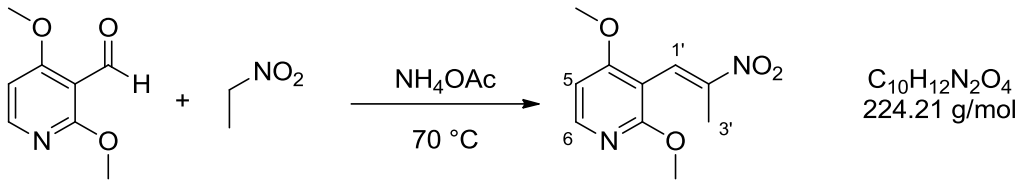
^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.86 (s, 3 H, H-2''), 3.93 (s, 3 H, H-1''), 6.51 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5'), 8.10 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6'), 10.32 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 54.2 (q, C-2''), 56.4 (q, C-1''), 102.0 (d, C-5'), 107.5 (s, C-3'), 153.0 (d, C-6'), 165.4 (s, C-2'), 168.5 (s, C-4'), 188.0 (d, C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 167 (100) [M^+], 166 (75), 152 (35), 138 (75), 109 (57), 77 (40), 44 (50).

HRMS (EI): ber. für $C_8H_9NO_3$ [M^+], ber.: 167.0577, gef.: 167.0574.

(E)-2,4-Dimethoxy-3-(2-nitroprop-1-en-1-yl)pyridin (125)



124 **125**

871 mg (5.21 mmol, 1.0 Äq.) **124** werden in 30 mL Nitroethan gelöst und mit 8.03 g (104 mmol, 20.0 Äq.) Ammoniumacetat versetzt. Die Mischung wird sechs Stunden bei 70 °C gerührt und nach beendeter Reaktion das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. 25 mL Wasser und 25 mL konz. NaCl-Lsg. werden zugegeben und mit CH_2Cl_2 (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2 EtOAc/Pentan = 3:7) gereinigt. Es werden 749 mg (3.33 mmol, 64%) **125** als gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.58 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

Smp.: 105 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2952 (w), 2840 (w), 1657 (m), 1577 (s, NO_2), 1515 (s), 1457 (m), 1395 (s), 1322 (m), 1281 (s, C-O), 1126 (s), 1092 (s), 984 (m), 801 (m).

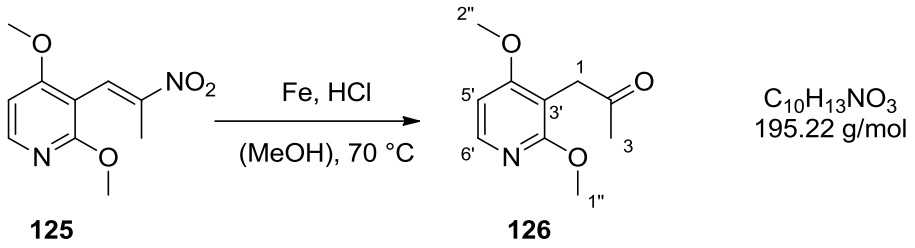
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.10 (d, ^4J = 1.1 Hz, 3 H, H-3'), 3.90 (s, 3 H, C4-OCH_3), 3.96 (s, 3 H, C2-OCH_3)], 6.59 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5), 7.84 (s, 1 H, H-1'), 8.13 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.4 (q, C-3'), 54.1 (q, C2-O*C*H_3), 56.1 (q, C4-O*C*H_3), 101.7 (d, C-5), 103.5 (s, C-3), 125.3 (d, C-1'), 149.4 (d, C-6), 150.0 (s, C-2'), 162.3 (s, C-2), 164.9 (s, C-4).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 224 (70) [M^+], 178 (100), 177 (70), 163 (65), 162 (80), 148 (35), 134 (25), 120 (17), 77 (17), 44 (41).

HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{12}N_2O_4$ [M^+], ber.: 224.0792, gef.: 224.0795.

1-(2,4-Dimethoxypyridin-3-yl)propan-2-on (126)



125 **126**

749 mg (3.34 mmol, 1.0 Äq.) **125** werden in 25 mL Methanol gelöst, woraufhin 373 mg (6.70 mmol, 2.0 Äq.) Eisenspäne zugegeben werden. Danach werden 4 mL konz. Salzsäure hinzugetropft und 30 Minuten bei 70 °C unter Rühren erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die grünliche Lösung unter vermindertem Druck eingeengt, mit 50 mL $NaHCO_3$-Lsg. neutralisiert, weiterhin mit 25 mL konz. NaCl-Lsg. versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:4) aufgereinigt. Es werden 196 mg (1.00 mmol, 30%) **126** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.54 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2950 (w), 2847 (w), 1722 (m, C=O), 1712 (m), 1585 (s), 1458 (m), 1403 (s), 1276 (s, C-O), 1116 (s), 1094 (s), 802 (m).

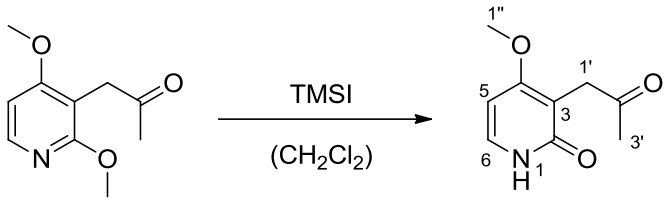
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.11 (s, 3 H, H-3), 3.63 (s, 2 H, H-1), 3.81 (s, 3 H, H-2''), 3.90 (s, 3 H, H-1''), 6.51 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5'), 8.00 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6').

^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 29.3 (q, C-3), 38.0 (t, C-1), 53.9 (q, C-1''), 55.9 (q, C-2''), 101.6 (d, C-5'), 104.8 (s, C-3'), 146.5 (d, C-6'), 163.4 (s, C-2'), 165.0 (s, C-4'), 206.2 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 195 (20) [M^+], 180 (7), 163 (6), 153 (30), 152 (100), 122 (40), 92 (27), 43 (21).

HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{13}NO_3$ [M^+], ber.: 195.0890, gef.: 195.0890.

4-Methoxy-3-(2-oxopropyl)pyridin-2(1*H*)-on (127)



126 **127**

24.7 mg (127 µmol, 1.0 Äq.) **126** werden in 3 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst mit 40.0 µL (51.0 mg, 253 µmol, 2.0 Äq.) Trimethylsilyliodid versetzt. Die Lösung wird vier Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Falls der Umsatz noch nicht vollständig ist, werden erneut 2.0 Äq. TMSI zugegeben und weiterhin erhitzt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch 2 mL Methanol abgebrochen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 9:1 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 18.4 mg (102 µmol, 80%) **127** in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: R_f = 0.32 (EtOAc/MeOH = 4:1) [UV, CAM, Vanillin(blau)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2916 (w), 2844 (w), 1716 (m, C=O), 1631 (br, C=O), 1609 (br), 1555 (s), 1476 (s), 1438 (s), 1388 (m), 1357 (m), 1268 (s), 1249 (s, C-O), 1155 (m), 1101 (s), 773 (s).

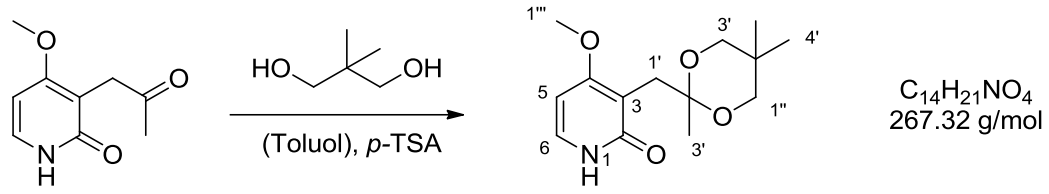
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.14 (s, 3 H, H-3'), 3.60 (s, 2 H, H-1'), 3.85 (s, 3 H, H-1''), 6.20 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-5), 7.48 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-6), 12.13 (br. s, 1 H, NH).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 29.7 (q, C-3'), 38.5 (t, C-1'), 56.5 (q, C-1''), 95.7 (d, C-5), 108.0 (s, C-3), 135.1 (d, C-6), 165.0 (s, C-2), 166.6 (s, C-4), 208.0 (s, C-2').

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 181 (20) [M^+], 167 (10), 149 (30), 138 (80), 81 (35), 69 (70), 57 (43), 43 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_9H_{11}NO_3$ [M^+], ber.: 181.0733, gef.: 181.0732.

4-Methoxy-3-[(2,5,5-trimethyl-1,3-dioxan-2-yl)methyl]pyridin-2(1*H*)-on (128)



127 **128**

55.8 mg (276 µmol, 1.0 Äq.) **127**, 64.0 mg (616 µmol, 2.0 Äq.) Neopentylglycol und 6.0 mg (28.0 µmol, 0.1 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure werden in 5 mL Toluol mit Wasserabscheider fünf Stunden zum Sieden erhitzt, danach das Lösungsmittel entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/MeOH = 9:1) gereinigt. Es werden 44.5 mg (166 µmol, 54%) **128** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

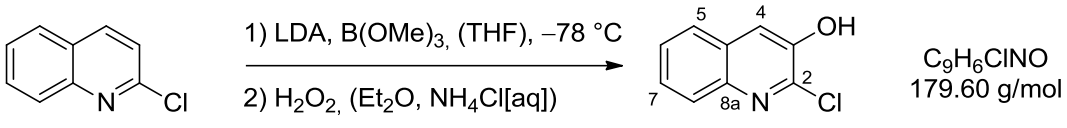
DC: R_f = 0.58 (EtOAc/MeOH = 4:1) [UV, CAM, Vanillin].

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.83 (s, 3 H, CH_3), 0.99 (s, 3 H, CH_3), 1.33 (s, 3 H, CH_3), 3.06 (s, 2 H, H-1'), 3.41 (d, ^2J = 11.4 Hz, 2 H, CH_2), 3.86 (d, ^2J = 11.4 Hz, 2 H, CH_2), 3.84 (s, 3 H, H-1'''), 6.12 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-5), 7.37 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 22.5 (q, 2 C, C-4'), 22.9, 23.5, 28.3, 30.1 (s, C-2'), 56.1 (q, C-1'''), 70.7 (t, 2 C, C-1''), 95.6 (d, C-5), 100.6, 110.5 (s, C-3), 134.2 (d, C-6), 166.2 (s, C-2), 166.9 (s, C-4).

5.7 Intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen

2-Chlorchinolin-3-ol (131)[143]



130 **131**

Zu einer Lösung aus 5.10 mL (3.67 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) Di-*iso*-propylamin in 90 mL trockem THF werden unter Argonatmosphäre bei –20 °C 14.5 mL (2.5 M in Hexan, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium hinzugetropft. Nach Zugabe wird eine Stunde bei 0 °C weitergerührt und schließlich auf –78 °C heruntergekühlt, bevor 5.94 g (36.3 mmol, 1.0 Äq.) 2-Chlorchinolin (**130**), in 18 mL THF gelöst, hinzugetropft werden. Die Reaktion wird zwei Stunden bei –78 °C weitergerührt bis 4.1 mL (3.77 g, 36.3 mmol, 1.0 Äq.) Trimethylborat, gelöst in 18 mL THF, langsam dazugegeben werden. Nun wird wiederum zwei Stunden bei –78 °C gerührt, bis die Reaktion mit der Zugabe von wässrigem THF (1 mL H_2O in 6 mL THF) abgebrochen wird. 110 mL Wasser und 110 mL Diethylether werden hinzugegeben, die wässrige Phase mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt und dann mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt. In den meisten Fällen jedoch konnte das Produkt nicht so abgetrennt werden, da es in der wässrigen Phase verblieb. So wurde diese am Rotationsverdampfer eingeengt und am Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wurde als gelber Feststoff (7.21 g, 34.8 mmol, 96%) erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter verwendet. DC: R_f= 0.53 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV]

So werden 7.20 g (34.7 mmol) Boronsäure in 160 mL Diethylether gelöst, mit 160 mL einer wässrigen Ammoniumchloridlösung (4.00 g, 74.8 mmol, NH_4Cl) versetzt und 40 mL Wasserstoffperoxid hinzugetropft. Die Mischung wird vier Stunden gerührt bis das ausgefallene Produkt abfiltriert, mit 130 mL Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wird. Es werden 4.57 g (25.4 mmol, 70%) **131** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.85 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV].

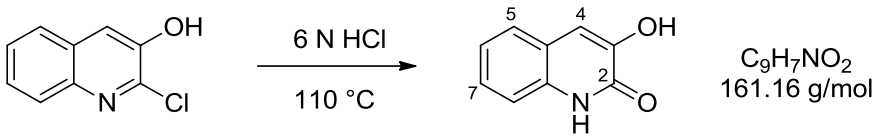
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.60-7.51 (m, 2 H, H-6, H-7), 7.68 (s, 1 H, H-4), 7.85 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 9.1 Hz, 2 H, H-5, H-8), 11.07 (s, 1 H, OH).

^{13}C-NMR (91 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 117.6 (d, C-4), 126.2 (d, C-5), 126.9 (d, C-7), 127.1 (d, C-6), 127.4 (d, C-8), 128.7 (s, C-4a), 141.2 (s, C-8a), 142.2 (s, C-2), 146.9 (s, C-3).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 11.43 min [STD]): *m/z* (%) = 179 (71) [M^+], 143 (62), 115 (100), 89 (19), 63 (17).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[143]

3-Hydroxychinolin-2(1*H*)-on (132)[143]



131 **132**

Wie in der Literatur[143] beschrieben werden 1.41 g (7.85 mmol) **131** in 25 mL 6 N Salzsäure suspendiert und für 24 Stunden bei 110 °C gerührt. Das Produkt beginnt schon in der Zeit als weißer Feststoff auszufallen. Dieser wird dann abfiltriert, mit 20 mL Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhält 1.19 g (7.37 mmol, 94%) **132** als weißer Feststoff.

DC: R_f= 0.68-0.21 (EtOAc/MeOH = 9:1) [UV].

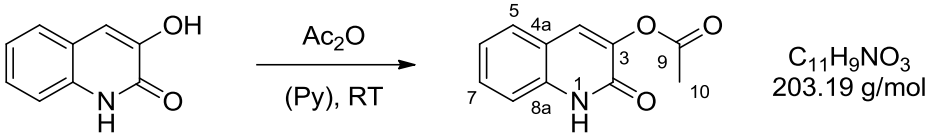
^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 7.08 (s, 1 H, H-4), 7.12 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.2 Hz 1 H, H6), 7.20-7.32 (m, 2 H, H-7, H-8), 7.48 (d, ^3J = 7.8 Hz, H-5), 12.00 (s, 1 H, H-1).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 122.4 (d, C-4), 114.7 (d, C-8), 120.7 (s, C-4a), 122.0 (d, C-6), 125.8 (d, C-5), 126.2 (d, C-7), 133.5 (s, C-8a), 146.2 (s, C-3), 158.5 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 14.16 min [STDHT]): *m/z* (%) = 161 (100) [M^+], 143 (18), 133 (14), 115 (30), 104 (21), 77 (10).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[143]

2-Oxo-1,2-dihydrochinolin-3-ylacetat (14)[144]



132 **14**

1.19 g (7.37 mmol, 1.0 Äq.) **132** werden in 30 mL trockenem Pyridin gelöst und mit 2.00 mL (2.15 g, 21.0 mmol, 2.9 Äq.) Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden gerührt und in einem 120 mL Eis/Wasser-Gemisch verdünnt. Das Präzipitat wird abfiltriert und in 50 mL Ethanol umkristallisiert. Es werden 818 mg (4.03 mmol, 55%) des Produktes **14** in Form farbloser Kristalle erhalten.

DC: R_f = 0.23 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

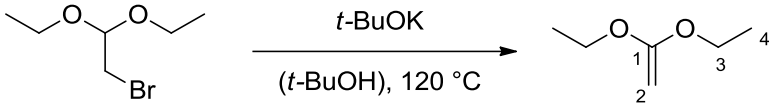
^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 2.29 (s, 3 H, H-10), 7.22 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-6), 7.34 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, H-8), 7.51 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, 1 H, H-7), 7.67 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 7.81 (s, 1

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 20.2 (q, C-10), 115.0 (d, C-8), 118.3 (s, C-4a), 122.2 (d, C-6), 127.6 (d, C-5), 128.2 (d, C-4), 129.8 (d, C-7), 136.8 (s, C-8a), 140.6 (s, C-3), 156.8 (s, C-2), 168.2 (s, C-9).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 16.1 min [STDHT]): *m/z* (%) = 203 (4) [M^+], 161 (100), 143 (13), 133 (11), 115 (13), 104 (9), 77 (8).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[144]

1,1-Diethoxyethen (133)[145]



$C_6H_{12}O_2$
116.15 g/mol

167 **133**

85.4 g (761 mmol, 1.5 Äq.) Kalium-*tert*-butylat werden in 415 mL (350 g) *tert*-Butanol gelöst. Hierzu werden 78 mL (100 g, 507 mmol, 1.0 Äq.) des Bromacetals **167** addiert und 24 Stunden bei 120 °C erhitzt. Es bildet sich ein weiß-hautfarbener Feststoff. Nach beendeter Reaktion wird bei Atmosphärendruck zunächst das *tert*-Butanol über eine große Vigreuxkolonne abdestilliert. Anschließend wird bei 200 mbar destilliert. Hier erhält man bei langer Kolonne zwei Fraktionen (bei 45 °C und bei ca. 55 °C). Letztere wird nochmals bei 200 mbar fraktioniert destilliert. Dabei ging das *tert*-Butanol wieder bei 45 °C über, das Produkt **133** bei 74 °C als farblose Flüssigkeit in 10-20% Ausbeute. Glasgeräte lassen sich mit konz. Salzsäure reinigen, der tiefrote Farbumschlag dient auch als Nachweis für das Reagenz.

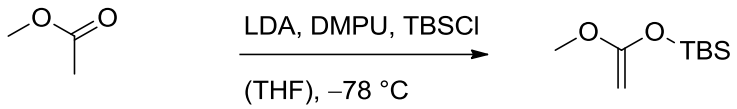
DC: R_f= 0.84 (Pentan/EtOAc = 4:1) [UV, Vanillin(schwarz)].

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 1.20 (t, ^3J = 7.0 Hz, 6 H, H-4), 3.10 (s, 2 H, H-2), 3.75 (q, ^3J = 7.0 Hz, 4 H, H-3).

^{13}C-NMR (63 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 14.2 (q, C-4), 63.0 (t, C-3), 113.6 (t, C-2), 164.1 (s, C-1).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[145]

***tert*-Butyl[(1-methoxyvinyl)oxy]dimethylsilan (138)**[146]



$C_9H_{20}O_2Si$
188.34 g/mol

138

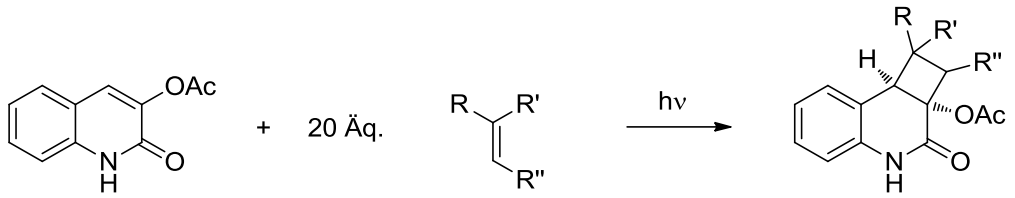
13.3 mL (96 mmol, 1.2 Äq.) Di-*iso*-propylamin werden in 200 mL trockenem THF unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nun werden bei dieser Temperatur

35.2 mL (2.5 M in Hexan, 88.0 mmol, 1.1 Äq.) *n*-Butyllithium zugetropft, 20 Minuten bei dieser Temperatur weitergerührt und schließlich auf –78 °C heruntergekühlt. Über einen Zeitraum von zehn Minuten werden 6.40 mL (5.90 g, 80.0 mmol, 1.0 Äq.) Essigsäuremethylester hinzugetropft. Die Reaktion wird weiterhin eine halbe Stunde bei −78 °C gerührt bis 16.0 mL (17.0 g, 133 mmol, 1.7 Äq.) 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU) und anschließend 13.3 g (88.0 mmol, 1.1 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, in 21 mL trockenem THF gelöst, zugetropft werden. Nach erneutem 30-minütigem Rühren bei –78 °C wird die Reaktion innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in 200 mL Pentan aufgenommen und einmal mit 100 mL Wasser, 100 mL konz. Kupfersulfat-, 100 mL konz. $NaHCO_3$- und schließlich mit 100 mL konz. NaCl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wird im Vakuum bei ca. 75 °C unter 30 mbar erneut destilliert. Es werden 11.6 g (67.4 mmol, 84%) **138** als farblose Flüssigkeit erhalten.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6): δ (ppm) = 0.14 (s, 6 H, $Si(CH_3)_2$), 0.89 (s, 9 H, $SiC(CH_3)_3$), 3.15 (s, 2 H, CCH_2), 3.48 (s, 3 H, OCH_3).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[146]

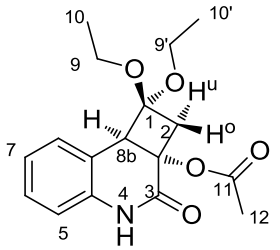
Allgemeine Arbeitsvorschrift für intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen



14

Für die intermolekulare [2+2]-Photocycloadditionen wird das 3-Acetoxychinolon (**14**) und je nach racemischen oder enantioselektiven Ansätzen das Templat in einem zuvor ausgeheizten Gefäß unter Argon-Atmosphäre vorgelegt, in dem angegebenen Lösungsmittel gelöst, 15 Minuten bei Argon-Einstrom im Ultraschallbad entgast und in 10.0 mg Chinolon/10 mL-Portionen auf Bestrahlungsrohre verteilt. Die Bestrahlungsrohre bestehen aus Duran®-Glas und haben eine Form von Reagenzgläsern, die an der Öffnung einen NS 14.5 Schliff besitzen. Nun wird erst das Olefin (20.0 Äq.) hinzugefügt und die Lösung durchmischt. So wird vermieden, dass die leicht flüchtigen Olefine beim Entgasen aus der Reaktionslösung entweichen. Nachfolgend werden die Reaktionen drei Stunden bei 366 nm im Rayonet-Reaktor bei Raumtemperatur oder bei –74 °C bestrahlt und wie angegeben aufgearbeitet.

1,1-Diethoxy-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (134)



$C_{17}H_{19}NO_5$
317.34 g/mol

134

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

120 mg (591 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 120 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit jeweils 130 µL (je 114 mg, insg. 11.8 mmol, 20.0 Äq.) 1,1-Diethoxyethen versetzt und zwei Stunden bei 366 nm bei RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und

säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:2) aufgereingt. Es werden 133 mg (416 µmol, 70%) **134** in Form eines weißen Feststoffs gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 130 µL (114 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) 1,1-Diethoxyethen versetzt und drei Stunden bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:1) aufgereinigt. Das Produkt wird somit von einem Edukt/Templat-Gemisch getrennt. Das Gemisch aus Edukt und Templat wird nochmals säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/MeOH = 29:70:1) voneinander getrennt. Es werden 10.5 mg (33.0 µmol, 67%, 95% *ee*) **134** in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Das Templat wird zu 96% zurückgewonnen.

DC: R_f = 0.41 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 8.8 min, 28.7 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –155.4 (c = 0.53 in MeOH) [95% *ee*].

Smp.: 194 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3194 (w), 3059 (w, NH), 2925 (w), 1747 (s, C=O), 1681 (br, C=O), 1595 (m), 1496 (m), 1401 (m), 1263 (m, C-O), 1237 (s), 1090 (m), 1063 (s), 1041 (s), 765 (s).

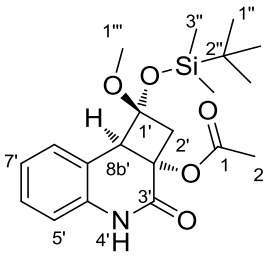
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.88 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3 H, H-10'), 1.24 (t, ^3J = 7.5 Hz, 3 H, H-10), 2.08 (s, 3 H, H-12), 2.81 (d, ^2J = 13.7 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-2^u), 2.84 (d, ^2J = 13.7 Hz, 1 H, H-2°), 3.14-3.20 (m, 1 H, H-9'), 3.29-3.35 (m, 1 H, H-9'), 3.47-3.53 (m, 1 H, H-9), 3.55-3.61 (m, 1 H, H-9), 3.85 (s, 1 H, H-8b), 6.75 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 6.98 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-7), 7.08 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-8), 7.17 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-6), 8.30 (s, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 14.9 (q, C-10'), 15.1 (q, C-10), 20.5 (q, C-12), 44.0 (t, C-2), 56.7 (d, C-8b), 57.1 (t, C-9), 57.6 (t, C-9'), 68.9 (s, C-11), 97.2 (s, C-1), 115.3 (d, C-5), 119.3 (s, C-8a), 123.1 (d, C-7), 127.7 (d, C-6), 128.4 (d, C-8), 137.3 (s, C-4a), 168.1 (s, C-3), 170.4 (s, C-11).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 319 (1) [M^+], 260 (40), 232 (10), 186 (65), 161 (20), 159 (25), 158 (100), 130 (15), 116 (15), 89 (15), 84 (20).

HRMS (EI): ber. für $C_{17}H_{21}O_5N$ [M^+], ber.: 319.1414, gef.: 319.1419.

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-methoxy-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (139)



139

$C_{20}H_{29}NO_5Si$
391.53 g/mol

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

120 mg (590 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 120 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit jeweils 200 µL (185 mg, insg. 11.8 mmol, 20.0 Äq.) *tert*-Butyl-[(1-methoxyvinyl)oxy]-dimethylsilan (**138**) versetzt und drei Stunden bei 366 nm und RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:4) aufgereingt. Es werden 144 mg (368 µmol, 62%, d.r. = 70:30) **139** des untrennbaren Diastereomerengemischs in Form eines weißen Feststoffs gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

50.0 mg (246 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 217 mg (615 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat unter kurzem Erhitzen unter Argonatmosphäre in 50 mL trockenem Toluol gelöst. Nach AAV werden 1.00 mL (4.92 mmol, 20 Äq.) *tert*-Butyl-[(1-methoxyvinyl)oxy]-dimethylsilans hinzugefügt und die Lösung homogenisiert. Nach zwölf Stunden Bestrahlung bei 366 nm bei –74 °C wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und den Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) gereinigt. Es werden 98.7 mg (252 µmol, quant., d.r. = 72:28, 95% *ee,* 90% *ee*) **139** in Form eines weißen Feststoffs erhalten. Bei unvollständigen Reaktionen, z.B. bei geringerer Bestrahlungszeit, wird das

Templat vom Edukt säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/MeOH = 29:70:1) voneinander getrennt.

DC: R_f= 0.58 (EtOAc/Pentan=1:1) [UV, CAM].

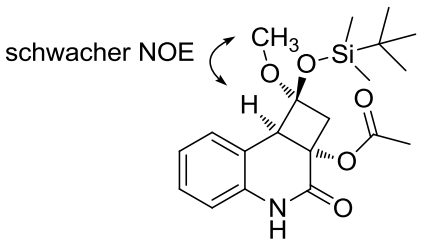
HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 10.1 min, 12.1 min, 16.7 min, 21.8 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –136 (c = 0.48 in CH_2Cl_2) [d.r. = 72:28, 95% *ee*, 90% *ee*].

Smp.: 98 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3254 (w, NH), 2957 (w), 2930 (w), 2858 (w), 1740 (m, C=O), 1691 (s), 1657 (m), 1374 (m), 1237 (s, C-O), 1200 (m, C-O), 1067 (m), 966 (m), 835 (m), 778 (s).

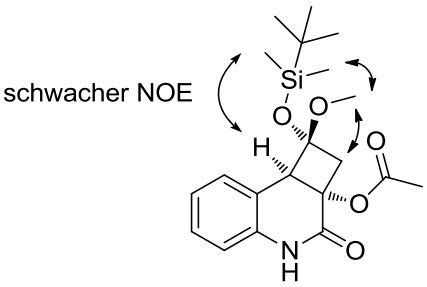
Nebendiastereomer: H8b' ganz schwache Kopplung im NOESY mit OMe.



^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.01 (s, 3 H, H-3''), 0.02 (s, 3 H, H-3''), 0.58 (s, 9 H, H-1''), 2.12 (s, 3 H, H-2), 2.92 (d, ^2J = 13.9 Hz, 1 H, H-2'), 3.02 (dd, ^2J = 13.9 Hz, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, H-2'), 3.36 (s, 3 H, H-1'''), 3.88 (d, ^4J = 2.7 Hz, 1 H, H-8b'), 6.74 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-5'), 6.92-7.02 (m, 2 H, H-7', H-8'), 7.17-7.11 (m, 1 H, H-6'), 8.35 (s, 1 H, H-4').

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –3.6 (q, C-3''), –3.4 (q, C-3''), 17.7 (s, C-2''), 20.7 (q, C-2), 25.3 (q, C-1''), 48.6 (t, C-2'), 49.7 (q, C-1'''), 56.7 (d, C-8b'), 69.0 (s, C-2a'), 96.5 (s, C-1'), 115.6 (d, C-5'), 119.4 (s, C-8a'), 123.3 (d, C-7'), 127.7 (d, C-6'), 129.1 (d, C-8'), 136.8 (s, C-4a'), 168.0 (s, C-3'), 170.7 (s, C-1).

Hauptdiastereomer: H8b' ganz schwache Kopplung im NOESY mit TBS



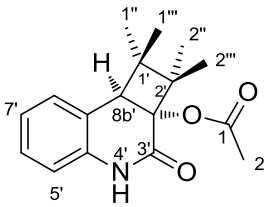
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.19 (s, 3 H, H-3''), 0.20 (s, 3 H, H-3''), 0.95 (s, 9 H, H-1''), 2.09 (s, 3 H, H-2), 2.88 (dd, ^2J = 13.5 Hz, ^4J = 2.1 Hz, 1 H, H-2'), 2.92 (s, 3 H, H-1'''), 3.07 (d, ^2J = 13.5 Hz, 1 H, H-2'), 3.83 (s, 1 H, H-8b'), 6.81 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-5'), 7.02-6.94 (m, 1 H, H-7'), 7.10 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-8'), 7.17 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-6'), 8.99 (s, 1 H, H-4').

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –3.2 (q, C-3''), –3.0 (q, C-3''), 18.2 (s, C-2''), 20.7 (q, C-2), 25.8 (q, C-1''), 47.6 (t, C-2'), 50.1 (q, C-1'''), 59.7 (d, C-8b'), 68.8 (s, C-2a'), 96.3 (s, C-1'), 115.9 (d, C-5'), 119.1 (s, C-8a'), 123.2 (d, C-7'), 128.0 (d, C-6'), 128.3 (d, C-8'), 137.2 (s, C-4a'), 168.4 (s, C-3'), 170.4 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 332 (60) [(M–OAc)]$^+$], 274 (25), 216 (20), 185 (17), 158 (15), 89 (34), 75 (100), 73 (55), 49 (23).

HRMS (EI): ber. für $C_{20}H_{29}O_5NSi$ [(M–$C_2H_3O_2$)$^+$], ber.: 332.1676, gef.: 332.1674.

(2a*R*,8b*R*)-1,1,2,2-Tetramethyl-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (152)[144]



$C_{17}H_{21}NO_3$
287.35 g/mol

152

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 10 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 100 µL (83.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) 2,3-Dimethyl-2-buten versetzt und drei Stunden bei 366 nm unter RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) gereingt. Es werden 14.5 mg (49.0 mmol, quant.) **152** als farbloser Feststoff gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 100 µL (83.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) 2,3-Dimethyl-2-buten versetzt und drei Stunden bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2,

EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereingt. Es werden 14.2 mg (49.0 mmol, quant., 55% *ee*) **152** in Form eines farblosen Feststoffs gewonnen. Das Templat wird zu 97% zurückgewonnen.

DC: R_f= 0.65 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 13.1 min, 16.3 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –84.2 (c = 0.60 in MeOH) [55% *ee*].

Smp.: 182 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2991 (w), 1738 (m, C=O), 1677 (s, C=O), 1595 (m), 1495 (m), 1366 (br), 1242 (br, C-O), 1118 (m), 1037 (m), 746 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.68 (s, 3 H, H-1’’’), 1.09 (s, 3 H, H-2’’’), 1.22 (s, 3 H, H-1’’), 1.31 (s, 3 H, H-2’), 2.08 (s, 3 H, H-2), 3.36 (s, 1 H, H-8b’), 6.70 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, H-5’), 6.90 (dd, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1 H, H-8’), 6.98 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1 H, H-7’), 7.15 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-6’), 7.76 (s, 1 H, H-4’).

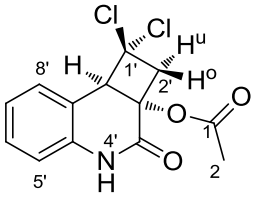
^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.9 (q, C-1’’’), 20.9 (q, C-2), 21.5 (q, C-2’’’), 21.6 (q, C-2’’), 26.6 (q, C-1’’), 41.2 (s, C-2’), 46.6 (s, C-1’), 53.0 (d, C-8b’), 78.2 (s, C-2a’), 115.3 (d, C-5’), 122.0 (s, C-8a’), 123.3 (d, C-7’), 127.5 (d, C-6’), 127.9 (d, C-8’), 136.5 (s, C-4a’), 167.0 (s, C-3’), 170.6 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 287 (7) [M^+], 227 [$(M–C_2H_4O_2)^+$] (7), 212 (8), 204 (25), 162 (30), 161 (100), 86 (23), 84 (35).

HRMS (EI): ber. für $C_{17}H_{21}O_3N$ [M^+], ber.: 287.1516, gef.: 287.1522.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[144]

(2a*R*,8b*S*)-1,1-Dichlor-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (150)



$C_{13}H_{11}Cl_2NO_3$
300.14 g/mol

150

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 10 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 80.0 µL (94.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) Vinylidenchlorid versetzt und drei Stunden bei 366 nm und RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereingt. Es werden 14.5 mg (49.0 mmol, quant.) **150** als farbloser Feststoff gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 80.0 µL (94.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) Vinylidenchlorid versetzt und drei Stunden bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereingt. Es werden 14.8 mg (49.0 mmol, quant., 57% *ee*) **150** in Form eines farblosen Feststoffs gewonnen. Das Templat wird quantitativ zurückgewonnen.

DC: R_f = 0.70 (EtOAc/Pentan = 3:2) [UV, CAM].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 95/5, 1 mL/min): t_R = 35.3 min, 38.0 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –108.8 (c = 0.69 in MeOH) [57% *ee*].

Smp.: 178 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3368 (w), 2957 (w), 1749 (m, C=O), 1684 (s, C=O), 1483 (m), 1366 (br), 1235 (s, C-O), 1202 (s), 1069 (m), 1007 (m), 764 (s).

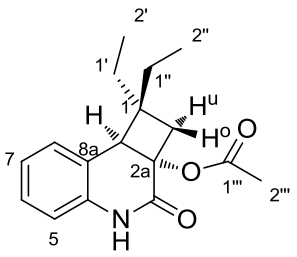
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.13 (s, 3 H, H-2), 3.68 (d, ^2J = 15.2 Hz, 1 H, H-2°'), 3.72 (dd, ^2J = 15.2 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-2^{u}'), 4.49 (s, 1 H, H-8b'), 6.85 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-5'), 7.10 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-7'), 7.16 (d, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-8'), 7.29 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-6'), 8.79 (s, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.5 (q, C-2), 56.5 (t, C-2'), 64.7 (d, C-8b'), 69.6 (s, C-2a'), 80.3 (s, C-1'), 116.1 (d, C-5'), 118.4 (s, C-8a'), 124.0 (d, C-7'), 128.3 (d, C-8'), 129.7 (d, C-6'), 137.0 (s, C-4a'), 166.8 (s, C-3'), 170.2 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 299 (2) [M^+], 203 (7), 195 (4), 162 (10), 161 (100), 124 (15), 109 (15), 86 (20), 84 (33).

HRMS (EI): ber für $C_{13}H_{11}O_3NCl_2$ [M^+], ber.: 299.0111, gef.: 299.0105.

(2a*S*,8b*R*)-1,1-Diethyl-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (156)



$C_{17}H_{21}NO_3$
287.35 g/mol

156

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 10 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 120 µL (83.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) 2-Ethyl-1-buten versetzt und drei Stunden bei 366 nm und RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereingt. Es werden 8.7 mg (30.0 µmol, 62%) **156** als farbloser Feststoff gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 120 µL (83.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) 2-Ethyl-1-buten versetzt und drei Stunden bei 366 nm unter –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch zunächst das Edukt abgetrennt (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/MeOH = 29:70:1 → 29:20:1) und in einer zweiten Chromatographie (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:1) das Produkt vom Templat. Es werden 4.0 mg (14.0 µmol, 29%, 79% *ee*) **156** in Form eines farblosen Öls gewonnen. Das Templat wird in 82% zurückgewonnen.

DC: R_f = 0.50 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

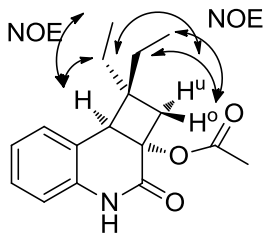
HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 16.4 min, 21.1 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –182.4 (c = 0.21 in MeOH) [79% *ee*].

Smp.: 148 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2967 (w), 2924 (w), 1746 (m, C=O), 1682 (s, C=O), 1593 (w), 1493 (m), 1391 (m), 1366 (m), 1229 (s, C-O), 1088 (m), 1022 (m), 755 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.61 (t, ^3J = 7.4 Hz, 3 H, H-2''), 0.93 (t, ^3J = 7.3 Hz, 3 H, H-2'), 1.03 (dq, ^2J = 15.0 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-1''), 1.12 (dq, ^2J = 15.0 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-1''), 1.63-1.75 (m, 2 H, H-1'), 2.10 (s, 3 H, H-2'''), 2.38 (d, ^2J = 14.0 Hz, 1 H, H-2^u), 2.50 (dd, ^2J = 14.0 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-2°), 3.47 (s, 1 H, H-8b), 6.74 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-5), 6.93-7.01 (m, 2 H, H-7, H-8), 7.14 (ddd, ^3J = 8.3 Hz, ^3J = 6.8 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1 H, H-6), 8.14 (s, 1 H, H-4).

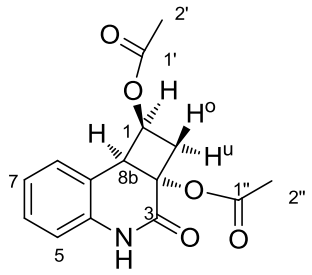


^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.3 (q, C-2''), 8.2 (q, C-2'), 20.8 (q, C-2'''), 25.5 (t, C-1''), 32.4 (t, C-1'), 40.4 (s, C-1), 42.5 (t, C-2), 53.2 (d, C-8b), 71.7 (s, C-2a), 115.6 (d, C-5), 121.4 (s, C-8a), 123.4 (d, C-7), 127.6 (d, C-6), 128.6 (d, C-8), 136.7 (s, C-4a), 169.3 (s, C-3), 170.7 (s, C-1''').

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 287 (1) [M^+], 228 (5), 203 (6), 195 (6), 162 (8), 161 (100), 152 (6), 86 (15), 84 (25), 49 (17).

HRMS (EI): ber. für $C_{17}H_{21}O_3N$ [M^+], ber.: 287.1516, gef.: 287.1519.

(1*S*,2a*S*,8b*S*)-3-Oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-1,2a-diyldiacetat (154)



$C_{15}H_{15}NO_5$
289.28 g/mol

154

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 10 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit jeweils 95.0 µL (85.0 mg, insg. 984 µmol, 20.0 Äq.) Vinylacetat versetzt und drei Stunden bei 366 nm und RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:2) aufgereingt. Es werden 13.7 mg (47.0 µmol, d.r. = 72:29, 96%) des untrennbaren Diastereomerengemischs **154** in Form eines farblosen Feststoffs gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 95.0 µL (85.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) Vinylacetat versetzt und drei Stunden bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/MeOH = 29:70:1) aufgereinigt. Es werden 10.5 mg (36.4 µmol, d.r. = 75:25, 74%, 87% *ee*, 89% *ee*) des untrennbaren Diastereomerengemischs **154** in Form eines farblosen Feststoffs gewonnen. Das Templat wird quantitativ zurückgewonnen.

DC: R_f = 0.42 (EtOAc/Pentan = 3:2) [UV, CAM].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 28.4 min, 32.2 min, 39.2 min, 44.5 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –163.8 (c = 0.53 in MeOH) [d.r. = 75:25, 87% *ee*, 89% *ee*].

Smp.: 175 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3237 (br), 2928 (w), 1739 (m, C=O), 1681 (br, C=O), 1595 (m), 1490 (m), 1371 (m), 1225 (s, C-O), 1197 (s), 1077 (m), 1028 (br), 755 (m), 733 (m).

Hauptdiastereomer:

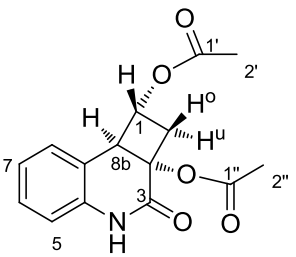
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.75 (s, 3 H, H-2'), 2.15 (s, 3 H, H-2''), 2.80 (dd, ^2J = 14.3 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, H-2^u), 3.09 (ddd, ^2J = 14.3 Hz, ^3J = 8.1 Hz, ^4J = 3.3 Hz, 1 H, H-2°), 4.10 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^4J =3.3 Hz, 1 H, H-8b), 5.57 (td, ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 5.6 Hz, 1 H, H-1), 6.77 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, H-5), 6.91 (d, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-8), 6.98 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-7), 7.19 (ddd, ^3J = 8.7 Hz, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1 H, H-6), 8.26 (s, 1 H, H-4).

^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.6-21.0 (q+q, C-2'+2''), 38.7 (t, C-2), 50.2 (d, C-8b), 66.7 (d, C-1), 72.6 (s, C-2a), 115.8 (d, C-5), 117.7 (s, C-8a), 123.4 (d, C-7), 128.5 (d, C-6), 129.5 (d, C-8), 136.8 (s, C-4a), 167.0 (s, C-3), 170.3 (s, C-1'), 170.5 (s, C-1'').

Nebendiastereomer:

(1*R*,2a*S*,8b*S*)-3-Oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-1,2a-diylacetat

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.09 [s, 3 H, H-(OAc)], 2.10 [s, 3 H, H-(OAc)], 2.74-2.78 (m, H-2[b]), 3.23 (dd, ^2J = 13.7 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-2[a]), 3.74 (d, ^3J = 5.8 Hz, 1 H, H-8b), 4.76 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^3J = 5.5 Hz, 1 H, H-1), 6.80 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, H-5), 7.02 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-7), 7.11 (d, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-8), 7.20 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-6), 8.32 (s, 1 H, H-4).

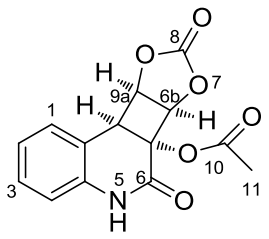


^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.6-21.0 (q+q, C-2'+2''), 40.3 (t, C-2), 53.2 (d, C-8b), 68.6 (d, C-1), 69.9 (s, C-2a), 115.9 (d, C-5), 121.7 (s, C-8a), 123 (d, C-7), 127.3 (d, C-8), 128.5 (d, C-6), 136.0 (s, C-4a), 168.3 (s, C-3), 170.1 (s, C-1'), 170.4 (s, C-1'').

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 289 (5) [M^+], 230 (10), 188 (80), 161 (100), 159 (40), 149 (25), 84 (35), 57 (33), 43 (82).

HRMS (EI): ber. für $C_{15}H_{15}O_5N$ [M^+], ber.: 289.0945, gef.: 289.0947.

(6a*R*,6b*R*,9a*R*,9b*S*)-6,8-Dioxo-5,6,6a,6b,9a,9b-hexahydro-[1,3]-dioxolo[4',5':3,4]cyclobuta[1,2-*c*]chinolin-6a-ylacetat (158)



158

$C_{14}H_{11}NO_6$
289.24 g/mol

Vorschrift zur racemischen [2+2]-Cycloaddition:

50.0 mg (246 µmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden in 50 mL Acetonitril gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen in fünf Bestrahlungsrohre verteilt, mit jeweils 65.0 µL (je 85.0 mg, insg. 4.92 mmol, 20.0 Äq.) Vinylencarbonat versetzt und drei Stunden bei 366 nm und RT bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereingt. Es werden 30.5 mg (105 µmol, 43%) des *exo*- **158** und 15.2 mg (53.0 mmol, 21%) des *endo*-Produktes *endo*-**158** jeweils in Form weißer Feststoffe gewonnen.

Vorschrift zur enantioselektiven [2+2]-Cycloaddition:

10.0 mg (49.0 mmol, 1.0 Äq.) 3-Acetoxychinolon (**14**) werden mit 44.0 mg (123 µmol, 2.5 Äq.) (+)-Templat in 10 mL Toluol gelöst und wie in der allgemeinen Vorschrift nach Entgasen im Bestrahlungsrohr mit 65.0 µL (85.0 mg, 984 µmol, 20.0 Äq.) Vinylencarbonat versetzt und drei Stunden bei 366 nm und –74 °C bestrahlt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1) aufgereinigt, um das *endo*-Produkt vom Templat und Edukt zu trennen und dann wird das Edukt/Templat-Gemisch (SiO_2, CH_2Cl_2/Pentan/MeOH = 29:20:1) aufgereinigt. Es werden 3.9 mg (13.0 µmol, 28%) des *endo*-Produktes *endo*-**158** in Form eines weißen Feststoffs gewonnen. Das Templat wird in quantitativ zurückgewonnen.

***rac*-Hauptprodukt (*exo*):**

(6a*R*,6b*S*,9a*S*,9b*S*)-6,8-dioxo-5,6,6a,6b,9a,9b-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]cyclobuta[1,2-*c*]chinolin-6a-ylacetat

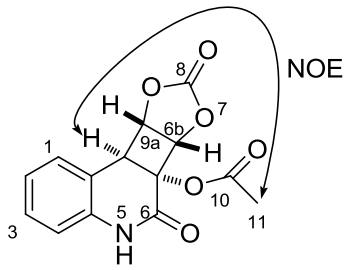
DC: R_f = 0.50 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 50/50, 1 mL/min): t_R = 13.6 min, 27.9 min.

Smp.: >235 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 1824 (m), 1748 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1499 (m), 1398 (m), 1228 (m, C-O), 1201 (s), 1134 (m), 1088 (m), 1056 (m), 760 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, Aceton-d6): δ (ppm) = 2.12 (s, 3 H, H-11), 4.22 (s, 1 H, H-9b), 5.01 (dd, ^3J = 5.5 Hz, ^3J = 2.5 Hz, 1 H, H-9a), 5.52 (d, ^3J = 5.5 Hz, 1 H, H-6b), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, H-4), 7.07 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-2), 7.26-7.29 (m, 2 H, H-1, H-3), 9.67 (s, 1 H, H-5).



^{13}C-NMR (63 MHz, Aceton-d6): δ (ppm) = 20.4 (q, C-11), 52.8 (d, C-9b), 75.0 (s, C-6a), 78.8 (d, C-6b), 79.5 (d, C-9a), 116.8 (d, C-4), 119.4 (s, C-9c), 124.4 (d, C-2), 128.9 (d, C-1), 129.7 (d, C-3), 137.8 (s, C-4a), 155.7 (s, C-8), 164.3 (s, C-6), 170.1 (s, C-10).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 289 (4) [M^+], 274 (5), 220 (14), 205 (45), 175 (10), 161 (75), 84 (32), 75 (31), 49 (37), 45 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_{14}H_{11}O_6N$ [M^+], ber.: 289.0581 gef.: 289.0587.

***rac*-Nebenprodukt (*endo*):**

(6a*R*,6b*R*,9a*R*,9b*S*)-6,8-Dioxo-5,6,6a,6b,9a,9b-hexahydro-[1,3]dioxolo[4',5':3,4]cyclobuta[1,2-*c*]chinolin-6a-ylacetat

DC: R_f= 0.20 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

HPLC (AS-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 50/50, 1 mL/min): t_R = 8.7 min, 29.5 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –26.0 (c = 0.20 in CH_2Cl_2) [79% *ee*].

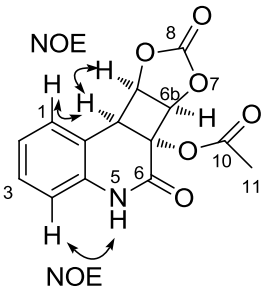
Smp.: >235 °C.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2919 (w), 2851 (w), 1814 (m), 1742 (m, C=O), 1661 (br, C=O), 1595 (m), 1344 (m), 1238 (m), 1219 (m), 1083 (s), 756 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, Acteon-d6): δ (ppm) = 2.10 (s, 3 H, H-11), 4.37 (dd, ^3J = 6.7 Hz, ^4J = 2.4 Hz, 1 H, H-9b), 5.45 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^4J = 2.4 Hz, 1 H, H-6b), 5.61 (*virt.* t,

$^3J \cong {}^3J \cong$ 6.6 Hz, 1 H, H-9a), 7.02-7.05 (m, 2 H, H-2, H-4), 7.16 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-1), 7.25 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, 1 H, H-3), 9.62 (s, 1 H, H-5).

^{13}C-NMR (91 MHz, Aceton-d6): δ (ppm) = 20.3 (q, C-11), 49.7 (d, C-9b), 76.0 (d, C-9a), 78.3 (s, C-6a), 80.1 (d, C-6b), 116.7 (d, C-4), 116.8 (s, C-9c), 124.0 (d, C-2), 129.5 (d, C-3), 129.5 (d, C-1), 139.1 (s, C-4a), 155.4 (s, C-8), 162.1 (s, C-6), 170.1 (s, C-10).

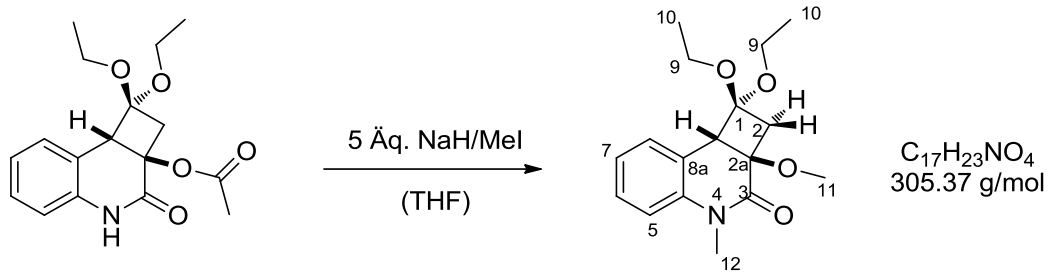


MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 289 (2) [M^+], 277 (5), 258 (5), 230 (5) [(M–$C_2H_3O_2)^+$], 203 (5), 174 (6), 161 (100), 129 (6), 111 (7), 97 (10), 69 (15), 57 (22), 44 (62).

HRMS (EI): ber. für $C_{14}H_{11}O_6N$ [M^+], ber.: 289.0581, gef.: 289.0574.

5.8 Reaktionen zur Naturstoffsynthese (–)-Pinolinon:

(2a*R*,8b*S*)-1,1-Diethoxy-2a-methoxy-4-methyl-1,2,2a,8b-tetrahydrocyclobuta[*c*]chinolin-3(4H)-on (135)



134 **135**

Zu 10.0 mg (31.0 µmol, 1.0 Äq.) **134** in 2 mL trockenem THF bei 0 °C werden 7.0 mg (60% in Paraffinöl, 157 µmol, 5.0 Äq.) NaH gegeben, über Nacht auf RT erwärmt und 10 µL (22.2 mg, 157 µmol, 5.0 Äq.) MeI hinzugetropft und fünf Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1) aufgereinigt. Es werden 8.0 mg (26.0 µmol, 84%) **135** in Form eines farblosen Öls erhalten.

DC: R_f = 0.66 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

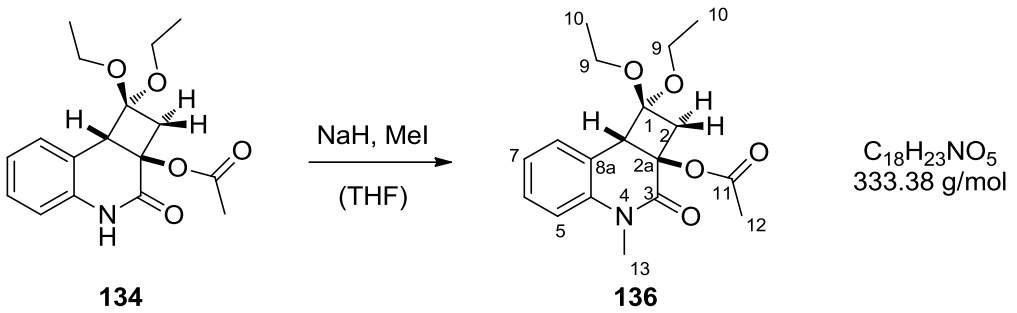
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.88 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, H-10), 1.22 (t, ^3J = 7.2 Hz, 3 H, H-10), 2.45 (dd, ^2J = 14.4 Hz, ^4J = 3.6 Hz, 1 H, H-2), 2.96 (d, ^2J = 14.4 Hz, 1 H, H-2), 3.14-3.23 (m, 1 H, H-9), 3.26 (s, 3 H, H-11), 3.28-3.37 (m, 1 H, H-9), 3.41 (s, 3 H, H-12), 3.45-3.53 (m, 1 H, H-9), 3.58-3.66 (m, 1 H, H-9), 3.72 (s, 1 H, H-8b), 6.99 (d, ^3J = 10.8 Hz, 1 H, H-5), 7.04 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.2 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1 H, H-7), 7.20 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-8), 7.27 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.1 (q, C-10), 15.3 (q, C-10), 30.0 (q, C-12), 43.0 (t, C-2), 53.7 (q, C-11), 54.4 (d, C-8b), 57.6 (t, C-9), 57.8 (t, C-9), 70.1 (s, C-2a), 96.6 (s, C-1), 115.0 (d, C-5), 120.9 (s, C-8a), 123.2 (d, C-7), 128.2 (d, C-6), 129.3 (d, C-8), 140.6 (s, C-4a), 168.4 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 275 (4), 274 (20) [$(M–C_2H_3O_2)^+$], 200 (25), 189 (100), 172 (60), 160 (62), 144 (15), 116 (22), 89 (18), 84 (25).

HRMS (EI): ber. für $C_{16}H_{20}O_3N$ [$(M–OCH_3)^+$], ber.: 274.1438, gef.: 274.1437.

(2a*R*,8b*S*)-1,1-Diethoxy-4-methyl-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (136)



134 **136**

50.0 mg (157 µmol, 1.0 Äq.) **134** werden in 5 mL trockenem THF gelöst, mit 6.9 mg (60% in Paraffinöl, 172 µmol, 1.1 Äq.) NaH und anschließend 50.0 µL (111 mg, 783 µmol, 5.0 Äq.) MeI bei 0 °C versetzt und über Nacht auf RT unter Rühren erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 6:1 → 4:1) aufgereinigt. Es werden 38.0 mg (114 µmol, 73%) **136** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.55 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

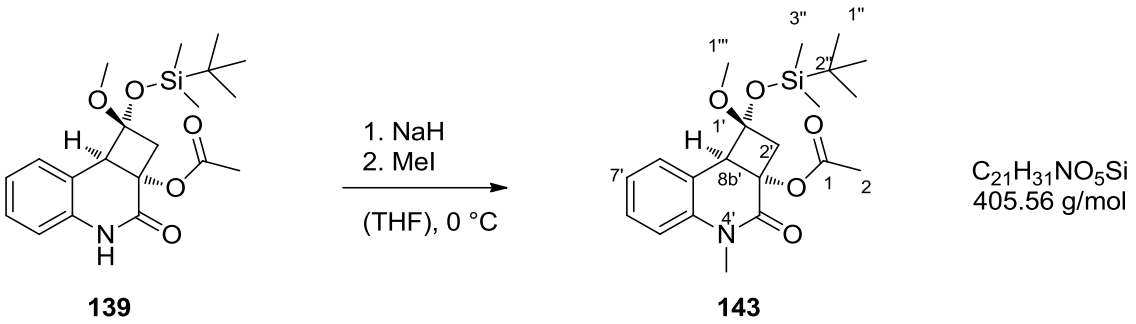
^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.85 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, H-10), 1.22 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, H-10), 2.03 (s, 3 H, H-12), 2.80 (dd, ^2J =13.3 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-2), 2.95 (d, ^2J = 13.3 Hz, 1 H, H-2), 2.97-3.10 (m, 1 H, H-9), 3.25-3.34 (m, 1 H, H-9), 3.39 (s, 3 H, H-13), 3.44-3.64 (m, 2 H, H-9), 3.80 (s, 1 H, H-8b), 6.99 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1 H, H-5), 7.04 (dd, ^3J = 7.2 Hz, ^4J = 0.7 Hz, 1 H, H-7), 7.09 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-8), 7.27 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 9.4 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (90 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 15.1 (q, C-10), 15.2 (q, C-10), 20.6 (q, C-12), 30.2 (q, C-13), 44.6 (t, C-2), 56.2 (d, C-8b), 57.3 (t, C-9), 57.7 (t, C-9), 68.8 (s, C-2a), 97.2 (s, C-1), 114.7 (d, C-5), 120.8 (s, C-8a), 123.1 (d, C-7), 127.9 (d, C-6), 128.4 (d, C-8), 140.6 (s, C-4a), 167.8 (s, C-3), 170.4 (s, C-12).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 275 (8), 274 (60) [$(M\text{-}OAc)^+$], 246 (10), 201 (10), 200 (75), 175 (30), 172 (85), 86 (35), 84 (60), 49 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_{16}H_{20}O_3N$ [$(M–C_2H_3O_2)^+$], ber.: 274.1438, gef.: 274.1436.

1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-1-methoxy-4-methyl-3-oxo-1,2,2a,3,4,8b-hexahydrocyclobuta[*c*]chinolin-2a-ylacetat (143)



139 **143**

Vorschrift für das racemische Edukt:

587 mg (1.50 mmol, 1.0 Äq.) (**139**) werden in 20 mL trockenem THF gelöst und bei 0 °C mit 66.0 mg (60% in Paraffinöl, 1.60 mmol, 1.1 Äq.) NaH versetzt. Nach 30 Minuten Rühren werden 470 µL (7.50 mmol, 5.0 Äq.) MeI hinzugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wird unter vermindertem Druck das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:9 → 1:4) aufgereingt. Es werden 356 mg (880 µmol, d.r. = 64:36, 59%) **143** in Form eines farblosen Öls gewonnen. Das Diastereomerengemisch konnte nicht getrennt werden.

Vorschrift für das enantiomerenangereicherte Edukt:

337 mg (860 µmol, 1.0 Äq.) **139** wurden unter den gleichen Bedingungen wie zuvor mit 37.8 mg (60% in Paraffinöl, 946 µmol, 1.1 Äq.) NaH und 270 µL (4.30 mmol, 5.0 Äq.) MeI in 12 mL THF umgesetzt. Es wurden 232 mg, (573 µmol, d.r. = 72:28, 67%) **143** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f= 0.47 (EtOAc/Pentan = 2:3) [UV, CAM, Vanillin(gelb)].

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –146 (c = 0.64 in CH_2Cl_2) [d.r. = 72:28, 95% *ee**, 90% *ee**].

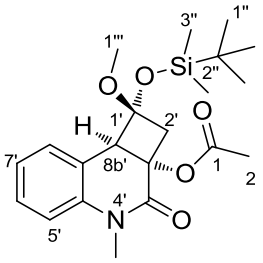
**ee* konnte weder mit HPLC noch mit GC bestimmt werden, Angaben von Edukt wurden auf Produkt bezogen.

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2954 (w), 2929 (w), 2856 (w), 1746 (s, C=O), 1667 (br, C=O), 1604 (w), 1472 (m), 1463 (m), 1372 (s), 1241 (br, C-O), 1090 (s), 1068 (s), 837 (s), 778 (s), 750 (s).

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –0.02 (s, 3 H, H-3''), –0.01 (s, 3 H, H-3''), 0.17 (s, 3 H, H-3''), 0.18 (s, 3 H, H-3''), 0.56 (s, 9 H, H-1''), 0.94 (s, 9 H, H-1''), 2.04 (s, 3 H, H-2),

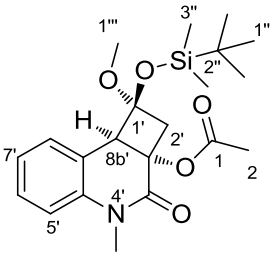
2.06 (s, 3 H, H-2), 2.85-2.88 (m, 1 H, H-2'), 2.87 (s, 3 H, H-1'''), 3.00-3.03 (m, 1 H, H-2'), 3.35 (s, 3 H, H-1'''), 3.36 (s, 3 H, NCH_3), 3.39 (s, 3 H, NCH_3), 3.78 (s, 1 H, H-8b'), 3.85 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1 H, H-8b'), 6.96-7.03 (m, H-Ar), 7.10 (dd, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-8'), 7.21-7.24 (m, H-Ar), 7.27 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 8.0 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-6').

(1*R*,2a*S*,8b*R*)-Diastereomer:



^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –3.2 (q, C-3''), –3.0 (q, C-3''), 18.1 (s, C-2''), 20.6 (q, C-2), 25.8 (q, C-1''), 30.1 (q, NCH_3), 48.2 (t, C-2'), 50.2 (q, C-1'''), 59.1 (d, C-8b'), 68.6 (s, C-2a'), 96.0 (s, C-1'), 114.7 (d, C-5'), 120.4 (s, C-8a'), 123.0 (d, C-7'), 128.1 (d, C-6'), 128.5 (d, C-8'), 140.2 (s, C-4a'), 167.6 (s, C-3'), 170.4 (s, C-1).

(1*S*,2a*S*,8b*R*)-Diastereomer:

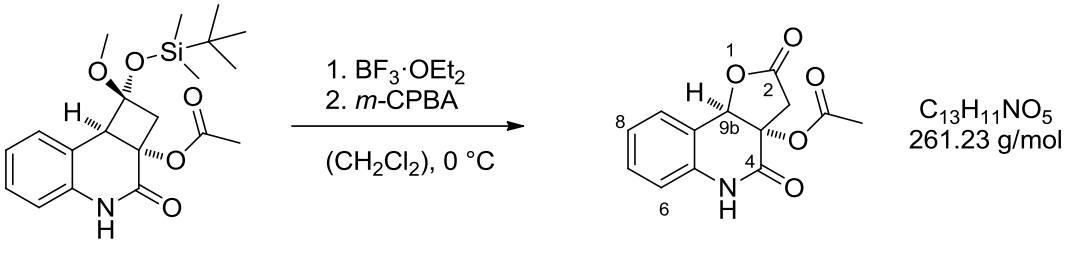


^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –3.7 (q, C-3''), –3.6 (q, C-3''), 17.7 (s, C-2''), 20.6 (q, C-2), 25.2 (q, C-1''), 29.9 (q, NCH_3), 49.0 (t, C-2'), 49.8 (q, C-1'''), 56.1 (d, C-8b'), 68.4 (s, C-2a'), 96.0 (s, C-1'), 114.6 (d, C-5'), 120.5 (s, C-8a'), 123.0 (d, C-7'), 127.7 (d, C-6'), 128.9 (d, C-8'), 139.8 (s, C-4a'), 167.5 (s, C-3'), 170.5 (s, C-1).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 405 (>1) [M^+], 389 (>1), 362 (>1), 346 (50) [$(M–C_2H_3O_2)^+$], 200 (25), 199 (30), 172 (52), 89 (35), 75 (100), 73 (49).

HRMS (EI): ber. für $C_{21}H_{31}O_5NSi$ [$(M-C_2H_3O_2)^+$], ber.: 346.1833, gef.: 346.1826.

2,4-Dioxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolin-3a-ylactetat (142)



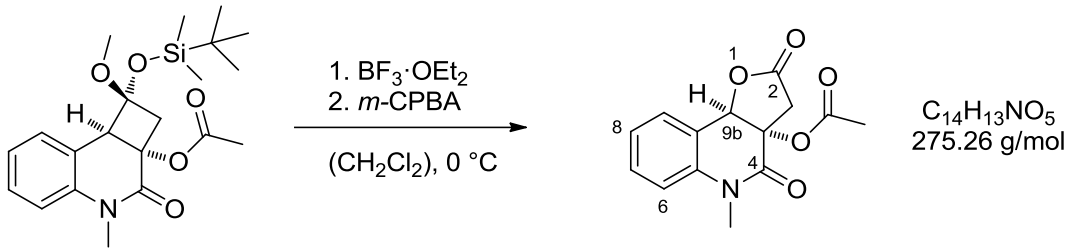
139 **142**

Zu 10.0 mg (26.0 µmol, 1.0 Äq.) **139** werden in 2 mL trockenem CH_2Cl_2 bei 0 °C 0.3 µL (3.00 µmol, 1.0 Äq.) $BF_3{\cdot}OEt_2$, in 10 µl CH_2Cl gelöst, hinzugetropft. Nach zwei Minuten bei dieser Temperatur werden 7.0 mg (70%, 28.0 µmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA hinzugegeben und auf Raumtemperatur drei Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereinigt. Es wurden 4.2 mg des Rohproduktes erhalten, das erneut säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 2:3) aufgereinigt wurde, um 2.0 mg (8.00 µmol, 30%) **142** als farbloser Feststoff zu erhalten.

^{1}H-NMR (360 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.25 (s, 1 H, H-Ac), 2.94 (d, ^2J = 18.1 Hz, 1 H, H-3), 3.09 (d, ^2J = 18.1 Hz, 1 H, H-3), 6.00 (s, 1 H, H-9b), 6.81 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, H-6), 7.18 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.6 Hz, 1 H, H-8), 7.37 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, 1 H, H-7), 7.46 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-9), 7.91 (s, 1 H, H-9).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 17.20 min [STDHT]): *m/z* (%) = 261 (9) [M^+], 201 (96) [(M-HOAc)$^+$], 173 (100).

(3a*S*,9b*R*)-5-Methyl-2,4-dioxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydrofuro[3,2-*c*]chinolin-3a-ylacetat (144)



143 **144**

Zu 88.4 mg (218 µmol, 1.1 Äq.) **143** werden in 8 mL trockenem CH_2Cl_2 bei 0 °C 27.0 µL (218 µmol, 1.1 Äq.) $BF_3 \cdot OEt_2$ hinzugetropft. Nach zehn Minuten bei dieser Temperatur werden 42.0 mg (70%, 240 µmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA hinzugegeben und bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt. Danach wird das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7) aufgereinigt. Es werden 48.0 mg (174 µmol, 80%) eines farblosen Feststoffs erhalten, der erneut säulenchromatographisch (SiO_2, CH_2Cl_2/MeOH = 40:1) aufgereinigt wird, um 29.5 mg (107 µmol, 49%) **144** als farbloses Öl zu erhalten.

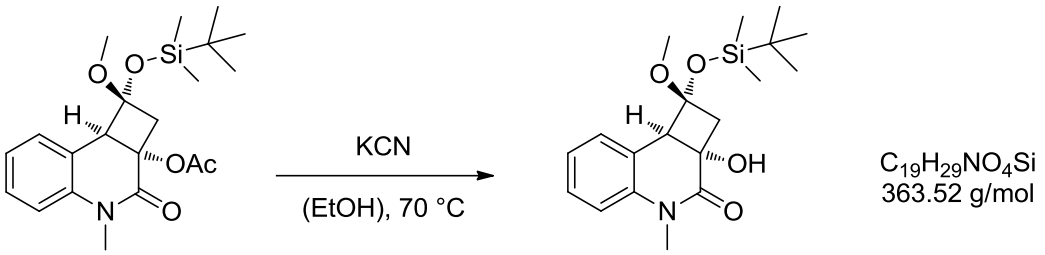
DC: R_f= 0.48 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM, Dinitrophenylhydrazin(gelb)].

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.20 (s, 3 H, OAc), 2.82 (d, ^2J = 18.0 Hz, 1 H, H-3), 3.00 (dd, ^2J = 18.0 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-3), 3.41 (s, 3 H, NCH_3), 6.00 (s, 1 H, H-9b), 7.04 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1 H, H-6), 7.17 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 8.0 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-8), 7.38-7.46 (m, 2 H, H-7, H-9).

^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 20.9 (q, C-Ac), 30.0 (q, NCH_3), 38.1 (t, C-3), 79.6 (s, C-3a), 80.8 (s, C-8b), 115.0 (d, C-6), 119.8 (s, C-9a), 124.4 (s, C-8), 129.3 (d, C-9), 131.0 (d, C-7), 136.9 (s, C-5a), 163.9 (s, C-4), 170.4 (s, C-Ac), 171.9 (s, C-2).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 17.03 min [STDHT]): *m/z* (%) = 275 (13) [M^+], 215 (63), 187 (100).

(1*R*,2a*S*,8b*R*)-1-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2a-hydroxy-1-methoxy-4-methyl-1,2,2a,8b-tetrahydrocyclobuta[*c*]chinolin-3(4*H*)-on (146)



143 **146**

Vorschrift für das racemische Edukt:

369 mg (910 µmol, 1.0 Äq.) **143** werden in 30 mL Ethanol gelöst und mit 30.0 mg (450 µmol, 0.5 Äq.) KCN versetzt und sechs Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, Essigester/Pentan = 1:9) aufgereinigt. Es werden 309 mg (850 µmol, d.r. = 68:32, 93%) des Produkts **146** als untrennbares Diastereomerengemischs in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

Vorschrift für das enantiomerenangereicherte Edukt:

206 mg (508 µmol, 1.0 Äq.) **143** werden mit 16.5 mg (254 µmol, 0.5 Äq.) KCN in 15 mL EtOH wie oben beschrieben umgesetzt. Es zeigt sich mittels Dünnschichtchromatographie

nach drei Stunden bereits vollständiger Umsatz. Es werden 176 mg (483 µmol, 95%, d.r. = 74:26, 98% *ee*, 95% *ee*) **146** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f= 0.60 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM, (orange)Vanillin].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 90/10, 1 mL/min): t_R = 9.1 min, 10.1 min, 22.0 min, 39.8 min.

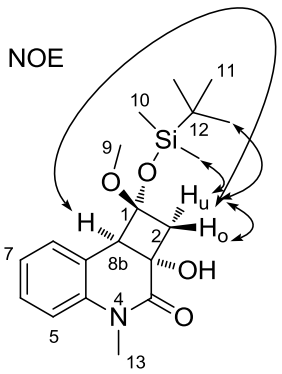
Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = –121.0 (c = 0.86 in CH_2Cl_2) [d.r. = 74:26, 98% *ee*, 95% *ee*].

Smp.: 130 °C [98 °C (d.r. = 74:26, 98% *ee*, 95% *ee*)].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3302 (w), 2956 (w), 1636 (s, C=O), 1602 (m), 1470 (m), 1386 (m), 1249 (m, C-O), 1216 (m), 1129 (m), 1070 (m), 835 (m), 774 (m), 753 (m).

Hauptdiastereomer:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.18 (s, 6 H, H-10), 0.95 (s, 9 H, H-11), 2.58 (dd, ^2J = 12.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-2u), 2.88 (s, 3 H, H-9), 3.02 (d, ^2J = 12.5 Hz, 1 H, H-2o), 3.39 (s, 3 H, H-13), 3.82 (s, 1 H, H-8b), 6.96-6.99 (m*, 1 H, H-5), 7.05 (*virt.* td*, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.0 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1 H, H-7), 7.19 (dd, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-8), 7.26-7.31 (m, 1 H, H-6).

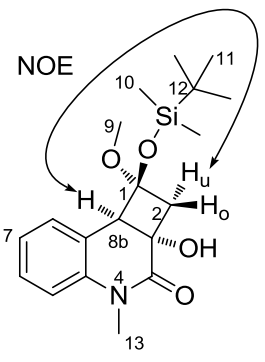


*überlagert mit H-Atom des Diastereomers.

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = −3.1 (q, C-10), −3.0 (q, C-10), 18.2 (s, C-12), 25.8 (q, C-11), 29.1 (q, C-13), 50.4 (q, C-9), 50.5 (t, C-2), 57.8 (d, C-8b), 65.3 (s, C-2a), 95.6 (s, C-1), 114.8 (d, C-5), 120.0 (s, C-8a), 123.4 (d, C-7), 128.4 (d, C-6), 129.9 (d, C-8), 140.0 (s, C-4a), 171.4 (s, C-3).

Nebendiastereomer:

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = −0.07 (s, 3 H, H-10), −0.01 (s, 3 H, H-10), 0.57 (s, 9 H, H-11), 2.72 (dd, ^2J = 13.0 Hz, ^4J = 3.0 Hz, 1 H, H-2u), 2.81 (d, ^4J = 0.5 Hz, 1 H, H-2o), 3.38 (s, 3 H, H-13), 3.40 (s, 3 H, H-9), 3.92 (d, ^4J = 3.0 Hz, 1 H, H-8b), 6.96 (m*, 1 H, H-5), 7.06 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-7), 7.11 (dd, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-8), 7.23-7.26 (m, 1 H, H-6).



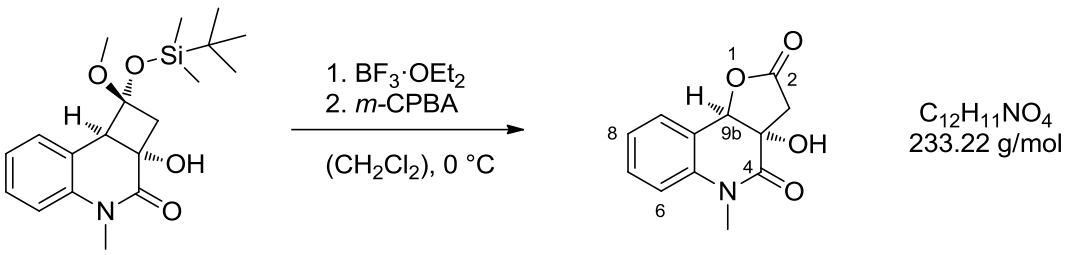
^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = –3.7 (q, C-10), –3.5 (q, C-10), 17.8 (s, C-12), 25.4 (q, C-11), 29.9 (q, C-13), 50.0 (q, C-9), 52.2 (t, C-2), 54.5 (d, C-8b), 65.1 (s, C-2a), 96.4 (s, C-1),

114.6 (d, C-5), 120.3 (s, C-8a), 123.3 (d, C-7), 127.9 (d, C-6), 130.6 (d, C-8), 139.5 (s, C-4a), 171.3 (s, C-3).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 363 (>1) [M^+], 346 (2), 288 (13), 274 (25), 232 (25), 175 (35), 132 (60), 117 (25), 89 (100), 75 (33).

HRMS (EI): ber. für $C_{19}H_{28}O_3NSi$ [$(M–OH)^+$], ber.: 346.1833, gef.: 346.1827.

(3a*S*,9b*R*)-3a-Hydroxy-5-methyl-3,3a-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-2,4(5*H*,9b*H*)-dion (147)



146 **147**

Vorschrift für das racemische Edukt:

200 mg (550 µmol, 1.0 Äq.) **146** werden in 15 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und unter Argonatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden 70.0 µL (78.0 mg, 550 µmol, 1.0 Äq.) $BF_3 \cdot OEt_2$ hinzugetropft und für 30 Minuten gerührt, 149 mg (70%, 605 µmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA hinzugegeben und über Nacht auf Raumtemperatur unter Rühren erwärmt. Nach beendeter Reaktion wird am Rotationsverdampfer das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 3:7 → 1:1) gereinigt. 114 mg (488 µmol, 89%) des β-Hydroxylactons **147** werden als farbloser Feststoff erhalten.

Vorschrift für das enantiomerenangereicherte Edukt:

153 mg (420 µmol, 1.0 Äq.) des Edukts **146** wurden mit 55.0 µL (60.0 mg, 420 µmol, 1.1 Äq.) $BF_3 \cdot OEt_2$ in 11 mL CH_2Cl_2 und 114 mg (462 µmol, 1.1 Äq.) *m*-CPBA wie oben beschrieben umgesetzt. Es wurden 60.0 mg (257 µmol, 61%, 88% *ee*) **147** als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.27 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM, Vanillin(orange)].

HPLC (AD-H, 250 × 4.6 mm, *n*-Hex/*i*-PrOH = 50/50, 1 mL/min): t_R = 6.9 min, 9.5 min.

Spezifische Rotation: $[\alpha]_D^{20} = -137.0$ (c = 0.36 in CH_2Cl_2) [88% *ee*].

Smp.: 191 °C (128 °C 88% *ee*).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 3353 (b), 2925 (w), 1786 (s, C=O), 1644 (s, C=O), 1601 (s), 1469 (m), 1382 (m), 1165 (m, C-O), 1085 (m), 1002 (s), 850 (m), 761 (s).

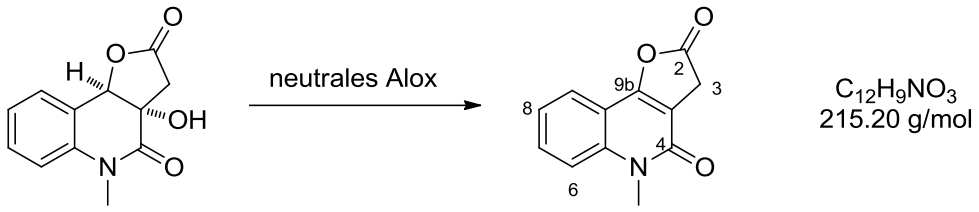
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.67 (dd, ^2J = 17.0 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-3), 2.74 (d, ^2J = 17.0 Hz, 1 H, H-3), 3.46 (s, 3 H, NCH_3), 4.34 (s, 1 H, OH), 5.68 (d, ^4J = 1.0 Hz, 1 H, H-9b), 7.07 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, H-6), 7.22 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1 H, H-8), 7.43 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 0.5 Hz, 1 H, H-7), 7.53 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1 H, H-9).

^{13}C-NMR (60 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.5 (q, NCH_3), 41.5 (t, C-3), 74.9 (s, C-3a), 82 (s, C-8b), 115.1 (d, C-6), 121.0 (s, C-9a), 125.1 (s, C-8), 129.4 (d, C-9), 130.9 (d, C-7), 136.7 (s, C-5a), 168.6 (s, C-4), 172.8 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 233 (95) [M^+], 191 (12), 160 (35), 146 (45), 86 (55), 84 (85), 51 (30), 49 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{11}O_4N$ [M^+], ber.: 233.0683, gef.: 233.0683.

3-Methylfuro[3,2-*c*]chinolin-2,4(3*H*,5*H*)-dion (168)



147 **168**

Die *Baeyer-Villiger*-Reaktion wurde wie oben in einer Größe von 131 µmol durchgeführt. Zur Aufarbeitung wird säulenchromatographisch (neutrales Alox, EtOAc/Pentan = 2:3) gereinigt. Es werden 4.3 mg (20.0 µmol, 15%) des dehydratisierten Lactons **168** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten.

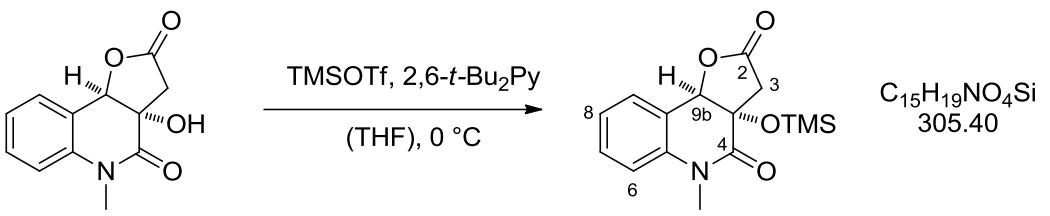
DC: R_f = 0.44 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV].

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.82 (s, 3 H, NCH_3), 5.29 (s, 2 H, H-3), 7.42 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.6 Hz, 1 H, H-7), 7.49 (d, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, H-9), 7.71 (ddd, ^3J = 8.6 Hz, ^3J = 7.2 Hz, ^4J = 1.5 Hz, 1 H, H-8), 8.68 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-6).

^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.0 (q, NCH_3), 68.8 (t, C-3), 115.0 (d, C-9), 115.4 (s, C-5a), 123.7 (d, C-7), 125.0 (d, C-6), 130.8 (s, C-3a), 132.0 (d, C-8), 140.8 (s, C-9a), 142.2 (s, C-9b), 157.9 (s, C-4), 170.1 (s, C-2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[147]

(3a*S*,9b*R*)-5-Methyl-3a-[(trimethylsilyl)oxy]-3,3a-dihydrofuro[3,2-*c*]chinolin-2,4(5*H*,9b*H*)-dion (148)



147 **148**

27.5 mg (118 µmol, 1.0 Äq.) des β-Hydroxylactons **147** werden unter Argonatmosphäre in 3 mL trockenem THF gelöst und auf 0 °C gekühlt bis zunächst 110 µL (90.0 mg, 422 µmol,

4.0 Äq.) 2,6-Di-*tert*-butylpyridin und danach 55.0 µL (65.5 mg, 295 µmol, 2.5 Äq.) TMSOTf zugetropft werden. Nach drei Stunden Rühren und Erwärmen auf Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 1 mL Essigester abgebrochen, mit 3 mL Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) extrahiert, die organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:4) aufgereinigt. Es werden 21.7 mg (71.0 µmol, 60%) **148** in Form eines farblosen Öls gewonnen.

DC: R_f = 0.55 (EtOAc/Pentan = 1:4) [UV, CAM].

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) = 2919 (w), 2856 (w), 1793 (m, C=O), 1673 (m, C=O), 1610 (w), 1475 (m), 1384 (w), 1349 (w), 1136 (m), 992 (m), 843 (s), 755 (s).

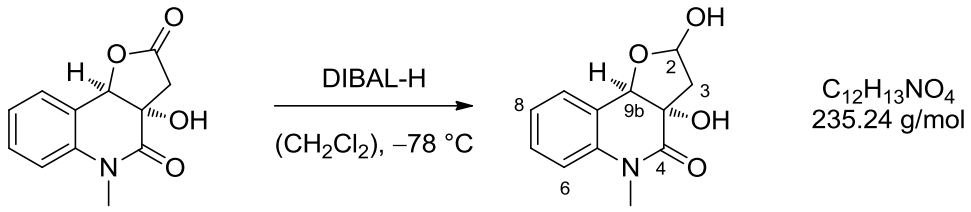
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 0.11 (s, 9 H, H-TMS), 2.79 (d, ^2J = 16.9 Hz, 1 H, H-3), 3.29 (d, ^2J = 16.9 Hz, 1 H, H-3), 3.42 (s, 3 H, NCH_3), 5.32 (s, 1 H, H-9b), 7.08 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, H-6), 7.19 (*virt*. t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-8), 7.43-7.51 (m, 2 H, H-7, H-9).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.3 (q, 3 C, TMS), 30.3 (q, NCH_3), 41.4 (t, C-3), 76.4 (s, C-3a), 82.9 (d, C-9b), 115.0 (d, C-6), 118.5 (s, C-9a), 124.0 (d, C-8), 131.4 (d, C-7/9), 131.5 (d, C-9/7), 138.6 (s, C-5a), 167.0 (s, C-4), 172.2 (s, C-2).

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 305 (6) [M^+], 290 (100) [$(M–CH_3)^+$], 246 (13), 232 (40), 176 (25), 134 (20), 75 (25), 57 (50), 44 (50).

HRMS (EI): ber. für $C_{15}H_{19}O_4NSi$ [M^+], ber.: 305.1078, gef.: 305.1064.

(3a*S*,9b*R*)-2,3a-Dihydroxy-5-methyl-3,3a,5,9b-tetrahydrofuro[3,2-*c*]chinolin-4(2*H*)-on (145)



147 **145**

Vorschrift für das racemische Edukt:

37.3 mg (160 µmol, 1.0 Äq.) des Lactons **147** werden in 4 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst und unter Argonatmosphäre bei –78 °C tropfenweise mit 160 µL (1 N in Cyclohexan, 160 µmol, 1.0 Äq.) DIBAL-H versetzt. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur ist die Reaktion nach DC-Kontrolle noch unvollständig. Die Reaktion wird abgebrochen, da vorherige Versuche anhand der DC-Kontrolle zeigen, dass das Produkt weiterreagiert. So wird mit 2 mL EtOAc die Reaktion abgebrochen, auf Raumtemperatur erwärmt und mit 3 mL gesättigter Natriumkaliumtartratlösung versetzt, 30 Minuten gerührt, 3 mL NaCl-Lsg. hinzugegeben und mit EtOAc (4 × 20 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer von Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1) aufgereinigt. Es werden 5.3 mg (23.0 µmol, 14%) **145** als farbloses Öl erhalten.

Vorschrift für das enantiomerenangereicherte Edukt:

51.7 mg (222 µmol, 1.0 Äq.) des Edukts **147** werden mit 225 µL (1 N in Hexan, 222 µmol, 1.0 Äq.) DIBAL-H in 5 mL trockenem CH_2Cl_2 wie oben beschrieben bei –78 °C umgesetzt und aufgearbeitet. Es werden 60.0 mg (257 µmol, 61%) **145** in Form eines weißen Feststoffs erhalten.

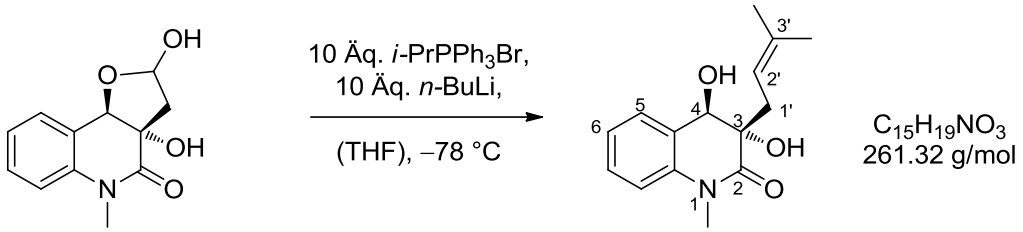
DC: R_f = 0.14 (EtOAc/Pentan = 1:1) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 2.08-2.26 (m, 2 H, H-3), 3.44 (s, 1 H, OH), 3.45 (s, 1 H, OH), 5.41 (s, 1 H, C2OH/H-9b), 5.43 (s, 1 H, H-9b/C2OH)], 6.99 (dd, ^3J = 8.2 Hz, 1.0 Hz, 1 H, H-Ar), 7.17 (*virt*. td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-Ar), 7.34 (*virt.* td, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, ^4J = 3.3 Hz, 1 H, H-Ar), 7.57 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1 H, H-Ar).

^{13}C-NMR (63 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 30.3 (q, NCH_3), 45.7 (t, C-3), 81.2 (s, C-8b), 98.4 (s, C-3a), 114.6 (d, C-6), 124.6 (s, C-9a), 125.1 (s, C-8), 128.8 (d, C-9), 129.5 (d, C-7), 136.2(s, C-5a), 170.3 (s, C-4).

GC-MS (EI, 70 eV, t_R = 16.16 min [STDHT]): *m/z* (%) = 235 (81) [M^+], 189 (34), 160 (43), 146 (100), 118 (39), 106 (30).

(3*S*,4*R*)-3,4-Dihydroxy-1-methyl-3-(3-methylbut-2-en-1-yl)-3,4-dihydrochinolin-2(1*H*)-on, (−)-Pinolinon (51)



154 **51**

Vorschrift für das racemische Edukt:

Zu einer Lösung aus 5.3 mg (23.0 mmol, 1.0 Äq.) Lactol **154** in 2 mL THF werden bei Raumtemperatur unter Rühren eine frisch hergestellte Lösung aus dem deprotonierten *Wittig*-Salz rasch zugetropft. Hierfür werden 86.8 mg (226 µmol, 10.0 Äq.) *iso*-Propyltriphenylphosphoniumbromid[148] in 2 mL trockenem THF vorgelegt und bei Raumtemperatur langsam 140 µL (1.6 M in Hexan, 226 µmol, 10.0 Äq.) *n*-BuLi hinzugetropft. Es entsteht eine tiefrote Lösung. Die Reaktion sollte nach 5-10 Minuten der Zugabe aufgrund des starken Überschusses noch eine Rotfärbung aufweisen. Nach 15 Minuten ist über DC-Kontrolle kein Edukt mehr sichtbar, sodass mit 1 mL Essigester die Reaktion abgebrochen wird. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EtOAc/Pentan = 1:1) aufgereinigt. Es werden 1.6 mg (6.00 µmol, 27%) **51** als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.78 (EtOAc) [UV, CAM].

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 1.41 (s, 3 H, C3'CH_3), 1.64 (s, 3 H, C3'CH_3), 1.98 (dd, ^2J = 14.6 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-1'), 2.47 (dd, ^2J = 14.8 Hz, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, H-1'), 2.65 (d, ^3J = 2.8 Hz, 1 H, C4OH), 3.39 (s, 3 H, NCH_3), 3.91 (s, 1 H, H-3OH), 5.02 (s, 1 H, H-

2'/4), 5.06 (s, 1 H, H-4/2'), 6.99 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1 H, H-8), 7.19 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.5 Hz, 1 H, H-6), 7.34 (*virt.* t, $^3J \cong {}^3J \cong$ 7.7 Hz, 1 H, H-7), 7.61 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1 H, H-5).

HPLC-MS (ESI, t_R = 11.71 min): *m/z* (%) = 262 [$(M+H)^+$], 244 [$(M–OH)^+$], 226, 188, 176, 130.

MS (EI, 70 eV) *m/z* (%) = 261 (2) [M^+], 243 (5) [$(M–H_2O)^+$], 226 (15), 175 (20), 159 (20), 149 (100), 133 (35), 83 (100).

HRMS (EI): ber. für $C_{15}H_{19}O_3N$ [M^+], ber.: 261.1359, gef.: 261.1359.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.[149]

5.9 Kristallographische Daten

(*S*)-3-Hydroxy-3-methylpyridin-2,6(1*H*,3*H*)-dion (94)

Summenformel	$C_6H_7NO_3$
Molekulargewicht	141.13
Farbe/Beschaffenheit	Farbloses Fragment
Kristallgröße [mm^3]	0.08 × 0.36 × 0.56
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P212121 (Nr. 19)
a [Å]	7.5139 (3)
b [Å]	11.1798 (5)
c [Å]	15.9807 (7)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [$Å^3$]	1342.44 (10)
Z	8
T [K]	293
$D_{ber.}$ [g/cm^3]	1.396
μ (CuKa) [mm^{-1}]	0.971
F (000)	592
Strahlung [Å]	1.54180 (CuKa)
Θ-Bereich [°]	4.8 – 65.0
Datensatz (h, k, l)	±8, ±12, ±18
Reflexe, total	22746
Reflexe, einzigartig/R_{int}	2226/ 0.028
Reflexe, beobachtet [I>2σ(l)]	2116
Anzahl Daten/ Beschränkung/ Parameter	2226, 0, 238
R1/wR2[I>2σ(l)][a]	0.0272, 0.2792
Max. und durchschnittl. Fehler	0.00, 0.00
Max., Min. Residuale Dichte [$eÅ^{-3}$]	0.12/ –0.10

6. Abkürzungsverzeichnis

ac	Aceton
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalente
ATR	*Attenued Total Reflection*
ber.	berechnet
t-Bu	*tert*-Butyl
n-Bu	*n*-Butyl
CAM	Cerammoniummolybdat
CSA	Campfersulfonsäure
δ	Chemische Verschiebung
DC	Dünnschichtchromato-graphie
DEPT	*Distortionsless Enhance-ment by Polarization Transfer*
DIBAL-H	Di-*iso*-butylaluminium-hydrid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidon
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.r.	Diastereomerenverhältnis (*diastereomeric ratio*)
ee	Enantiomerenüberschuss (*enantiomeric excess*)
e.r.	Enantiomerenverhältnis (*enantiomeric ratio*)
EI	Elektronenstoßionisation (*electron impact*)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatogramm/ Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
h	Stunde
HMBC	*Heteronuclear Multiple-Quantum-Coherence*
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography*
HRMS	hochaufgelöste Massenspektrometrie (*high resolution mass spectrometry*)
5-HT_4-Rez.	Serotonin-4-Rezeptor
Im	Imidazol
IR	Infrarot
J	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator

konz.	konzentriert
LDA	Lithium-di-*iso*-propylamid
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
m/z	Verhältnis Masse/Ladung
m-CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernmagnetische Resonanz (*nuclear magnetic resonance*)
NOESY	*Nuclear Overhauser Enhancement and Exchange Spectroscopy*
org.	organisch
PG	Schutzgruppe (*protecting group*)
Ph	Phenyl
Pr	Propyl
p-TSA	*para*-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
R_f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
Smp.	Schmelzpunkt
Sdp.	Siedepunkt
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
Temp.	Temperatur
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
Tol	Toluol
UV	Ultraviolett
VIS	Sichtbar

7. Literaturverzeichnis

[1] T. Bach, J. Hehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045.

[2] P. Lu, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1261-1264.

[3] a) H. Rau, In *Molecular and Supramolecular Photochemistry* (Vol. 11): *Chiral Photochemistry*; Y. Inoue, V. Ramamurthy, Ed. Dekker: New York **2004**; b) H. Rau, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 535-547.

[4] a) M. Sakamoto, *J. Photochem. Photobiol. C* **2006**, *7*, 183-196; b) M. Sakamoto, In Molecular and Supramolecular Photochemistry (Vol. 11): Chiral Photochemistry; Y. Inoue, V. Ramamurthy, Eds. Dekker: New York **2004**, 415-461.

[5] a) J. Sivaguru, A. Natarajan, L. S. Kaanumalle, J. Shailaja, S. Uppili, A. Joy, V. Ramamurthy, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 509-521; b) J. Shailaja, L. S. Kaanumalle, K. Sivasubramanian, A. Natarajan, K. J. Ponchot, A. Pradhan, V. Ramamurthy, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1561-1571; c) K. Sivasubramanian, L. S. Kaanumalle, S. Uppili, V. Ramamurthy, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1569-1576.

[6] J.-i. Mizoguchi, Y. Kawanami, T. Wada, K. Kodama, K. Anzai, T. Yanagi, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6051-6054.

[7] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.

[8] D. F. Cauble, V. Lynch, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 15-21.

[9] J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007-7018.

[10] a) T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. J. Harms, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7982-7990; b) B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 2179-2189; c) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 3509-3525; d) A. Bakowski, M. Dressel, A. Bauer, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3516-3529.

[11] K. A. B. Austin, E. Herdtweck, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8416-8419.

[12] T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 601-603.

[13] a) T. Aechtner, M. Dressel, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5849-5851; b) D. Albrecht, F. Vogt, T. Bach, *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 4284-4296; c) T. Bach, H. Bergmann, H. Brummerhop, W. Lewis, K. Harms, *Chem.-Eur. J.* **2001**, *7*, 4512-4521.

[14] T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 2464-2475.

[15] T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116.

[16] T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11525-11526.

[17] B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, M. Kaneda, T. Wada, Y. Inoue, T. Bach, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 2179-2189.

[18] T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 601-603.

[19] M. Dressel, T. Bach, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3145-3147.

[20] T. Bach, T. Aechtner, B. Neumüller, *Chem.-Eur. J.* **2002**, *8*, 2464-2475.

[21] T. Bach, B. Grosch, T. Strassner, E. Herdtweck, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116.

[22] A. Bauer, F. Westkämper, S. Grimme, T. Bach, *Nature* **2005**, *436*, 1139-1140.

[23] C. Müller, A. Bauer, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6640-6642.

[24] C. Müller, A. Bauer, M. M. Maturi, M. C. Cuquerella, M. A. Miranda, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16689-16697.

[25] a) C. Müller, T. Bach, *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 557-564; b) J. Iriondo-Alberti, M. F. Greaney, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801-4815; c) J. Svoboda, B. König, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5413-5430.

[26] a) P. G. Bauslaugh, *Synthesis* **1970**, 287-300; b) D. I. Schuster, G. E. Heibel, P. B. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8261-8263; c) D. I. Schuster, D. A. Dunn, G. E. Heibel, P. B. Brown, J. M. Rao, J. Woning, R. Bonneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6245-6255; d) D. J. Hastings, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8525-8527; e) D. Andrew, D. J. Hastings, D. L. Oldroyd, A. Rudolph, A. C. Weedon, D. F. Wong, B. Zhang, *Pure&Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1327-1334; f) D. I. Schuster, G. Lem, N. A. Kaprinidis, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3-22; g) P. Krug, A. Rudolph, A. C. Weedon, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7221-7224; h) D. Andrew, D. J. Hastings, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10870-10882; i) A. Andrew, A. C. Weedon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647-5663.

[27] E. J. Corey, J. D. Bass, R. LeMahieu, R. B. Mitra, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570-5584.

[28] F. D. Lewis, G. D. Reddy, J. E. Elbert, B. E. Tillberg, J. A. Meltzer, M. Kojima, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5311-5318.

[29] M. Sakamoto, N. Sato, T. Mino, Y. Kasashima, T. Fujita, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 848-850.

[30] F. Yagishita, M. Sakamoto, T. Mino, T. Fujita, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6168-6171.

[31] M. C. DeRosa, R. J. Crutchley, *Coordination Chemistry Reviews* **2002**, *233-234*, 351-371.

[32] P. R. Ogilby, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3181-3209.

[33] C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1757.

[34] a) R. Schmidt, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6983-6987; b) E. Afshari, R. Schmidt, *Chem. Phys. Lett.* **1991**, *184*, 128-132; c) R. Schmidt, E. Afshari, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 788-794; d) R. Schmidt, *J. Photochem. Photobiol. A* **1994**, *80*, 1-5.

[35] a) E. A. Lissi, M. V. Encinas, E. Lemp, M. A. Rubio, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 699-723; b) K. I. Salokhiddinov, I. M. Byteva, G. P. Gurinovich, *Journal of Applied Spectroscopy* **1981**, *34*, 561-564; c) P. B. Merkel, D. R. Kearns, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *94*, 1029-1030.

[36] a) C. Schweitzer, Z. Mehrdad, F. Shafii, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 5309-5316; b) C. Schweitzer, Z. Mehrdad, F. Shafii, R. Schmidt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 3095-3101; c) C. Schweitzer, Z. Mehrdad, A. Noll, E.-W. Grabner, R. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2493-2507.

[37] R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5509-5513.

[38] a) R. Schmidt, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *151*, 369-374; b) R. Schmidt, E. Afshari, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 4377-4378; c) R. Schmidt, M. Bodesheim, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 15919-15924; d) R. Schmidt, F. Shafii, M. Hild, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 2599-2605; e) M. Hild, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 6091-6096.

[39] D. L. Dexter, *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 836-850.

[40] a) R. Schmidt, M. Bodesheim, *Chem. Phys. Lett. 1993*, *213*, 111-116; b) M. Bodesheim, M. Schütz, R. Schmidt, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 7-14; c) F. Shafii, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1805-1811; d) R. Schmidt, F. Shafii, C. Schweitzer, A. A. Abdel-Shafi, F. Wilkinson, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 1811-1817; e) R. Schmidt, F. Shafii, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 8871-8877; f) Z. Mehrdad, C. Schweitzer, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 228-235; g) Z. Mehrdad, A. Noll, E.-W. Grabner, R. Schmidt, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 263-269; h) C. Schweitzer, Z. Mehrdad, A. Noll, E.-W. Grabner, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2192-2198; i) R. Schmidt, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 481-486; j) R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 2622-2628; k) R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 5990-5997; l) R. Schmidt, *Photochem. Photobiol.* **2006**, *82*, 1161-1177.

[41] E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151-9179.

[42] E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665-6691.

[43] M. Fritzsche, *Compt. Rend.* **1867**, *64*, 1035-1037.

[44] A. P. Schaap, In *Singelt Moldecular Oxygen*, C. A. VanderWerf, Dowden, Hutchinson & Ross: Stroudsburg, Pennsylvania, **1976**, *5*, 399.

[45] a) H. Kautsky, H. de Bruijn, *Naturwissenschaften* **1931**, *19*, 1043; b) H. Kautsky, H. de Bruijn, R. Neuwirth, W. Baumeister, *Chem. Ber.* **1933**, *66*, 1588-1600; c) H. Kautsky, *Trans. Faraday Soc.* **1939**, *35*, 216-219.

[46] Handbook of Synthetic Photochemistry A. Albini, M. Fagnoni, Wiley-VCH **2010**.

[47] T. Montagnon, D. Noutsias, I. Alexopoulou, M. Tofi, G. Vassilikogiannakis, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2031-2039.

[48] N. Charbonnet, E. Riguet, C. G. Bochet, *Synlett* **2011**, 2231-2233.

[49] M. Matsumoto, S. Nasu, M. Takeda, H. Murakami, N. Watanabe, *Chem. Commun.* **2000**, 821-822.

[50] a) B. Barnych, J.-M. Vatèle, *Synlett* **2011**, 1912-1916; b) M. Jung, J. Ham, J. Song, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2763-2765.

[51] M. Balci, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91-108.

[52] H. Paget, *J. Chem. Soc.* **1938**, 829-833.

[53] a) C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, *Synthesis* **1974**, 876-877; b) N. I. Kurbanoglu, M. Celik, H. Kilic, C. Alp, E. Sahin, M. Balci, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3485-3489; c) B. Kilbas, M. Balci, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011,** *7,* 246-253.

[54] D. Lopez, E. Quinoá, R. Riguera, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5727-5730.

[55] a) A. G. Giesbeck, T. Deufel, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1952-1958; b) T. Tsuji, M. Okuyama, M. Ohkita, H. Kawai, T. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 951-961; c) W. Adam, O. Cueto, O. De Lucchi, K. Peters, E.-M. Peters, H. G. von Schnering, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5822-5828; d) T. D. Avery, D. Caiazza, J. A. Culbert, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8344-8351; e) Y. Tang, K. P. Cole, G. S. Buchanan, G. Li, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1591-1594.

[56] N. Kornblum, H. E. DeLaMare, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 880-881.

[57] a) M. J. Palframan, G. Kociok-Köhn, S. E. Lewis, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4766-4774; b) V. L. Paddock, R. J. Philipps, A. Conde-Angulo, A. Blanco-Martin, C. Giró-Manas, L. J. Martin, A. J. P. White, A. C. Spivey, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1483-1486; c) G. S. Buchanan, K. P. Cole, Y. Tang, R. P. Hsung, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7027-7039; d) K. C. Nicolaou, S. Totokotsopoulos, D. Giguère, Y.-P. Sun, D. Sarlah, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8150-8153.

[58] S. T. Staben, X. Linghu, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12658-12659.

[59] B. W. Greatrex, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2580-2583.

[60] M. Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4413-4416.

[61] a) M. K. Schwaebe, R. D. Little, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6635-6638; b) M. Natsume, Y. Sekine, M. Ogawa, H. Soyagimi, Y. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3473-3476; c) M. Natsume, Y. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 839-840; d) M. Natsume, H. Muratake, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3477-3480.

[62] a) T. D. Avery, D. K. Taylor, E. R. T. Tiekink, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5531-5546; b) B. W. Greatrex, D. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 470-476.

[63] G. O. Schenk, DE-B 933925, **1943**.

[64] M. Prein, W. Adam, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 519-538.

[65] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9414-9421.

[66] R. H. Dussault, K. R. Woller, M. C. Hillier, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8929-8940.

[67] C. Tsangarakis, I.-P. Zaravinos, M. Stratakis, *Synlett* **2005**, 1857-1860.

[68] S. Sabbani, L. La Pensée, J. Bacsa, E. Hedenström, P. M. O'Neill, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8531-8537.

[69] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5041-5049.

[70] A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahem, J. Casus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914-8915.

[71] a) W. Adam, M. Güthlein, E.-M. Peters, K. Peters, T. Wirth, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4091-4093; b) W. Adam, T. Wirth, A. Pastor, K. Peters, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 501-506.

[72] E. Sato, Y. Ikeda, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 507-513.

[73] M. Matsumoto, M. Yamada, N. Watanabe, *Chem. Commun.* **2005**, 483-485.

[74] C. Kaneko, T. Naito, A. Saito, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1591-1594.

[75] a) J.-G. Shi, H.-Q. Wang, M. Wang, Y. Zhu, *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1299-1302; b) J.-G. Shi, H.-Q. Wang, M. Wang, Y.-C. Yang, W.-Y. Hu, G.-X. Zhou, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 782-786.

[76] C. S. Giam, S. D. Abbott, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1294-1296.

[77] K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *Heterocycles* **2004**, *62*, 757-772.

[78] C. Cornaggia, T. Bach, Masterarbeit **2007**.

[79] M. Cakmak, T. Bach, Diplomarbeit **2007**.

[80] M.-J. Fan, T. Bach, unpublizierte Ergebnisse aus Post-Doc-Arbeit **2008**.

[81] P. Fackler, C. Berthold, F. Voss, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15911-15913.

[82] R. Schmidt, M. Bodesheim, *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *213*, 111-116.

[83] G. C. Finger, L. D. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2674-2675.

[84] Z. Talik, *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 6358b.

[85] a) R. J. Anderson, J. B. Hill, J. C. Morris, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6204-6212; b) M. Mallet, *J. Organometallic Chem.* **1991**, *406*, 49-56; c) M. Schnürch, M. Spina, A. F. Khan, M. D. Mihovilovic, P. Stanetty, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046-1057; d) H. K. Khartabil, P. C. Gros, Y. Fort, M. F. Ruiz-López, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2410-2416; e) F. Trécourt, F. Marsais, T. Güngör, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1990**, 2409-

2415 ; f) F. Marsais, G. Le Nard, G. Quéguiner, *Synthesis* **1982**, 235-237, g) G. Karig, J. A. Spencer, T. Gallagher, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 835-838.

[86] a) H. J. Den Hertog, D. J. Buurman, *Recuil des Travaux Chimiques des Pays-Bas* **1956**, *75*, 257-261; b) G. H. Reidlinger, H. Junek, *Synthesis* **1991**, 835-838.

[87] a) M. A. Walters, J. J. Shay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7575-7578; b) H. Yamanaka, T. Araki, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 2244-2247; c) S. J. Connon, A. F. Hegarty, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3477-3483.

[88] a) N. S. Narashimhan, M. V. Paradkar, R. H. Alurkar, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1351-1356; b) D. Kaliakoudas, C. H. Eugster, P. Rüedi, *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 48-62; c) D. L. Comins, D. H. LaMunyon, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 773-776.

[89] B. Kasum, R. H. Prager, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 1455-1467.

[90] R. Lechner, B. König, *Synthesis* **2010**, 1712-1718; G. Chu, C. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4716-4719.

[91] a) T. van Es, B. Staskun, *Org. Syntheses*, Coll. Vol. *6*, **1988**, 631, **1971**, *51*, 20; b) Y.-K. Zhang, J. J. Plattner, Y. R. Freund, E. E. Easom, Y. Zhou J. Gut, P. J. Rosenthal, D. Waterson, F.-J. Gamo, I. Angula-Barturen, M. Ge, Z. Li, L. Li, Y. Jian, H. Cui, H. Wang, J. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 644-651; c) N. Z. Tugusheva, L. M. Alekseeva, A. S. Shashkov, V. V. Chernyshev, V. G. Granik, *Russian Chemical Bulletin Int. Ed.* **2006**, *55*, 1475-1486.

[92] H. D. H. Showalter, T. H. Haskell, *J. Heterocyclic Chem.* **1981**, *18*, 367-370.

[93] a) S. N. Karmarkar, S. L. Kelkar, M. S. Wadia, *Synthesis*, **1985**, 510-512; b) S. E. Denmark, B. S. Kesler, Y.-C. Moon, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4912-4924; c) O. Schales, H. A. Graefe, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4486-4490; d) Z. Liang, W. Hou, Y. Du, Y. Zhang, Y. Pan, D. Mao, K. Zhao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4978-4981; e) R. S. Varma, R. Dahiya, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5131-5134; f) T. R. Hoye, M. Chen, L. Mi, O. P. Priest, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8747-8750.

[94] a) P. K. Pradhan, S. Dey, P. Jaisankar, V. S. Giri, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 913-922; b) H. B. Hass, A. G. Susie, R. L. Heider, *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 8-14.

[95] P. Beak, J. B. Covington, S. G. Smith, J. M. White, J. M. Zeigler, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1354-1362.

[96] C. Schweitzer, Z. Merdad, A. Noll, E.-W. Grabner, R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2192-2198.

[97] B. Eistert, H. Selzer, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1234.

[98] C. Marti, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11505-11515.

[99] N. A. Kaprinidis, G. Lem, S. H. Courtney, D. I. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3324-3325.

[100] a) S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255; b) J. Hioe, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3609-3617.

[101] a) P. Selig, T. Bach, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 5160-5162; b) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3509-3525.

[102] T. Bach, H. Bergmann, B. Grosch, K. Harms, E. Herdtweck, *Synthesis* **2001**, 1395-1405.

[103] B. Grosch, Dissertation, Technische Universität München, **2003**.

[104] J. Rebek, Jr., B. Askew, M. Killoran, D. Nemeth, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2426-2431.

[105] J. G. Stack, D. P. Curran, S. V. Geib, J. Rebek, Jr., P. Ballester, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7007-7018.

[106] M. Linderberg, S. Hellberg, S. Bjoerk, B. Gotthammar, T. Hoegberg, K. Persson, R. Schwarcz, J. Luthman, R. Johansson, *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 729-744.

[107] a) M. Kajino, Y. Shibouta, K. Nishikawa, K. Meguro, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 2896-2902; b) F. Touzeau, A. Arrault, G. Guillaumet, E. Scalbert, B. Pfeiffer, M.-C. Rettori, P. Renard, J.-Y. Mérour, *J. Med. Chem.* **2003**, *46,* 1962-1979.

[108] H. Bergmann, Dissertation Universität Marburg, **2001**.

[109] H. L. Bradlow, C. A. Vanderwerf, *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 73-83.

[110] Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15996–15997.

[111] D. H. Bremner, K. R. Sturrock, G. Wishart, S. R. Mitchell, S. M. Nicoll, G. Jones, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1535-1542.

[112] S. Hibino, E. Sugino, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1751–1755.

[113] S. Yamaguchi, E. Hamade, H. Yokoyama, Y. Hirai, S. Shiotani, *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 335-339.

[114] L. I. Kruse, C. Kaiser, W. E. DeWolf, J. A. Finkelstein, J. S. Frazee, E. L. Hilbert, S. T. Ross, K. E. Flaim, J. L. Sawyer, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 781-789.

[115] G. Semple,B.-M. Andersson, V. Chhajlani, J. Georgsson, M. Johansson, M. Lindschoten, F. Ponten, A. Rosenquist, H. Soerensen, L. Swanson, M. Swanson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*,197-200.

[116] G. Semple, B.-M. Andersson, V. Chhajlani, J. Georgsson, M. J. Johansson, A. Rosenquist, L. Swanson, *Bio. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1141-1146.

[117] F. Eloy, A. Deryckere, *J. Heterocyclic Chem.* **1970**, *7*, 1191-1193.

[118] S. Duric, C. C. Tzschucke, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2310-2313.

[119] A. D. Dunn, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *93*, 153–157.

[120] E. Ochiai, Y. Kawazoe, *Pharm. Soc. Japan* **1957**, *5*, 606-610.

[121] M. J. Tanga, J. A. Kozocas, T. K. Tochimoto, *J. Heterocyclic Chem.* **2008**, *45*, 661-665.

[122] V. V. Kaminski, R. N. Comber, A. J. Wexler, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2337-2346.

[123] a) A. I. Meyers, G. Garcia-Munoz, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1435-1438; b) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz, R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *58*, 207-222.

[124] L. Ford , J. R. Harjani , F. Atefi , M. T. Garcia , R. D. Singer, P. J. Scammells, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1783-1789.

[125] H. Nagano, Y. Nawata, M. Hamana, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4068-4077.

[126] E. Abele, R. Abele, A. Gaukhman, E. Lukevics, *Chem. Heterocyclic Comp. (New York, NY, United States)* **1998**, *34*, 40-43.

[127] E. Sato, Y. Ikeda, Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 507-513.

[128] D. Rong, V. A. Phillips, R. T. Wheelhouse, R. S. Rubio, M. Angeles Castro, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6933-6935.

[129] a) F. Effenberger, A. Krebs, P. Willrett, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1131-1140; b) Patent Rigel Pharmaceuticals INC. **2004**, WO2004/18463 A2, 42.

[130] K. Kitsuta, *Chem. Abstr.* **1957**, 6639.

[131] S. Takashima, H. Abe, M. Inouye, *Chem. Comm.* **2011**, *47*, 7455-7457.

[132] Talik, *Bulletin de l'Academie Polonaise des Sciences, Serie des Sciences Chimiques* **1961**, *9*, 561-562.

[133] K. Thomas, D. Jerchel, *Angew. Chem.* **1985**, *70*, 719-746.

[134] G. Panke, T. Schwalbe, W. Stirner, S. Taghavi-Moghadam, G. Wille, *Synthesis* **2003**, 2827-2830.

[135] *Chem. Abstr.* **1963**, *59*, 6358b.

[136] G. C. Finger, L. D. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2674-2675.

[137] a)Patent: Bionomics Limited, **2008**, WO2008/70908 A1, 74; b) M. A. Walters, J. J. Shay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7575-7578.

[138] W. Sobotka, *Chem. Abstr.* **1963**, *58*, 5627a.

[139] M. Hamaguchi, T. Nagai, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1299-1301.

[140] H. W. Schmidt, H. Junek, *Monatsh. Chem.* **1977**, *108*, 895-900.

[141] M. Mittelbach, G. Kastner, H. Junek, *Arch. Pharm.* **1985**, *318*, 481-486.

[142] M. Mittelbach, G. Kastner, H. Junek, *Monatsh. Chem.* **1984**, *115*, 1467-1470.

[143] F. Marsais, A. Godard, G. Queguiner, *J. Heterocyclic Chem.* **1989**, *26*, 1589-1594.

[144] K. Kobayashi, M. Suzuki, H. Suginome, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 599-606.

[145] a) S. M. McElvain, D. Kundinger, *Organic Syntheses* **1943**, *23*, 45; b) *Organic Syntheses* **1955**, Coll. Vol. 3, 506.

[146] A.-G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124,* 12964–12965.

[147] a) I. V. Ukrainets, E. V. Mospanova, A. A. Davidenko, A. A. Tkach, O. V. Gorokhova, *Chem. Heterocyclic Comp.* **2010**, *46*, 1173-1184; b) K. Faber, T. Kappe, *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, *21*, 1881-1883.

[148] U. H. M. Fagerlund, D. R. Idler, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 6473-6475.

[149] C. Ito, M. Itoigawa, T. Otsuka, H. Tokuda, H. Nishino, H. Furukawa, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1344-1348.