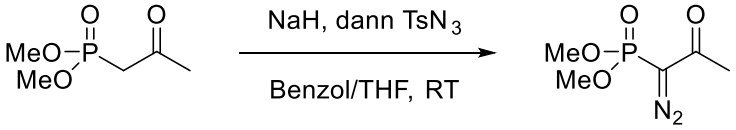
Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)phosphonate (1 Stufe)



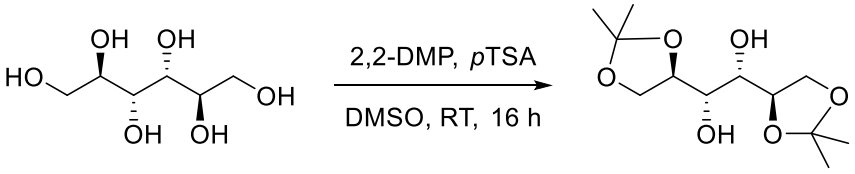
$C_5H_9N_2O_4P$
192,1108 g/mol

Ein Gemisch aus Chloraceton (1.0 Äq.), KI (1.0 Äq.) und Trimethylphosphit (1.0 Äq.) in Aceton-Acetonitril (6:5, 2.0 M) wird für 6 h bei 20 °C und für 4 h bei 50 °C an der Luft gerührt. Nach anschließender Filtration und Destillation (83 °C, 0.04 mmHg) wird Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat als farblose Flüssigkeit erhalten.

Diese (1.0 Äq.) wird in wasserfreiem Benzol (1.0 M) gelöst und zu einer eiskalten Lösung von NaH (60% in Mineralöl, 1.1 Äq.) in wasserfreiem Benzol-THF (3:1, 0.2 M) gegeben. Die weiße Suspension wird für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor eine Lösung von Tosylazid (1.05 Äq.) in wasserfreiem Benzol (2.0 M) zugegeben wird. Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration über Celite werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt als orangefarbenes Öl erhalten.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

(1*S*,2*S*)-1,2-Bis((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)ethan-1,2-diol (1 Stufe)

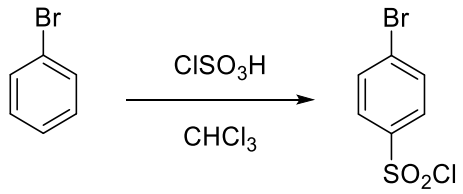


$C_{12}H_{22}O_6$
262,3020 g/mol

Zu einer Lösung von *D*-Mannitol (50.0 g, 274 mmol) in trockenem DMSO (100 mL) und *p*-TSA wird 2,2-Dimethoxypropan (74.9 mL, 604 mmol) gegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur sollten alle Komponenten vollständig gelöst sein. Es wird für weitere 16 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit EtOAc (400 mL) verdünnt und mit einer wässrigen $NaHCO_3$-Lösung (5%, 200 mL) gewaschen. Anschließend wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:EtOAc, 3:1 zu 3:2) wird das Produkt (44 g, 168 mmol, 61%) erhalten.

P. Herdewijn et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9343–9351.

4-Brombenzolsulfonylchlorid (1 Stufe)



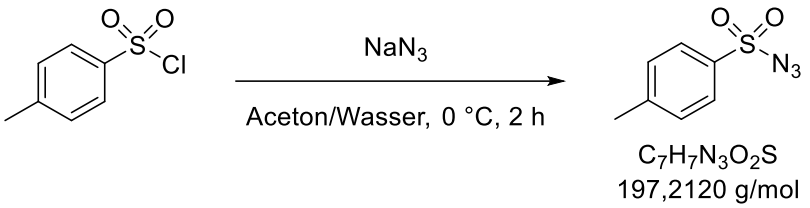
$C_6H_4BrClO_2S$
255,5100 g/mol

In einem 500-mL-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Thermometer und Rückflusskühler wird Brombenzol (0.1 mol, 1.0 Äq.) in Chloroform (50 mL) vorgelegt und mittels eines Eis-Salz-Bades gekühlt. Chlorsulfonsäure (0.25 mol, 2.5 Äq.) wird über eine Dauer von 45-60 min zugetropft, so dass die Reaktionstemperatur 5 °C nicht übersteigt. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionslösung für weitere 45 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor sie auf Eis gegeben wird. Es wird mit Chloroform (3 x 50 mL) extrahiert und über Nacht über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt (77 mmol, 77%) als Feststoff erhalten. Es kann aus Petrolether oder Chloroform umkristallisiert werden.

S. Samanta et al., *Bioorg. Med. Chem*. **2004**, *12*, 1413–1423.

E. H. Huntress, F. H. Carten*, J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 511–514.

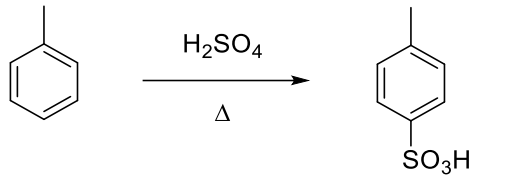
4-Methylbenzolsulfonylazid (1 Stufe)



Tosylchlorid (5.72 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in Aceton (85 mL) und Wasser (85 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dann wird NaN_3 (1.95 g, 30.0 mmol, 1.0 Äq.) zugegeben und für 2 h gerührt. Aceton wird unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (5.71 g, 97%) wird als weißer Feststoff erhalten.

M. Wijtmans, C. de Graaf, G. de Kloe, E. P. Istyastono, J. Smith, H. Lim, R. Boonnak, S. Nijmeijer, R. A. Smits, A. Jongejan, O. Zuiderveld, I. J. P. de Esch, R. Leurs, *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 1693-1703.

4-Methylbenzolsulfonsäuremonohydrat (1 Stufe)

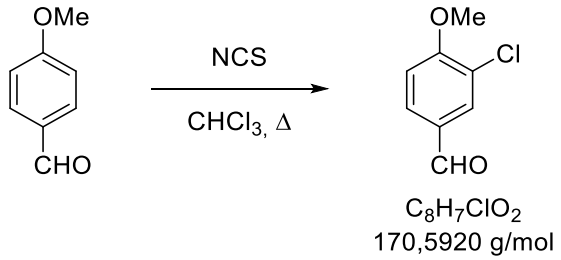


$C_7H_8O_3S$
172,1980 g/mol

In einem 500-mL-Dreihalskolben mit Wasserabscheider und Rührer wird reines Toluol (2 mol) mit konz. Schwefelsäure (0.5 mol) so lange unter Rückfluss gekocht, bis sich kein Wasser mehr abscheidet (Dauer etwa 5 h, abgeschiedene Menge an Wasser vorher überschlagen). Wegen des Wassergehalts der verwendeten Reagenzien ist die abgeschiedene Wassermenge etwas größer als die berechnete. Nach dem Erkalten wird dem Reaktionsgemisch Wasser (0.5 mol) zugesetzt, wobei die *p*-Sulfonsäure als Hydrat auskristallisiert. Zur Entfernung des überschüssigen Toluols und mitgebildeter *o*-Toluolsulfonsäure wird auf einer Glasfritte abgesaugt und anschließend auf Ton abgepresst. Das Produkt (40%) wird als farbloser, stark hygroskopischer Feststoff erhalten. Es kann auch aus viel Chloroform bzw. aus Dichlorethan umkristallisiert werden.

Autorenkollektiv: *Organikum*. 21. Auflage. Wiley-VCH Weinheim, 2001, S. 366.

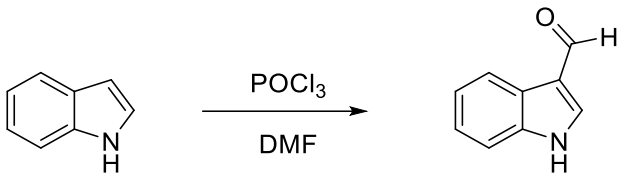
3-Chlor-4-methoxybenzaldehyd (1 Stufe)



In einem Rundkolben mit Rückflusskühler werden *p*-Methoxybenzaldehyd (4.4 mL, 36 mmol, 1.0 Äq.), Chloroform (100 mL) und *N*-Chlorsuccinimid (12 g, 90 mmol, 2.5 Äq.) vorgelegt. Es wird unter Rückfluss erhitzt, bis kein *p*-Methoxybenzaldehyd mehr nachzuweisen ist (DC-Kontrolle). Dann wird die Lösung für 5 h bei Raumtemperatur stehen gelassen und im Anschluss über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung wird das Produkt (4 g, 23.4 mmol, 65%) als blass-gelber Feststoff erhalten.

J. Thibonnet et al., *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 2936–2941.

Indol-3-aldehyd (1 Stufe)



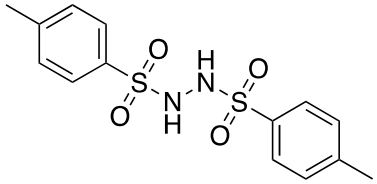
C_9H_7NO
145,1610 g/mol

In einem 1-L-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, einem Trockenrohr gefüllt mit wasserfreiem Calciumsulfat und einem 125-mL-Tropftrichter wird frisch destilliertes DMF (288 mL, 3.74 mol, 4.4 Äq.) vorgelegt. Es wird für 30 min mit einem Eis-Salz-Bad gekühlt, bevor frisch destilliertes Phosphoroxychlorid (86 mL, 0.95 mol, 1.1 Äq.) über den Tropftrichter unter Rühren über 30 min zugetropft wird. Eventuell kann eine Pinkfärbung beobachtet werden. Anschließend wird der 125-mL-Tropftrichter durch einen 200-mL-Tropftrichter ersetzt. Über diesen wird eine Lösung von Indol (100 g, 0.85 mol, 1.0 Äq.) in DMF (100 mL, 1.3 mol, 1.5 Äq.) zur nun gelben Reaktionslösung über eine Dauer von 1 h getropft, wobei die Temperatur nicht über 10 °C steigen sollte. Der Tropftrichter wird durch ein Thermometer ersetzt und die viskose Lösung wird auf 35 °C erwärmt. Es wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt, so dass eine trübe, kanariengelbe Paste entsteht. Eventuell muss dafür 15 min länger gerührt werden. Anschließend wird unter vorsichtigem Rühren Eis (300 g) zugegeben, wobei eine klare, kirschrote, wässrige Lösung entsteht.

Diese Lösung wird mit Wasser (100 mL) in einen 3-L-Dreihalskolben. gefüllt mit Eis (200 g), überführt, welcher mit einem mechanischen Rührer sowie einem Scheidetrichter, gefüllt mit wässriger NaOH-Lösung (375 g NaOH in 1 L Wasser, 9.4 mol, 11.1 Äq.), ausgestattet ist. Etwa ein Drittel der Base wird unter Rühren zur Lösung getropft, bis es zu einem Farbumschwung von rot zu grün-blau bis grün-gelb kommt. Der Rest der Base wird schnell unter Rühren (wird die Suspension zu fest, so dass kein Rühren mehr möglich ist, wird etwas Wasser zugefügt) zugegeben und die entstandene Suspension wird sofort zum Sieden erhitzt, wobei eine orange-gelbe Lösung entsteht. Über Nacht wird die Lösung im Kühlschrank gelagert. Der Niederschlag wird filtriert und in Wasser (1 L) resuspendiert. Dabei lösen sich die anorganischen Bestandteile und das Produkt kann filtriert werden. Es wird mit Wasser gewaschen (3 x 300 mL) und an der Luft getrocknet, so dass Indol-3-Aldehyd (120 g, 0.83 mol, 97%) erhalten wird. Für eine höhere Reinheit kann das Produkt aus Ethanol umkristallisiert werden.

P. N. James, H. R. Snyder, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p.539 (**1963**); Vol. 39, p.30 (**1959**).

_N,N'_-Ditosylhydrazid (1 Stufe)

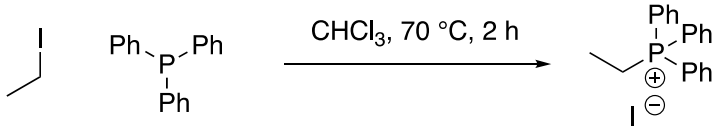


In einem getrockneten 1 L Rundhalskolben wird *p*-Toluolsulfonylhydrazid (150 mmol) und *p*-Toluolsulfonylchlorid (375 mmol) in 150 mL trockenem CH_2Cl_2 gelöst. Pyridin (375 mmol) wird langsam über 3 min hinzugegeben. Die Lösung sollte während der Zugabe gelb werden und nach spätestens 5 min ein Niederschlag auftreten. Es wird für 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Et_2O (400 mL) und H_2O (200 mL) beendet und für 30 min bei 0 °C gerührt. Der weiße Niederschlag wird über eine Fritte abfiltriert und das restliche Lösemittel unter Vakuum entfernt. Der Feststoff wird in kochendem MeOH (1200 mL) gelöst, dann auf rt abgekühlt und anschließend unter vermindertem Druck ca. 600 mL Lösemittel entfernt. Anschließend wird die Lösung auf 0 °C für eine halbe Stunde gekühlt. Der Feststoff wurde über eine Fritte abfiltriert und der Feststoff unter Hochvakuum getrocknet, sodass *N,N'*-Ditosylhydrazid als weißer feiner Feststoff erhalten wird.

Fukuyama et al., *Org. Lett* **2007**, 9, 3195 - 3197

2-(Triphenylphosphoranyliden)propanal (2 Stufen)

Ethyltriphenylphosphoniumiodid (Stufe 1)

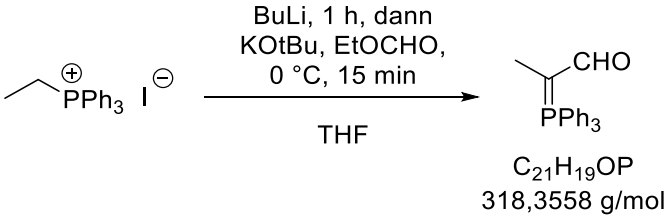


Molecular Weight: 418,2582

Triphenylphosphin (10.0 mmol) wird zusammen mit Ethyliodid (28.2 mmol) in $CHCl_3$ (20 mL) gelöst und für 2 h auf 70 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt und der weiße Feststoff abfiltriert. Restliches Ethyliodid wird durch Waschen mit THF entfernt. Das Ethyltriphenylphosphoniumiodid wird als weißer Feststoff in 95 % Ausbeute erhalten.

Sugimoto *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 159 – 174

2-(Triphenylphosphoranyliden)propanal (Stufe 2)

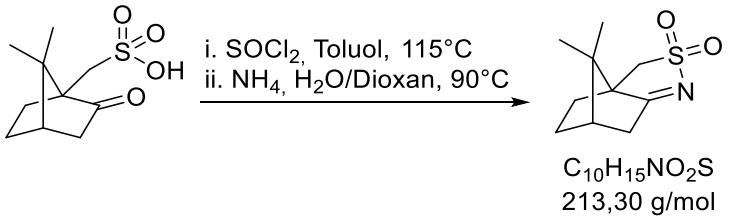


Zu einer mechanisch gerührten Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumiodid (4.18 g, 10.0 mmol, 1.0 Äq.) in THF (33 mL) wird bei 22 °C und unter N_2-Atmosphäre BuLi in Hexan (11.0 mmol, 1.1 Äq.) getropft. Die daraus resultierende rote Lösung wird für 1 h gerührt, bevor sie auf 0 °C gekühlt wird. Es werden frisch sublimiertes KO*t*Bu (1.23 g, 11.0 mmol, 1.1 Äq.) und dann zügig Ameisensäureethylester (2.0 mL, 25.0 mmol, 2.5 Äq., getrocknet über P_2O_5) zugegeben. Die gelb-braune Lösung wird für 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit Salzsäure (1 M, 12.5 mL) gequencht. Weiterhin wird CH_2Cl_2 (75 mL) zugegeben und der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zugabe von wässriger NaOH-Lösung (10%) auf 8 eingestellt. Es wird für weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit CH_2Cl_2 (50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus CH_2Cl_2/Et_2O wird das Produkt (2.67 g, 8.4 mmol, 84%) als weißer Feststoff erhalten.

R. H. Schlessinger et al., *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 2391-2394.

Oppolzer Sultam (2 Stufen)[12]

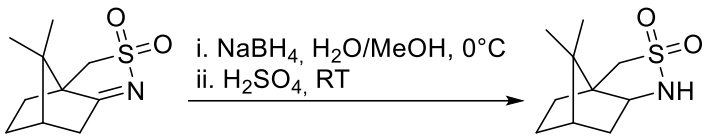
Stufe 1: Camphersulfonimin



Thionylchlorid (15.6 mL, 215.348 mmol, 2.0 Äq.) wird über 1 h tropfenweise zu Camphersulfonsäure (25 g, 107.619 mmol, 1.0 Äq.) gegeben und die Reaktionsmischung anschließend so lange unter Rückfluss (115 °C) erhitzt bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Toluol (40 mL) codestilliert/coevaporiert und der Rückstand in 1,4-Dioxan (40 mL) aufgenommen. Die Lösung wird langsam in eiskalten Ammoniak (25%ig in H_2O, 410 mL) gegeben und 2 h unter Rückfluss (90 °C) erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das ausgefallene Produkt abfiltriert und mit kaltem Wasser gewaschen. Das Produkt wird als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

[1] Ansatzgröße mit dem Assistenten besprechen
[2] Enantiomer der Camphersulfonsäure mit dem Assistenten besprechen

Stufe 2: Oppolzer Sultam

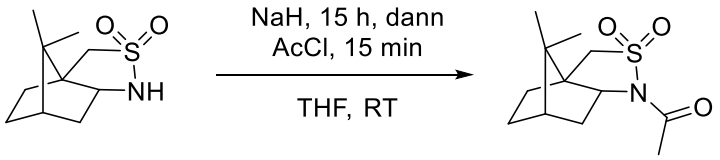


$C_{10}H_{17}NO_2S$
215,31 g/mol

Das Camphersulfonimin (22.97 g, 107.69 mmol, 1.0 Äq.) wird in MeOH/H_2O (3:1, 400 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. $NaBH_4$ (4.07 g, 107.69 mmol, 1.0 Äq.) wird portionsweise zur Reaktionslösung gegeben und diese anschließend 2 h bei 0 °C gerührt. MeOH wird *in vacuo* entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und vorsichtig in wässrige H_2SO_4 (1 M, 150 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Das Produkt wird als farbloser Feststoff (18.49 g, 85.87 mmol, 79% über zwei Stufen) erhalten.

Capet, M.; David, F.; Bertin, L.; Hardy, J. C.; *Synth. Commun*. **1995** , *25*, 3323-3327

1-((3a*R*,6*S*)-8,8-Dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3a,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)ethan-1-on (1 Stufe)



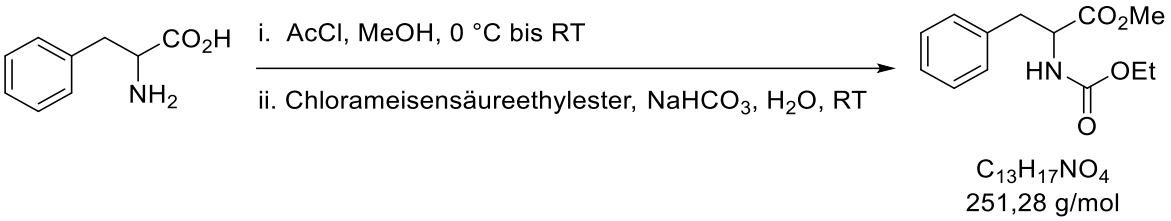
$C_{12}H_{19}NO_3S$
257,3480 g/mol

Das Oppolzer-Sultam (430 g, 2.0 mol) wird in THF (16 L) unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt. NaH (55% in Mineralöl, 96 g, 2.2 mol) wird portionsweise über 25 min zugegeben. Nachdem für 15 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, wird die Suspension auf 0 °C gekühlt und AcCl (170 mL, 2.4 mol) wird innerhalb von 30 min zugegeben. Es wird für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor ein THF-Wasser-Gemisch (4:1, 400 mL) innerhalb von 10 min zur leicht gelben Suspension gegeben wird. THF wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser (3 L) gelöst. Es wird mit EtOAc (3 x 2 L) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 L) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und auf ein Volumen von 2 L konzentriert. Die Suspension wird in Petrolether (3 L) aufgenommen und für 1 h auf 0-5 °C gekühlt. Der auskristallisierte Feststoff wird filtriert und bei 50 °C getrocknet. Das Produkt (481 g, 93%) wird in Form von leicht gelben Kristallen erhalten.

Altmann, K.-H.; Bold, G.; Caravatti, G.; Denni, D.; Floersheimer, A.; Schmidt, A.; Rihs, G.; Wartmann, M., *Helvetica Chimica Acta* **2002**, *85*, 4086-4110.

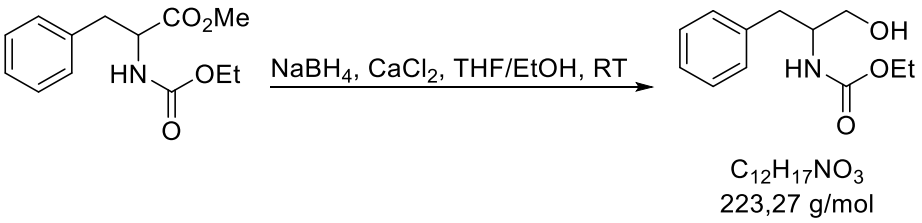
4-Benzyloxazolidin-2-on (EVANS-Auxiliar, 3 Stufen)[34]

Stufe 1



Bei 0 °C wird Acetylchlorid (30.4 g, 27.6 mL, 387 mmol, 3.20 Äq.) langsam in Methanol (150 mL) getropft. Anschließend wird Phenylalanin (20.0 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) addiert und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 17.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene weiße Feststoff wird in Wasser (600 mL) gelöst. Nach der Addition von Natriumhydrogencarbonat (50.0 g, 595 mmol, 4.90 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (16.0 g, 14.0 mL, 147 mmol, 1.20 Äq.) wird die Reaktionsmischung 4.5 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (3 x 400 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene farblose Öl (quant.) ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Stufe 2

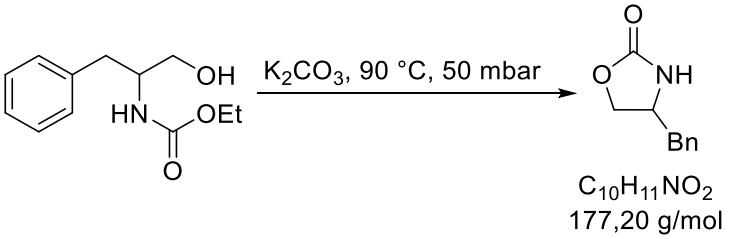


Das erhaltene Öl wird in Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 300 mL) gelöst. Es werden Calciumchlorid (23.0 g, 207 mmol, 1.70 Äq.) und Natriumborhydrid (18.0 g, 464 mmol, 3.80 Äq., portionsweise hinzugeben) addiert, die Reaktionsmischung wird 21 h gerührt und anschließend in eine wässrige Lösung von Citronensäure (1M, 600 mL) gegeben und 20 min. gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester (3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (600 mL) und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung (600 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Kieselgel filtriert

[3] Ansatzgröße mit dem Assistenten besprechen
[4] Enantiomer des Phenylalanins mit dem Assistenten besprechen

(Essigsäureethylester). Das Lösemittel wird *in vacuo* entfernt und ein farbloser Feststoff[5] (24.5 g, 110 mmol, 0.91 Äq.) erhalten.

Stufe 3

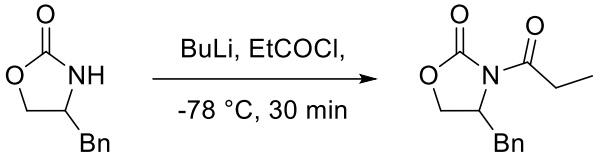


Der farblose weiße Feststoff (24.5 g, 110 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Kaliumcarbonat (19.6 g, 142 mmol, 1.30 Äq.) gemörsert und 4.5 h bei 50 mbar und 90 °C am Rotationsverdampfer umgesetzt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester/Wasser (1:1, 300 mL) aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Essigsäureethylester/Petrolether (1:1, 200 mL) wird Evans-Auxiliar (13.3 g, 74.9 mmol, 62%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Vorschrift aus dem alten Stufenordner

[5] Die Kristallisation tritt häufig erst bei Lagerung im Kühlschrank auf

4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1 Stufe)



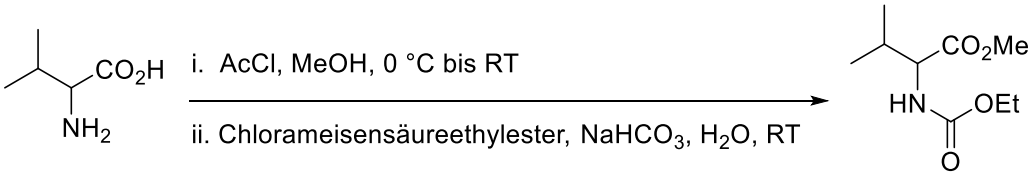
$C_{13}H_{15}NO_3$
233,2670 g/mol

In einem mit Septum verschlossenen 500-mL-Kolben wird 4-Benzyloxazolidin-2-on (17.7 g, 0.1 mol, 1 Äq.) unter N_2-Atmosphäre vorgelegt. Dann wird wasserfreies THF (300 mL) über eine Kanüle zugegeben und die Lösung mittels eines Aceton-Trockeneis-Bades auf -78 °C gekühlt. Weiterhin wird BuLi (1.47 M in Hexan, 68.3 mL, 0.101 mol, 1.01 Äq.) über eine Kanüle zunächst in einen trockenen, mit Septum verschlossenen Tropftrichter mit Schliff und anschließend über 10 min zur Reaktionslösung gegeben. Dabei kann es zur Gelbfärbung und Trübung der Reaktionslösung kommen. Nach vollständiger Zugabe von BuLi wird Propionylchlorid (9.6 mL, 0.11 mol, 2.0 Äq.) über eine Spritze zugefügt. Die klare, annähernd farblose Lösung wird für 30 min bei -78 °C gerührt, bevor sie über 30 min auf Raumtemperatur aufgewärmt wird. Der Überschuss an Propionylchlorid wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger NH_4Cl-Lösung (60 mL) gequencht. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck bei 25-30 °C entfernt und der Rückstand wird mit CH_2Cl_2 (2 x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger NaOH-Lösung (1 M, 75 mL) sowie gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (75 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand (gelbes Öl) wird über Nacht im Kühlschrank gelagert, um eine Kristallisation zu erreichen. Die Kristalle werden gemahlen und mit wenig kaltem Petrolether zerrieben. Nach Filtration und Trocknung wird das Produkt (21.2-22.3 g, 0.091-0.096 mol, 91-96%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

J. R. Gage, D. A. Evans, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 8, p.339 (**1993**); Vol. 68, p.83 (**1990**).

4-Isopropyloxazolidin-2-on (EVANS-Auxiliar, 3 Stufen)[6][7]

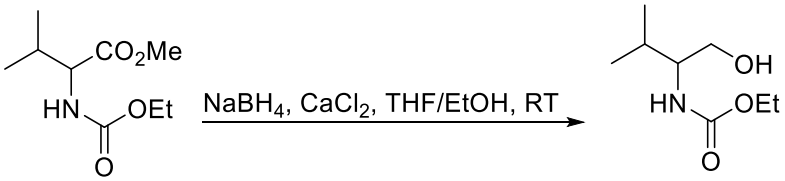
Stufe 1



$C_9H_{17}NO_4$
203,24 g/mol

Bei 0 °C wird Acetylchlorid (30.4 g, 27.6 mL, 387 mmol, 3.20 Äq.) langsam in Methanol (150 mL) getropft. Anschließend wird Phenylalanin (20.0 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) addiert und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 17.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der erhaltene weiße Feststoff wird in Wasser (600 mL) gelöst. Nach der Addition von Natriumhydrogencarbonat (50.0 g, 595 mmol, 4.90 Äq.) und Chlorameisensäureethylester (16.0 g, 14.0 mL, 147 mmol, 1.20 Äq.) wird die Reaktionsmischung 4.5 h gerührt und anschließend mit Essigsäureethylester (3 x 400 mL) extrahiert. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das erhaltene farblose Öl (quant.) ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Stufe 2



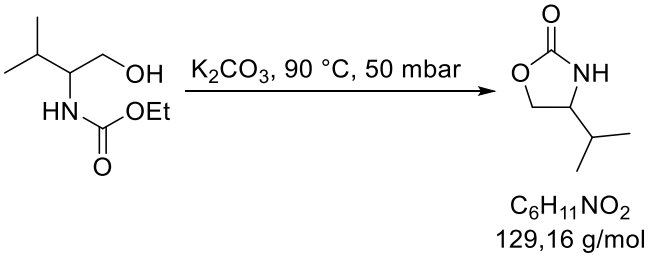
$C_8H_{17}NO_3$
175,23 g/mol

Das erhaltene Öl wird in Ethanol/Tetrahydrofuran (2:1, 300 mL) gelöst. Es werden Calciumchlorid (23.0 g, 207 mmol, 1.70 Äq.) und Natriumborhydrid (18.0 g, 464 mmol, 3.80 Äq., portionsweise hinzugeben) addiert, die Reaktionsmischung wird 21 h gerührt und anschließend in eine wässrige Lösung von Citronensäure (1M, 600 mL) gegeben und 20 min. gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Essigsäureethylester (3 x 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung (600 mL) und gesättigter wässriger

[6] Ansatzgröße mit dem Assistenten besprechen
[7] Enantiomer des Valins mit dem Assistenten besprechen

Natriumchlorid-Lösung (600 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird durch Kieselgel filtriert (Essigsäureethylester). Das Lösemittel wird *in vacuo* entfernt und ein farbloser Feststoff[8] (24.5 g, 110 mmol, 0.91 Äq.) erhalten.

Stufe 3

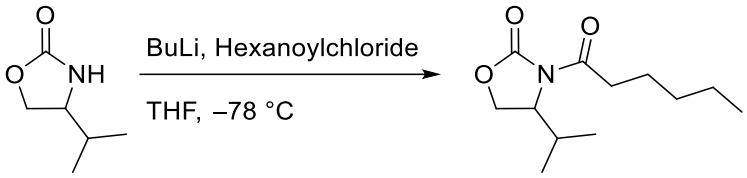


Der farblose weiße Feststoff (24.5 g, 110 mmol, 1.00 Äq.) wird mit Kaliumcarbonat (19.6 g, 142 mmol, 1.30 Äq.) gemörsert und 4.5 h bei 50 mbar und 90 °C am Rotationsverdampfer umgesetzt. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester/Wasser (1:1, 300 mL) aufgenommen, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Essigsäureethylester (2 x 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Essigsäureethylester/Petrolether (1:1, 200 mL) wird Evans-Auxiliar (13.3 g, 74.9 mmol, 62%) als farbloser, kristalliner Feststoff erhalten.

Vorschrift aus dem alten Stufenordner

[8] Die Kristallisation tritt häufig erst bei Lagerung im Kühlschrank auf

3-hexanoyl-4-isopropyloxazolidin-2-one (1 Stufe)



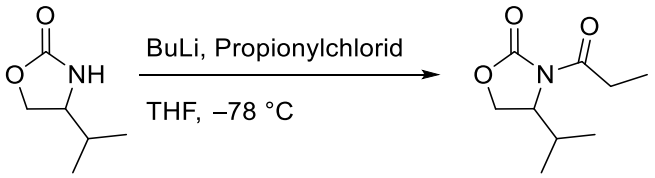
$C_9H_{15}NO_3$
185,22 g/mol

4-Isopropyloxazolidin-2-on (1.00 g, 7.74 mmol, 1.0 Äq.) wird in trockenem THF (16.7 mL) vorgelegt und auf −78 °C gekühlt. Anschließend werden *n*-BuLi (2.5M in Hexan; 3.1 mL, 0.5 g, 7.74 mmol, 1.0 Äq.) und Hexanoylchlorid (**35**) (1.2 mL, 1.15 g, 8.51 mmol, 1.1 Äq.) tropfenweise zugegeben und die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 26 h wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung (16.0 mL) beendet. Nach Zugabe von EtOAc (16.0 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 20.0 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättiger wässriger NaCl-Lösung (20.0 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (PE:EtOAc = 9:1) liefert das 3-hexanoyl-4-isopropyloxazolidin-2-one (1.67 g, 7.34 mmol, 95 %) als farbloses Öl.

Rf (PE:EtOAc = 2:1) = 0.27;

Org. Process Res. Dev. 2003, 7, 369–378

4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on (1 Stufe)

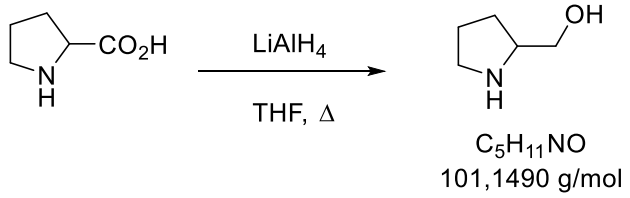


$C_9H_{15}NO_3$
185,22 g/mol

Bei −78 °C wird *n*-Butyllithium (2.5M in Hexan, 1.10 Äq.) zu einer Lösung des 4-Isopropyloxazolidin-2-ons (1.00 Äq.) in trockenem Tetrahydrofuran (0.3 mol/l mL) getropft. Anschließend wird Propionsäurechlorid (1.20 Äq.) addiert und die Reaktionslösung 3.5 h bei −78 °C gerührt. Die Reaktion wird durch die Zugabe von gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung beendet und die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit MTBE (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter wässriger Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether:Essigsäureethylester 3:1) wird 4-Isopropyl-3-propionyloxazolidin-2-on (95%) als blas gelbes Öl erhalten.

2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-carbaldehyd (3 Stufen)[9]

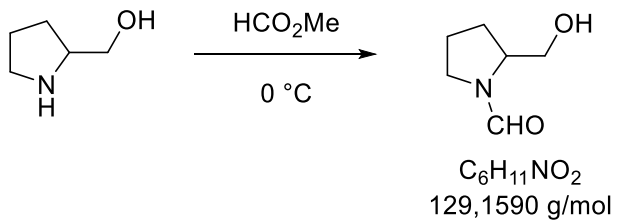
Stufe 1: (*S*)-Pyrrolidin-2-ylmethanol



In einem 4-L-Dreihalskolben, ausgestattet mit einem Ölbad, einem mechanischen Rührer mit Propeller, einem Rückflusskühler mit Trockenrohr (gefüllt mit Kieselgel) sowie einem Plastikstopfen werden trockenes THF (2.5 L) und $LiAlH_4$ (60 g, 1.56 mol, 1.56 Äq.) vorgelegt. Die Suspension wird für 15 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem die Temperatur am Ölbad abgestellt wurde, wird (*S*)-Prolin (115.1 g, 1 mol, 1 Äq.) in kleinen Portionen (zu jeweils etwa 2 g) zum Reaktionsgemisch unter anhaltendem Rückfluss gegeben. Die Zugabe dauert etwa 45 min und anschließend wird für eine weitere Stunde unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges $LiAlH_4$ wird dann in der noch kochenden Reaktionslösung (ohne äußeres Erhitzen) durch vorsichtige Zugabe einer wässrigen KOH-Lösung (28 g KOH in 112 mL Wasser) über einen Tropftrichter zersetzt. Während der Zugabe fällt ein weißes Salz aus, was das Rühren schwer macht. Nach vollständiger Zugabe (ca. 25 min) wird die Suspension erneut für 15 min unter Rückfluss erhitzt. Die heiße Lösung wird anschließend über einen Büchner-Trichter abgesaugt und der Feststoff wird mittels eines Becherglases trocken gepresst. Noch am Filterkuchen haftendes Produkt wird durch Erhitzen in THF (1.5 L) unter Rückfluss für 1 h gelöst. Es wird erneut abgesaugt und die vereinigten Filtrate werden unter vermindertem Druck bei einer Wasserbadtemperatur von 30 °C eingeengt. Um eine Oxidation zu vermeiden, sollte unter Argon gearbeitet werden. Das Rohprodukt (115-125 g) wird als gelbliches Öl erhalten.

[9] Enantiomer des Prolins mit dem Assistenten besprechen

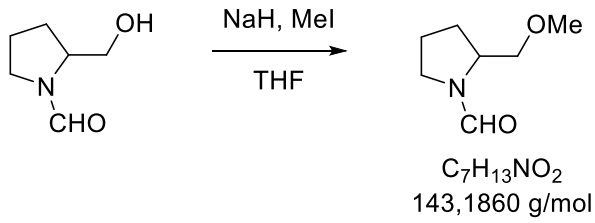
Stufe 2: (*S*)-2-(Hydroxymethyl)pyrrolidin-1-carbaldehyd



Der Kolben mit dem Rohprodukt aus Stufe 1 (102 g, 1 mol, 1 Äq.) wird mit einem Tropftrichter versehen und unter Rühren mit einem Magnetrührer auf 0 °C gekühlt. Über eine Zeitspanne von 20 min wird Ameisensäuremethylester (80 mL, 1.3 mol, 1.3 Äq.) in den Reaktionskolben getropft und dann für weitere 30 min bei 0 °C gerührt, wobei eine grüne Lösung entsteht. Überschüssiger Ester wird unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Das dabei erhaltende dunkle Öl wird in CH_2Cl_2 (600 mL) aufgenommen und durch Rühren über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet (2 x). Nach Filtration über Celite wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt (130 g, 1 mol, quant.) für etwa 2 h im Vakuum getrocknet und ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe verwendet.

D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 8, p.26 (**1993**); Vol. 65, p.173 (**1987**).

Stufe 3: 2-(Methoxymethyl)pyrrolidin-1-carbaldehyd

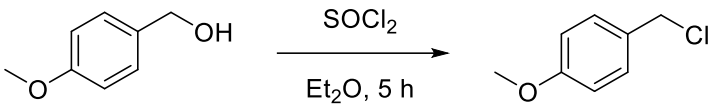


In einem 4-L-Dreihalskolben mit Rückflusskühler, einem Niedrigtemperaturthermometer und einem Blasenzähler wird das Rohprodukt aus Stufe 2 (130 g, 1 mol, 1 Äq.) in trockenem THF (1.5 L) unter Argon vorgelegt. Die Lösung wird unter Rühren auf -50 bis -60 C gekühlt, das Kältebad wird entfernt (um Kontakt des Kühlmediums mit NaH zu vermeiden!) und Methyliodid (81 mL, 1.3 mol, 1.3 Äq.) wird zugefügt. Anschließend wird NaH (28.8 g, 1.2 mol, 1.2 Äq.) vorsichtig in einer Portion zur Reaktionslösung gegeben (Argonstrom für die Zugabe stoppen, damit kein NaH-Staub aus dem Kolben gepustet wird!). Der Reaktionskolben wird wieder mit Argon geflutet und die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt. Dabei entsteht Wasserstoff und ein grauer Feststoff fällt aus, der das Rühren erschwert. Bei etwa 0 °C löst sich der Feststoff exotherm und eine große Menge Wasserstoff wird gebildet. Das Thermometer wird durch einen Tropftrichter ersetzt und die Reaktionslösung wird für 15 min unter Rückfluss erhitzt, bevor durch langsame Zugabe von wässriger HCl (6 N, 90 mL) ohne weiteres Erhitzen gequencht wird. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3 x 300 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässriger gesättigter Natriumthiosulfatlösung (300 mL) wässriger gesättigter Natriumchloridlösung (300 mL) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und *in vacuo* konzentriert. Der Rückstand wird im Vakuum destilliert (Sdp- 67 °C /0.25 Torr) und das Produkt erhalten (60%).

D. Seebach *et. al*, *Hel. Chim. Acta* **1977**, *60*, 301 – 325.

D. Enders, P. Fey, H. Kipphardt, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 8, p.26 (**1993**); Vol. 65, p.173 (**1987**).

1-(Chlormethyl)-4-methoxybenzol (1 Stufe)



C_8H_9ClO
156,6090 g/mol

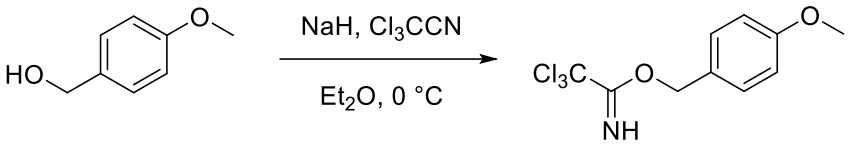
Thionylchlorid (10.53 mL, 144.52 mmol, 2.0 Äq.) wird vorsichtig zu einer Lösung von 4-Methoxybenzylalkohol (9.0 mL, 72.26 mmol, 1.0 Äq.) in Diethylether (144 mL, 2 mL/mmol 4-Methoxybenzylalkohol) gegeben und für 5 h gerührt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser (144 mL) gequencht. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser (2 x) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt (10.97 g, 70.09 mmol, 97%) wird als gelbes Öl erhalten.

Alternativ: [In einem 1-L-Kolben mit Propeller-Rührer werden 4-Methoxybenzylalkohol (138 g, 1 mol, 1 Äq.) und konz. HCl (248 mL) vorgelegt und für 15 min gerührt. Anschließend wird die Lösung in einen Scheidetrichter überführt und die untere Phase abgetrennt. Diese wird für 30 min über $CaCl_2$ (20 g) getrocknet und filtriert. (K. Rorig, J. D. Johnston, R. W. Hamilton, T. J. Telinski, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 4, p.576 (**1963**); Vol. 36, p.50 (**1956**).)]

T. Jaschinski, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114–4117.

Methyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propanoat (2 Stufen)

Stufe 1: 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat

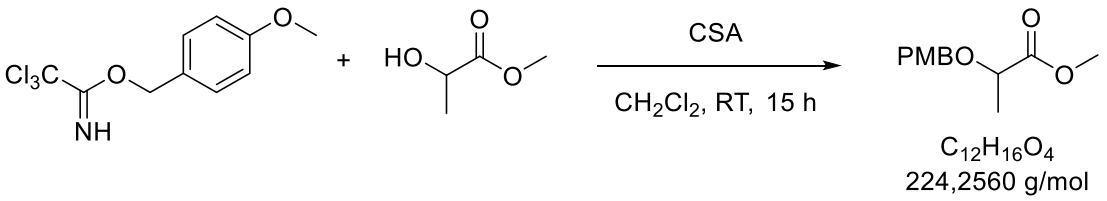


$C_{10}H_{10}Cl_3NO_2$
282,5450 g/mol

Die beschriebene Reaktion wird unter Schutzgas durchgeführt. NaH (60% in Mineralöl, 0.4 g, 10.0 mmol, 0.1 Äq.) wird bei 0 °C in wasserfreiem Et_2O (70 mL) vorgelegt. Unter Rühren wird eine Lösung von 4-Methoxybenzylalkohol (13.82 g, 100.0 mmol, 1 Äq.) in wasserfreiem Et_2O (15 mL) hinzugefügt. Nachdem die Gasentwicklung nachgelassen hat, wird für 30 min weiter gerührt. Anschließend wird Cl_3CCN (10.53 mL, 105 mmol, 1.05 Äq.) zugetropft, so dass die Temperatur zwischen 0-8 °C liegt. Die blass orangefarbene Lösung wird für 45 min bei 0 °C gerührt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in Pentan (100 mL) und MeOH (0.4 mL, 10.0 mmol, 0.1 Äq.) aufgenommen und für 2 h gerührt. Der Niederschlag wird filtriert und mit Pentan (100 mL) gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck konzentriert und der gelbe Rückstand wird säulenchromatographisch (EtOAc:Petrolether, 1:10 zu 1:5, 1% Et_3N zur Deaktivierung der stationären Phase) gereinigt. Das Produkt (24.63 g, 87.16 mmol, 87%) wird als gelbes Öl erhalten.

D. Zurwerra, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2302–2305.

Stufe 2: Methyl-2-((4-methoxybenzyl)oxy)propanoat

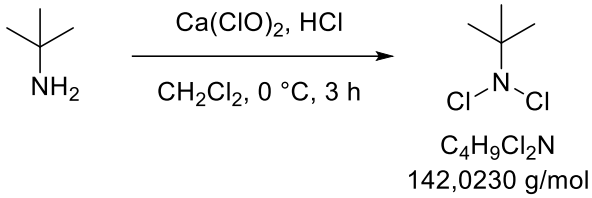


Zu einer Lösung von Methyllaktat (1.14 g, 11.0 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) werden Methoxybenzyltrichloracetimidat (6.17 g, 21.8 mmol) und Camphersulfonsäure (0.5 g, 2.15 mmol) gegeben. Es wird für 15 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von MeOH gequencht wird. Es wird mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$-Lösung sowie gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (EtOAc:Petrolether, 1:20) gereinigt. Das Produkt (2.4 g, 10.7 mmol, 97%) wird als farbloses, viskoses Öl erhalten.

S. Imuta, H. Tanimoto, M. K. Momose, N. Chida, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6926-6944.

N-tert-Butylphenylsulfinimidoylchlorid (2 Stufen)

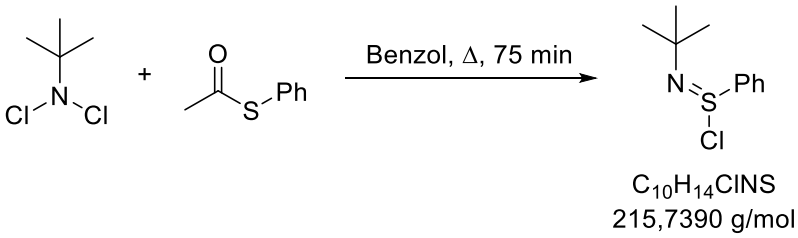
Stufe 1: *N,N*-Dichlor-*tert*-butylamin



In einem 1-L-Rundkolben mit mechanischem Rührer wird *tert*-Butylamin (14.3 mL, 10.0 g, 137 mmol, 1.0 Äq.) in CH_2Cl_2 (360 mL) vorgelegt. Calciumhypochlorit (60%, 68.4 g, 287 mmol, 2.1 Äq.) wird zugegeben und das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wird eine wässrige HCl-Lösung (3 M, 360 mL) über eine Dauer von 1 h zugetropft und anschließend für weitere 2 h gerührt. Während der Reaktion wird eine große Menge Chlorgas freigesetzt. Die gelben Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (p > 200 mbar) entfernt. Das Produkt (17.8 g, 125 mmol, 92%) wird als gelbes Öl erhalten.

J. T. Roberts, B. R. Rittberg, P. Kovacic, *J. Org. Chem*. **1981**, *46*, 4111-4115.

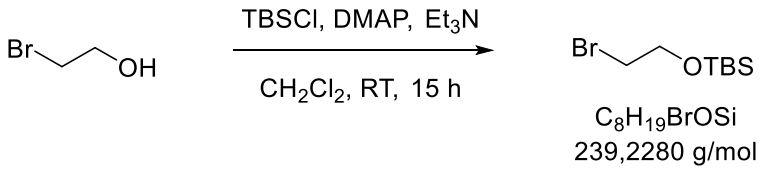
Stufe 2: *N-tert*-Butylphenylsulfinimidoylchlorid



Das Produkt aus Stufe 1 (16.2 g, 114 mmol, 1.05 Äq.) wird in wasserfreiem Toluol (55 mL) vorgelegt. Es wird eine Lösung von *S*-Phenylthioacetat (16.5 g, 108 mmol, 1.0 Äq.) in wasserfreiem Benzol (55 mL) zugegeben und für 75 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden die flüchtigen Komponenten zunächst unter vermindertem Druck und anschließend durch azeotrope Destillation mit Benzol (5-mal) entfernt. Dabei wird das Produkt (22.7 g, 105 mmol, 97%) als orangefarbenes Öl erhalten, welches nach gewisser Zeit oder bei Lagerung unterhalb 0 °C zu einem gelben Feststoff ausfällt.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

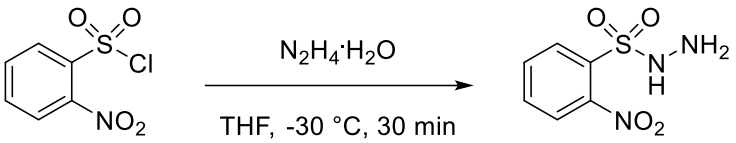
(2-Bromethoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (1 Stufe)



2-Bromethanol (3.5 mL, 6.16 g, 49.3 mmol, 1.0 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (20 mL) vorgelegt. Es werden nacheinander *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (8.17 g, 54.2 mmol, 1.1 Äq.), Et_3N (13.5 mL, 9.98 g, 98.6 mmol, 2.0 Äq.) und DMAP (55.0 mg, 450 µmol, 1 mol%) bei Raumtemperatur zugegeben und für 15 h gerührt. Anschließend wird die Reaktionslösung mit einem Pentan-Ether-Gemisch (1:1) verdünnt und durch Zugabe von Wasser gequencht. Die wässrige Phase wird mit Pentan-Ether (1:1, 2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Pentan:Ether, 10:1) wird das Produkt (11.0 g, 45.6 mmol, 94%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.80 (Petrolether/EtOAc, 10:1)

2-Nitrobenzolsulfonylhydrazin (1 Stufe)



$C_6H_7N_3O_4S$
217,1990 g/mol

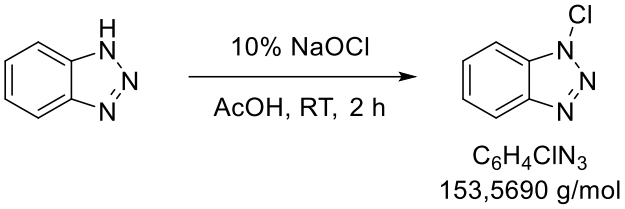
2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (22.2 g, 100 mmol, 1.0 Äq.) wird unter einer Argon-Atmosphäre in wasserfreiem THF (100 mL) vorgelegt und auf -30 °C gekühlt. $N_2H_4 \cdot H_2O$ (12.2 mL, 12.5 g, 250 mmol, 2.5 Äq.) wird zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird der Tropftrichter mit wasserfreiem THF (5 mL) gespült und die Reaktionslösung für 30 min bei -30 °C gerührt. EtOAc (200 mL) wird bei -30 °C zugegeben und das Gemisch wird zügig mit einer eiskalten, wässrigen NaCl-Lösung (10%, 5 x 150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 bei 0 °C getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird bei Raumtemperatur langsam über 5 min in Hexan (1200 mL) gegeben. Dabei fällt ein weißer Feststoff aus. Nach 15 min wird das Gemisch über eine Glasfritte mittlerer Porosität filtriert und der Feststoff zügig mit Hexan gespült. Nach Trocknen im Vakuum für 18 h wird das Produkt (19.1 g, 88.0 mmol, 88%) als gelber Feststoff erhalten. Dieser wird in einer mit Argon gefluteten Braunglasflasche im Gefrierschrank gelagert.

R_f = 0.20 (Hexan/EtOAc, 1:2)

A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 7507.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

1-Chlor-1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol (1 Stufe)

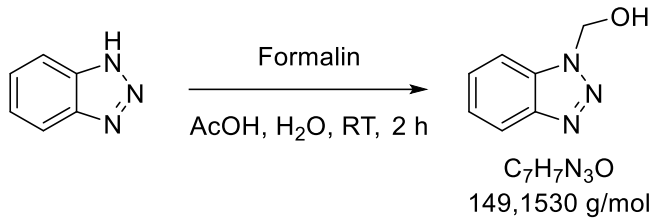


Kommerziell erhältliches Bleichmittel (10% NaOCl, 64 mL, 96.0 mmol, 1.2 Äq.) wird zu einer Lösung von Benzotriazol (9.53 g, 80.0 mmol, 1.0 Äq.) in wässriger Essigsäure (50%, 40 mL) getropft. Nach vollständiger Zugabe wird für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wird über eine Glasfritte mittlerer Porosität filtriert und mehrmals mit Wasser gespült, bis das Filtrat neutral ist (ca. 300 mL). Nach Trocknen im Vakuum unter Lichtausschluss für 18 h wird das Produkt (11.7 g, 76.2 mmol, 95%) als weißer Feststoff erhalten. Die Lagerung erfolgt in einer mit Argon gefluteten Braunglasflasche im Gefrierschrank.

T. V. Hughes, S. D. Hammond, M. P. Cava, *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 401-402.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

(1*H*-Benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)methanol (1 Stufe)

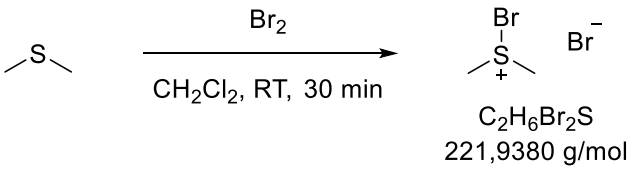


Ein Gemisch von Benzotriazol (6.00 g, 50.4 mmol, 1.0 Äq.), Formalin (38% in H_2O, 3.98 g, 3.7 mL, 50.4 mmol, 1.0 Äq.), Eisessig (50 mL) und H_2O (100 mL) wird vorsichtig für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird über eine Glasfritte mittlerer Porosität filtriert und der Feststoff mit eiskaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wird aus Wasser umkristallisiert und für 18 h im Vakuum getrocknet. Das Produkt (6.85 g, 45.9 mmol, 91%) wird als weißer Feststoff erhalten.

J. H. Burckhalter, V. C. Stephens, L. A. R. Hall, *J. Am. Chem. Soc*. **1952**, *74*, 3868-3870.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

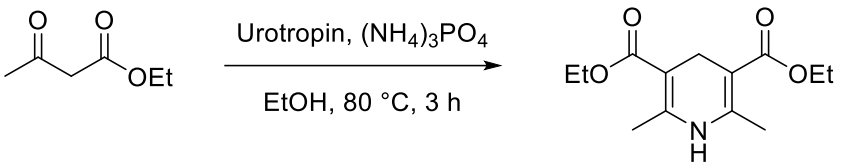
Bromdimethylsulfoniumbromid (1 Stufe)



Eine Lösung von Brom (32.0 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem CH_2Cl_2 (40 mL) wird zu einer Lösung von Dimethylsulfid (12.4 g, 200 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem CH_2Cl_2 (40 mL) getropft. Ein gelber Feststoff fällt aus und es wird für weitere 30 min gerührt. Der Niederschlag wird über eine Glasfritte mittlerer Porosität filtriert und wiederholt mit kaltem Ether gespült. Nach Trocknen im Vakuum für 6 h wird das Produkt (40 g, 180 mmol, 90%) als gelber Feststoff erhalten.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat (1 Stufe)

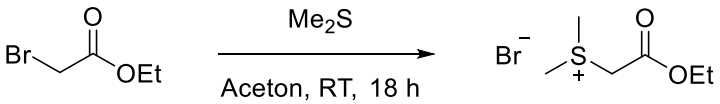


$C_{13}H_{19}NO_4$
253,2980 g/mol

In einem 500-mL-Rundkolben werden Acetessigester (30.0 g, 231 mmol, 1.0 Äq.) und Urotropin (10.8 g, 76.8 mmol, 0.33 Äq.) in Ethanol (150 mL, unvergällt) vorgelegt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur gerührt und eine Lösung von Ammoniumacetat (8.86 g, 115 mmol, 0.5 Äq.) in H_2O (30 mL) wird zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird für 3 h bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag über eine Glasfritte mittlerer Porosität filtriert und erst mit kaltem Wasser, dann mit kaltem Ethanol gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum für 18 h wird das Produkt (22.7 g, 89.4 mmol, 78%) als leicht orangefarbener Feststoff erhalten.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

(Ethoxycarbonylmethyl)dimethylsulfoniumbromid (1 Stufe)



$C_6H_{13}BrO_2S$
229,1320 g/mol

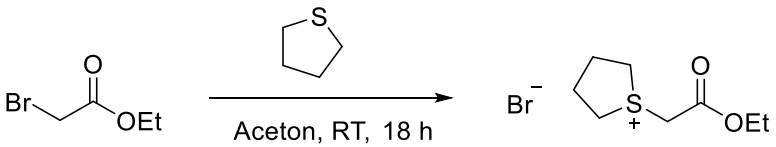
Ein Gemisch aus Ethylbromacetat (10.3 g, 62.0 mmol, 1.25 Äq.) und Dimethylsulfid (2.97 g, 48.0 mmol, 1.0 Äq.) wird in wasserfreiem Aceton (20 mL) wird für 18 h bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss gerührt. Der entstandene Niederschlag wird über eine Glasfritte (P2) filtriert und mit kaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum wird das Produkt (quant.) als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.20 (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

V. K. Aggarwal, E. Grange, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 568–575.

(Ethoxycarbonylmethyl)tetrahydrothiopheniumbromid (1 Stufe)



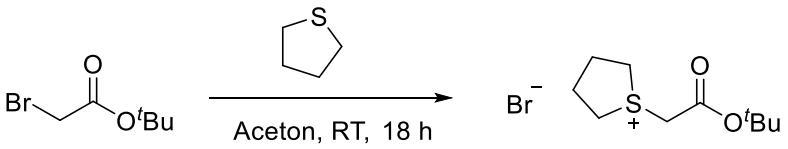
$C_8H_{15}BrO_2S$
255,1700 g/mol

Ethylbromacetat (15.1 g, 90.4 mmol, 1.0 Äq.) und Tetrahydrothiophen (10.8 mL, 122 mmol, 1.35 Äq.) werden in wasserfreiem Aceton (30 mL) unter Lichtausschluss für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird über eine Glasfritte (P2) filtriert und für 12 h im Vakuum getrocknet. Das Produkt (quant.) wird als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.24 (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

(*tert*-Butoxycarbonylmethyl)tetrahydrothiopeniumbromid (1 Stufe)



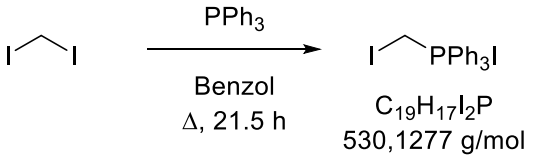
$C_{10}H_{19}BrO_2S$
283,2240 g/mol

tert-Butylbromacetat (15.0 g, 77.0 mmol, 1.0 Äq.) und Tetrahydrothiophen (7.5 mL, 84.7 mmol, 1.1 Äq.) werden in wasserfreiem Aceton (26 mL) unter Lichtausschluss für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird über eine Glasfritte (P2) filtriert, mit kaltem Aceton gewaschen und für 12 h im Vakuum getrocknet. Das Produkt (quant.) wird als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.25 (CH_2Cl_2/MeOH, 95:5)

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017.**

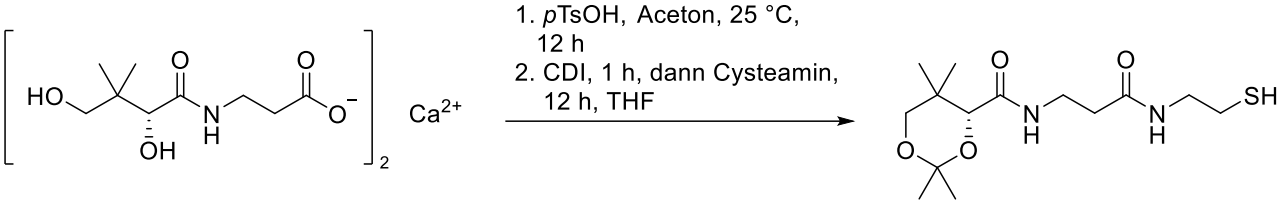
(Iodmethyl)triphenylphosphoniumiodid (1 Stufe)



Triphenylphosphan (6.01 g, 22.9 mmol, 1.0 Äq.) und Diiodmethan (2.5 mL, 30.0 mmol, 1.3 Äq.) werden unter einer Argon Atmosphäre und unter Lichtausschluss für 22 h in Benzol (10 mL) unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag über eine Glasfritte (P2) filtriert. Der weiße Feststoff wird viermal mit kaltem Benzol (25 mL) gewaschen und für 18 h im Vakuum unter Lichtausschluss getrocknet, wobei das Produkt (12.1 g, 22.8 mmol, quant.) erhalten wird. Die Lagerung erfolgt in einer Argon-gespülten Braunglasflasche.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017**.

(*R*)-*N*-(3-((2-Mercaptoethyl)amino)-3-oxopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-1,3-dioxan-4-carboxamid (1 Stufe)



$C_{14}H_{26}N_2O_4S$
318,4320 g/mol

Calcium-*D*-pantothenat (2.50 g, 10.50 mmol), *p*-Toluolsulfonsäure (2.30 g, 13.00 mmol) und Molsieb (5 g) werden unter einer Stickstoffatmosphäre in trockenem Aceton (125 mL) suspendiert und für 12 h bei 25 °C gerührt. Die Suspension wird über Celite filtriert und mit Aceton (200 mL) gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und das zurückgebliebene farblose Öl in EtOAc (200 mL) gelöst. Die Lösung wird mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (2 x 25 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und EtOAc wird unter vermindertem Druck entfernt. Wenn nur noch wenig EtOAc vorhanden ist, wird Hexan langsam zugegeben, so dass ein weißer Feststoff ausfällt. Dieser wird im Vakuum getrocknet.

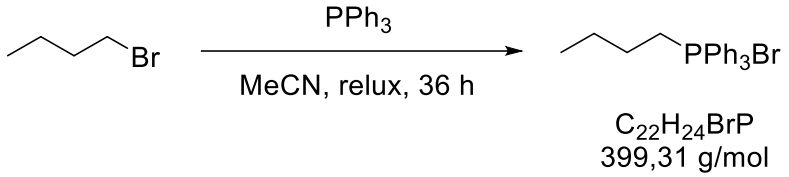
Das gebildete Pantothensäureketal (1.90 g, 7.00 mmol) wird in trockenem THF (40 mL) gelöst. Dann wird 1‘,1‘-Carbonyldiimidazol (1.70 g, 11.00 mmol) zugegeben und die Lösung für 1 h bei 25 °C gerührt. Weiterhin wird Cysteamin (1.30 g, 11.00 mmol) zugefügt und für 12 h gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen. Die Lösung wird mit gesättigter, wässriger NH_4Cl-Lösung (25 mL) und gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (25 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das farblose Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt, wobei das Produkt (1.90 g, 6.00 mmol, 86%) als weißer Feststoff erhalten wird.

R_f = 0.1 (EtOAc)

N. M. Gaudelli, C. A. Townsend, *J. Org. Chem*. **2013**, *78*, 6412−6426.

Butyltriphenylphosphoniumtetraborat (2 Stufen)

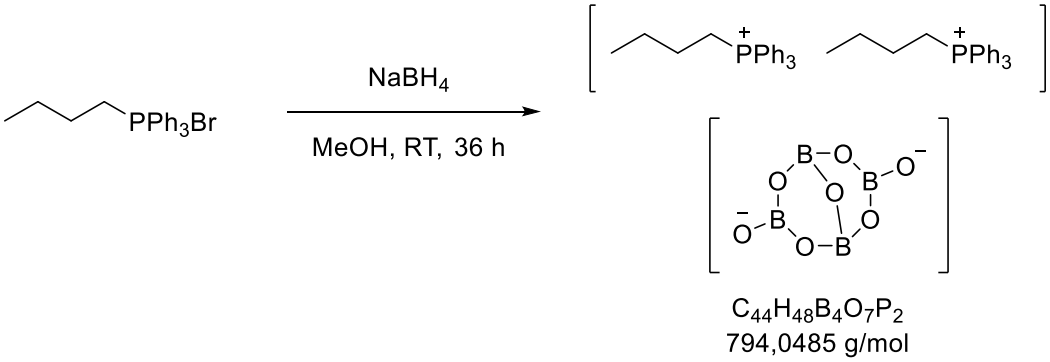
Stufe 1: Butyltriphenylphosphoniumbromid



Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (14.0 g, 53.7 mmol, 1.00 Äq) in absoluten Acetonitril (0.5 M) unter Argon wird bei Raumtemperatur und langsamen Rühren tropfenweise 1-Brombutan (8.04 g, 6.29 mL, 58.71 mmol, 1.10 Äq) getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 36 h unter Rückfluss erhitzt wobei sich ein weißer Feststoff bildet. Nach abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösemittel mit einer Spritze entfernt und der Rückstand mit Et_2O (3 x 10 mL) gewaschen. Der erhaltene Feststoff wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

Org. Chem. Front., 2015,2, 1334-1337

Stufe 2: Butyltriphenylphosphoniumtetraborat



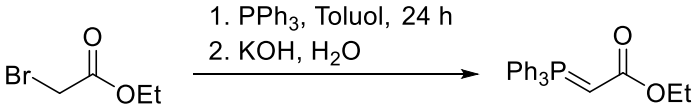
$C_{44}H_{48}B_4O_7P_2$
794,0485 g/mol

Zu einer Lösung von Butyltriphenylphosphoniumbromid (20.0 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem MeOH (50 mL) wird bei Raumtemperatur portionsweise $NaBH_4$ (1.89 g, 50.0 mmol, 1.0 Äq.) gegeben. Das Gemisch wird für 36 h gerührt, wobei es in den ersten 30 min zu einer starken Gasentwicklung kommt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der zurückgebliebene weiße, klebrige Feststoff wird mit Wasser (200 mL) gewaschen und für 24 h im Vakuum getrocknet. Das Produkt (15.6 g, 46.7 mmol, 93%) wird als weißes, lockeres Puder erhalten.

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017**.

A. R. Hajipour, I. Mohammadpoor-Baltork, M. Noroallhi, *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem*. **2001**, *40*, 152-156.

Ethyl-2-(triphenylphosphanyliden)acetat (1 Stufe)

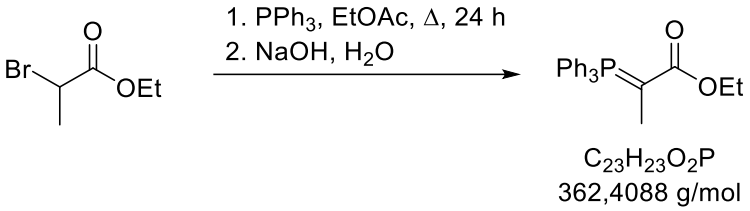


$C_{22}H_{21}O_2P$
348,3818 g/mol

In einem 1-L-Rundkolben wird Triphenylphosphan (39.4 g, 150 mmol) in Toluol (200 mL) vorgelegt. Das Gemisch wird solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Dann wird Ethylbromacetat (16.6 mL, 150 mmol) über eine Spritze zugegeben. Der Kolben wird mit einem Plastikstopfen verschlossen und die Lösung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein weißer Feststoff entsteht. Dieser wird durch Vakuumfiltration über eine Fritte abgetrennt und mit Toluol (75 mL) und Et_2O (75 mL) gewaschen. Der weiße Feststoff wird in einen 1-L-Rundkolben überführt und für 2 h im Vakuum getrocknet. Anschließend wird er in deionisiertem Wasser (450 mL) gelöst und eine Phenolphthalein-Indikatorlösung (200 µL; hergestellt aus 100 mg Phenolphthalein in 10 mL 2-Propanol) wird zugefügt. Während die Lösung rührt, wird solange eine wässrige KOH-Lösung (2 M) zugetropft, bis die pinke Farbe dauerhaft bleibt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (400 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck bei 30 °C entfernt. Der ölige Rückstand wird in Et_2O (20 mL) gelöst und dann erneut unter vermindertem Druck bei 30 °C eingeengt. Dabei wird ein weißer Feststoff erhalten, der im Vakuum getrocknet wird (48.1 g, 92%).

I. P. Andrews, O. Kwon, *Org. Synth*. **2011**, *88*, 138-151.

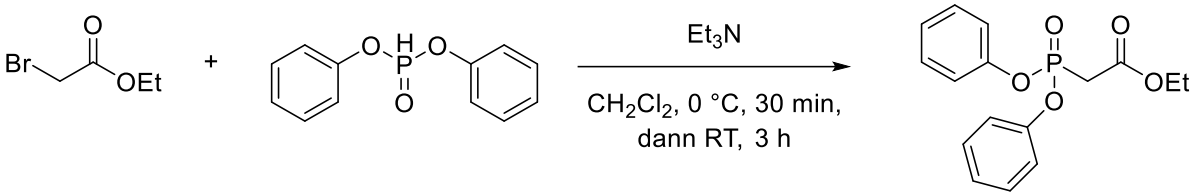
Ethyl-2-(triphenylphosphanyliden)propionate (1 Stufe)



In einem 500-mL-Rundkolben werden Triphenylphosphan (52.46 g, 200 mmol), EtOAc (130 mL) und Ethyl-2-brompropanoat (26.03 mL, 200 mmol) vorgelegt. Ein Rückflusskühler wird auf den Kolben gesetzt und die Lösung unter einer Argonatmosphäre für 24 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur: 75-80 °C). Der weiße Niederschlag wird über einen Büchner-Trichter abgesaugt und mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Das Salz wird in CH_2Cl_2 (500 mL) gelöst und in einen 1-L-Scheidetrichter überführt. Es wird eine wässrige NaOH-Lösung (2 M, 200 mL) zugegeben und nach kräftigem Schütteln werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck (20-25 mmHg) bei 30 °C entfernt. Nach Trocknen im Vakuum wird das Produkt (54.51 g, 75%) als gelber Feststoff erhalten.

K. Lu, O. Kwon, *Org. Synth*. **2009**, *86*, 212-224.

Ethyl-2-(diphenoxyphosphoryl)acetat (1 Stufe)



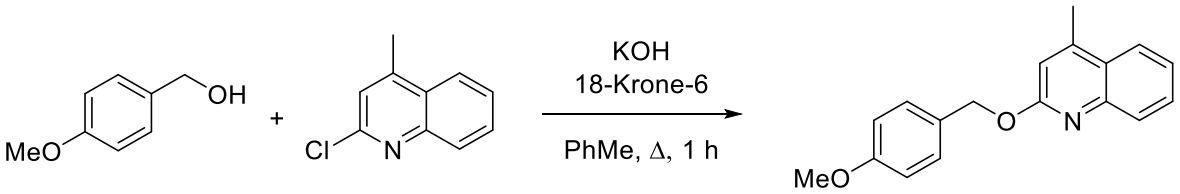
$C_{16}H_{17}O_5P$
320,2808 g/mol

In einem ausgeheizten 500-mL-Schlenkkolben wird unter Schutzgas Diphenylphosphit (28.7 mL, 35.1 g, 150 mmol, 1.0 Äq.) in absolutem CH_2Cl_2 (150 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von Ethylbromacetat (16.6 mL, 25.1 g, 150 mmol, 1.0 Äq.) wird Et_3N (50.0 mL, 36.7 g, 218 mmol, 1.45 Äq.) über 15 min bei 0 °C zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wird für weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt (Bildung eines weißen Niederschlags). Dann wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch für 3 h bei Raumtemperatur gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Ether (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die flüchtigen Komponenten unter vermindertem Druck entfernt. Das zurückgebliebene orangefarbene Öl wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc, 4:1 zu 2:1 zu 1:1 zu 1:1.5) gereinigt, wobei das Produkt (39.4 g, 123 mmol, 82%) als klares, viskoses Öl erhalten wird. Die Lagerung erfolgt unter Argon bei -20 °C.

R_f = 0.15-0.3 (Hexan/EtOAc, 4:1)

E. Stempel, *PhD thesis*, Leibniz Universität Hannover **2017**.

2-((4-Methoxybenzyl)oxy)-4-methylchinolin (Dudley reagent II) (1 Stufe)

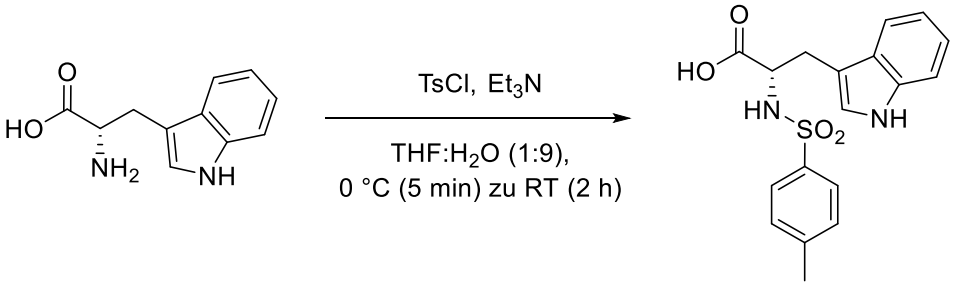


$C_{18}H_{17}NO_2$
279,3390 g/mol

Es werden 4-Methoxybenzylalkohol (3.6 g, 26 mmol, 1.2 Äq.), 2-Chlor-4-methylchinolin (3.6 g, 21 mmol, 1 Äq.), gemahlenes KOH (4.8 g, 86 mmol, 4.1 Äq.) und 18-Krone-6 (318 mg, 1.2 mmol, 0.06 Äq.) in Toluol (41 mL, 0.5 M) gelöst und unter Rückfluss für 1 h erhitzt. Das dabei entstehende Wasser wird mittels Wasserabscheider abgetrennt. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt und in einem Gemisch von Ethylacetat (100 mL) und Wasser (50 mL) extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel (5% EtOAc:Hexan) gereinigt. Dabei wird das Produkt (5.5 g, 19.5 mmol, 93%) als weißer Feststoff erhalten.

E. O. Nwoye, G. B. Dudley, *Chem. Commun*. **2007**, 1436–1437.

Tosyl-*L*-tryptophan (1 Stufe)



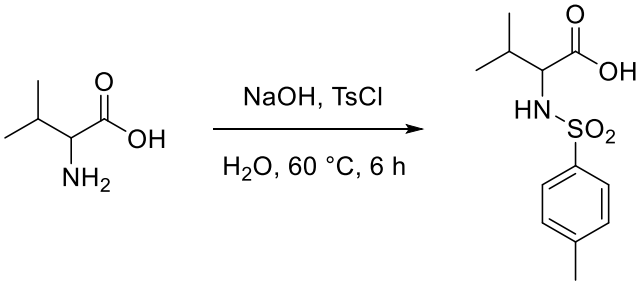
$C_{18}H_{18}N_2O_4S$
358,4120 g/mol

Zu einer Lösung von *L*-Tryptophan (2.00 g, 9.79 mmol, 1 Äq.) in H_2O/THF (9:1, 20 mL, 0.5 M) wird Et_3N (3.4 mL, 18.9 mmol, 1.9 Äq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Dann wird eine Lösung von *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (1.86 g, 9.79 mmol, 1 Äq.) in THF (18 mL, 0.5 M) über 15 min zur Reaktion getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 5 min bei 0 °C gerührt, bevor es auf Raumtemperatur erwärmt wird. Es wird für weitere 2 h gerührt. Das Gemisch wird anschließend zweimal mit Ether extrahiert. Nachdem zu der wässrigen Phase HCl (1 N) gegeben wurde, wird diese dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel (Toluol:MeOH, 8:1) gereinigt und der Rest Toluol wird durch Destillation mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) entfernt. Das Produkt (2.89 g, 8.17 mmol, 84%) wird als weißer Feststoff erhalten.

R_f = 0.10 (Toluol/MeOH, 8:1)

M. Kalesse et al., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5637–5639.

Tosylvalin (1 Stufe)



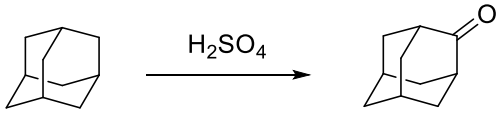
$C_{12}H_{17}NO_4S$
271,3310 g/mol

Zu einer Lösung von Valin (2.58 g, 22 mmol) in Wasser (50 mL) wird unter Rühren NaOH (2.64 g, 66 mmol) und Tosylchlorid (5 g, 26.4 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 6 h bei 60 °C gerührt. Die vereinigten basischen Phasen werden auf -5 °C gekühlt und mit konz. HCl auf pH 1 eingestellt. Der Niederschlag wird filtriert, mit kaltem Wasser und EtOH gewaschen und an der Luft getrocknet. Das Produkt (61-62%) wird als weißer Feststoff erhalten.

R. J. Lamartine et al., *J. Org. Chem*. **2003**, *68*, 6632-6638.

2,2-Dibromadamantan (4 Stufen)

Stufe 1: Adamantan-2-on

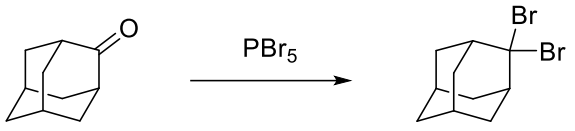


$C_{10}H_{14}O$
150,2210 g/mol

In einem 1-L-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, einem Thermometer und einer breiten Öffnung wird Schwefelsäure (98%, 600 mL) vorgelegt. Unter Rühren wird Adamantan (100 g, 0.735 mol, 1 Äq.) in einer Portion zugegeben. Zügig wird die Lösung mittels eines Wasserbades auf 70 °C erwärmt. Anschließend wird die Temperatur langsam über 2 h auf 80 °C erhöht, wobei es zur Entwicklung von SO_2 kommt. Es wird für weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wird auf 82 °C erwärmt, wobei fast das komplette Adamantan aufgelöst sein sollte. Wenn lediglich noch 2-3% Adamantanol nachgewiesen werden, wird die heiße Lösung sofort auf 800 g Eis gegeben. Die dabei erhaltene Suspension (1.5 L) enthält das Rohprodukt. Diese wird in zwei Portionen einer Wasserdampfdestillation unterzogen (*siehe Originalvorschrift*). Die Phasen des Destillats werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter, wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt (52-53 g, 0.346-0.353 mol, 47-48%) als weißer Feststoff erhalten.

H. W. Geluk, V. G. Keizer, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 6, p.48 (**1988**); Vol. 53, p.8 (**1973**).

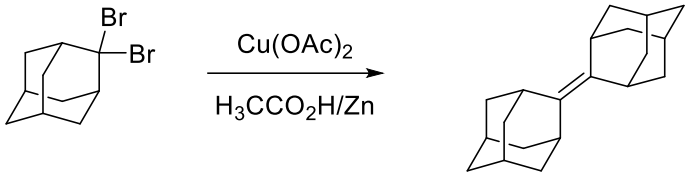
Stufe 2: 2,2-Dibromadamantan



$C_{10}H_{14}Br_2$
294,0300 g/mol

Adamantanon (6.6 g, 43.94 mmol, 1 Äq.) aus Stufe 1 wird mit PBr_5 (28 g, 65.04 mmol, 1.5 Äq.) gemischt, wobei sich eine etwa 50 °C warme Flüssigkeit bildet. Diese wird für 1 h auf 70 °C erwärmt, bevor sie in 60-70 °C warmes Wasser gegeben wird. Dabei wird die ganze Zeit gerührt. Nach Beendigung der Hydrolyse wird mit CH_2Cl_2 extrahiert und mit wässriger NaOH-Lösung gewaschen. Es wird über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt (12.4 g, 42.17 mmol, 96%) wird als weißer Feststoff erhalten.

Stufe 3: 2,2'-Bi(adamantanyliden)

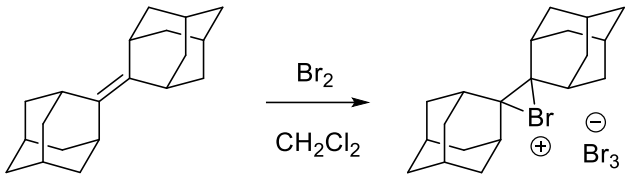


$C_{20}H_{28}$
268,4440 g/mol

Kupfer(II)acetat [$Cu(OCOCH_3)_2 \cdot H_2O$, 0.25 g, 1.25 mmol, 0.4 Äq.] wird in heißem Eisessig (6 mL) gelöst. Weiterhin wird Zink (4.4 g, 67.30 mmol, 20 Äq.) zur Lösung gegeben. Die Mischung wird geschüttelt und für einige Minuten erhitzt, bis die grüne Farbe des Kupferions verschwindet. Der farblose Überstand wird abdekantiert und der zurückgebliebene Feststoff nacheinander mit Essigsäure (10 mL), Ether (4 x 10 mL) und THF (10 mL) gewaschen. Das so erhaltene Reagenz wird in THF (10 mL) gelöst und 2,2-Dibromadamantan (2.0 g, 6.80 mmol, 2 Äq.) aus Stufe 2 wird zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis gekühlt und geschüttelt, wobei die Temperatur auf etwa 30 °C steigt. Wenn die exotherme Reaktion nachlässt, wird die Lösung unter Rückfluss für 10 min erhitzt. Der Feststoff wird filtriert und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeengt und der Rückstand in einem Ether (25 mL)-Schwefelsäure (2 N, 10 mL)-Gemisch gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Lösungsmittel werden unter vermindertem Druck entfernt. Dann wird Methanol (5 mL) zum Rückstand gegeben. Der zurückgebliebene Feststoff wird filtriert, mit Methanol (2 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt (0.69 g, 2.57 mmol, 75%) wird als Feststoff erhalten.

Geluk, H. W., *Synthesis*, **1970**, 652–653.

Stufe 4: Adamantylidenadamantanbromoniumtribromid



$C_{20}H_{28}Br_4$
588,0600 g/mol

2,2'-Bi(adamantanyliden) aus Stufe 3 (1.0 g, 3.73 mmol, 1 Äq.) wird in CH_2Cl_2 (50 mL) vorgelegt. Dazu wird eine Lösung von Br_2 (0.44 mL, 16.52 mmol, 4.4 Äq.) in CH_2Cl_2 (50 mL) gegeben. Dabei wird sofort ein gelber Feststoff gebildet, welcher abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) gewaschen und im Vakuum getrocknet wird. Nach Umkristallisation aus Acetonitril wird das Produkt (2.15 g, 3.66 mmol, 98%) in Form von gelben Plättchen erhalten.

H. Slebocka-Tilk, R. G. Ball, R. S. Brown, *J. Am. Chem. Soc*. **1985**, *107*, 4504-4508.