

**Die rhodiumkatalysierte Enin-Cycloisomerisierung als
Einstieg in neue sequenzielle Transformationen**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER HEINRICH-HEINE-UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

vorgelegt von

NADINE KÖRBER

aus OETTINGEN i. BAYERN

DÜSSELDORF, Dezember 2009

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. Thomas J. J. Müller

Koreferent: Prof. Dr. Manfred Braun

Tag der mündlichen Prüfung:

IN MEMORIAM
Opa Günter Horzella

Die hier vorgelegte Arbeit habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 18.12.2009

(Nadine Körber)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2006 bis Dezember 2009 am Organisch-Chemischen Institut der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und am Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. T. J. J. Müller angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert bzw. sind zur Publikation eingereicht.

Fachzeitschriften:

„*Rhodium-catalyzed stereoselective Alder-ene reactions and first sequential transformations*“ N. Körber, T. J. J. Müller, *Chimica Oggi/Chemistry Today* **2006**, 24(5), 22-29.

„*Novel Enantioselective Sequentially Rhodium(I)/BINAP-Catalyzed Cycloisomerization-Hydrogenation-Isomerization-Acetalization (CIHIA)*“ N. Körber, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2921-2935.

„Enantioselective One-Pot Rhodium-catalyzed Cycloisomerization-Wittig-Sequence To Chiral Functionalized 4-alkyl 3-alkylidene tetrahydrofuran(on)es“ N. Körber, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Synlett*, zur Publikation angenommen.

Tagungsbeiträge:

„*Novel One-Pot Rhodium-Catalyzed Sequential Reactions with Alkynyl Allyl Alcohols*“
Joint Workshop „Concepts and Advances in Modern Catalysis“ des SFB 623, 5.-6. Mai 2006, Heidelberg.

„*Novel One-Pot Rhodium-Catalyzed Sequential Reactions*“ , 1st European Chemistry Congress (1st EuChEMS), 27.-31. August 2006, Budapest/Ungarn.

„*Novel One-Pot Rhodium-Catalyzed Sequential Reactions*“ 15. Tagung der Liebig-Vereinigung für Organische Chemie (ORCHEM 2006), 7.-9. September 2006, Bad Nauheim.

„*Catching Two Birds With One Stone - A Novel Sequentially Rhodium Catalyzed Process Initiated by Alder-ene Cycloisomerization*“ Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC 2007), 22. Juni 2007, Heidelberg.

„Zwei Fliegen mit einer Klappe - Neuartige sequentielle rhodiumkatalysierte Prozesse auf Basis der Alder-En-Cycloisomerisierung“ 8. Iminiumsalztagung (IMSAT 8), 11.-13. September 2007, Bartholomä/Ostalbkreis.

„Novel Enantioselective Rhodium-catalyzed Cycloisomerization-Hydrogenation-Acetalization Sequence“ 11th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XI), 13.-18. Juli 2008, Ghent/Belgien.

„Novel Bicyclic Acetals by Enantioselective Rhodium-catalyzed Cycloisomerization-Hydrogenation-Acetalization Sequence“ 7th Ferrocene Colloquium, 16.-18. Februar 2009, Düsseldorf.

„Novel Enantioselective Rhodium-Catalyzed Cycloisomerization-Hydrogenation Sequences“ Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC 2009), 6. November 2009, Heidelberg.

Abkürzungsverzeichnis

[]	katalytische Mengen
°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
AgBF ₄	Silbertetrafluoroborat
AgSbF ₆	Silberhexafluoroantimonat
Alkyl	aliphatischer Substituent
Aryl	aromatischer Substituent
Atm	Atmosphäre (1 Atm = 1.0133 bar)
ber.	berechnet
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphano)-1,1'-binaphthyl
br	breites Signal
BuLi	Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
CH ₂ Cl ₂	Dichlormethan
cm ⁻¹	Wellenzahlen
COD	1,5-Cyclooctadien
COSY	¹ H, ¹ H- <u>C</u> orrelated <u>S</u> pectroscopy, ¹ H, ¹³ C- <u>C</u> orrelated <u>S</u> pectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
d	Tag
dba	Dibenzylidenaceton
DCC	Dicyclocarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DEPT	<u>D</u> istorsionless <u>E</u> nhancement by <u>P</u> olarization <u>T</u> ransfer
dest	destilliert
DIBAL- <i>H</i>	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
dppb	Bis(diphenylphosphino)-butan
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EtOH	Ethanol

eq.	Äquivalent
GC	Gaschromatografie
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HMB	Hexamethylbenzol
Hz	Hertz
IR	Infrarot
nJ	Kopplungskonstante über n Bindungen
kat.	katalytische Menge
Kat.	Katalysator
M	molar
Me	Methyl
min	Minute(n)
MS	Massenspektrometrie
η	Haptizität
<i>n</i> -	normal
NMR	<u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance
ORTEP	<u>O</u> ak <u>R</u> idge <u>T</u> hermal <u>E</u> llipsoid <u>P</u> lot
ppm	parts per million
R	Rest
R_f	Retentionsfaktor
<i>rac</i>	racemisch
RT	Raumtemperatur
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Zeit
T	Temperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilan, als Substituent Trimethylsilyl-
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
UV	Ultraviolett
ÜM	Übergangsmetall
Vis	visible
z. T.	zum Teil
λ	Wellenlänge

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
2	Einleitung und Aufgabenstellung	11
3	Allgemeiner Teil	19
3.1	Kenntnisstand und Literaturübersicht	19
3.1.1	Cycloisomerisierungsreaktionen	19
3.1.1.1	Thermische Alder-En-Reaktionen - die klassische Variante .	19
3.1.1.2	Übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierungen	21
3.1.1.3	Sequenzielle Reaktionen auf Basis übergangsmetallkatalysierter Cycloisomerisierungen	33
3.1.2	Asymmetrische, rhodiumkatalysierte Hydrierungen	36
3.1.2.1	Historie - Die Entwicklung chiraler Phosphorliganden . . .	36
3.1.2.2	Mechanistische Betrachtungen	39
3.1.2.3	Rhodiumkatalysierte Hydrierung einfacher Olefine	41
3.1.3	Übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungsreaktionen	43
3.1.3.1	Mechanistische Betrachtungen	44
3.1.3.2	Rutheniumkatalysierte Isomerisierungsreaktionen an Allyl- systemen	45
3.1.3.3	Rhodiumkatalysierte Isomerisierungsreaktionen an Allyl- systemen	47
3.1.4	Übergangsmetallkatalysierte reduktive Aminierungen	49
3.1.4.1	Direkte, reduktive Aminierungsreaktionen	49
3.1.4.2	Hydroaminomethylierungsreaktionen	52

Inhaltsverzeichnis

3.1.5	Rhodiumkatalysierte Additionsreaktionen	53
3.1.5.1	1,4-Additionsreaktionen an aktivierte Doppelbindungen . .	54
3.1.5.2	Additionsreaktionen an Alkene und Alkine	59
3.2	Ergebnisse und Diskussion	62
3.2.1	Synthese der alkyl- und (hetero)arylsubstituierten Alkinallylalkohole	62
3.2.2	Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen	65
3.2.3	Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der rhodiumkatalysierten Cycloisome- risierungsreaktion	79
3.2.3.1	Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz .	80
3.2.3.2	Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Wittig-Sequenz . . .	87
3.2.3.3	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Wittig-1,4-Ad- ditionen	96
3.2.3.4	Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isome- risierungs- Acetalisierungs-(CIHIA-)Sequenz	101
3.2.3.5	Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz	137
3.2.3.6	Enantioselektive Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungs- sequenz	142
3.3	Schlussfolgerungen und Ausblick	146
4	Experimenteller Teil	147
4.1	Vorbemerkungen	147
4.2	Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten	150
4.2.1	Synthese der eingesetzten Katalysatoren	150
4.2.2	Synthese der Vorstufen	151
4.2.2.1	Terminale Arylalkine	160
4.2.2.2	Arylpropionsäuren	166
4.2.3	Synthese der Alkyl- sowie (Hetero)arylinallylalkohole	170
4.2.3.1	Alkinallylalkohole des Ethertypus	170
4.2.3.2	Alkinallylalkohole des Estertypus	189
4.2.4	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen	197

4.2.4.1	Tetrahydrofurane	197
4.2.4.2	Lactone	215
4.2.4.3	Sonstige Strukturen	222
4.2.5	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz	224
4.2.6	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs- <i>Wittig</i> -Sequenz	238
4.2.7	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Wittig-1,4-Additionen . .	257
4.2.8	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isomerisierungs- Acetalisierungs-(CIHIA)-Sequenz	265
4.2.9	Reduktive Vollacetalspaltungen und anschließende Veresterungen . .	294
4.2.10	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz . . .	301
4.2.11	Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungs- Sequenz	312
5	Anhang	321
5.1	Quantitative Bestimmungen mittels GC-Technik	321
5.2	Röntgenstrukturverzeichnis	325
6	Molekülverzeichnis	333
	Literaturverzeichnis	339

1 Zusammenfassung

Die rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierung ermöglichte unter Verwendung der *in situ* generierten $[\text{Rh}(\text{R})\text{-BINAP}]^+$ -Spezies ausgehend von Alkinallylalkoholen (Substanzklasse **1**) die enantioselektive Synthese eines breiten Spektrums diverser Alkyliden- und (Hetero)arylidentetrahydrofurane sowie -tetrahydrofuranone (Substanzklasse **2**) (siehe Abb. 1.1).

Abbildung 1.1: Enantioselektive rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion.

Basierend auf dieser Initialreaktion gelang die Entwicklung neuartiger rhodiumkatalysierter Reaktionssequenzen durch anschließende Konsekutivreaktionen im Ein-Topf-Verfahren (siehe Abb. 1.2). So erwiesen sich Reduktionen mittels Natriumborhydrid sowie *Wittig*-Olefinierungen mit diversen Triphenylphosphoniumyliden als kompatibel mit den Reaktionsbedingungen des Cycloisomerisierungsschrittes und lieferten interessante Derivate der Enale mit entsprechender Hydroxyethylseitenkette (Substanzklasse **3**) bzw. einer α, β -ungesättigten Carbonylfunktionalität (Substanzklasse **5**).

Im Rahmen sequenzieller Katalysen, d. h. zweier hintereinandergeschalteter übergangsmetallkatalysierter Prozesse, konnte der für die Cycloisomerisierungsreaktion eingesetzte ka-

1 Zusammenfassung

tionische Rhodiumkatalysator für nachfolgende konjugierte Additionsreaktionen von Arylboronsäuren (Substanzklasse **6**), katalytische Hydrierungsreaktionen (Substanzklassen **8** und **11**) und reduktive Aminierungen (Substanzklasse **19**) erfolgreich genutzt werden.

Abbildung 1.2: Enantioselektive rhodiumkatalysierte Reaktionssequenzen auf Basis der Cycloisomerisierungsreaktion.

Sequenzielle Hydrierungsexperimente unter erhöhtem Wasserstoffdruck zeigten dabei in Abhängigkeit der Verbrückung der Alkinallylalkohole chemoselektive Transformationen. Unter Verwendung der etherverbrückten Alkinallylalkohole konnten alkyl- sowie (hetero)arylsubstituierte bicyclische Vollacetale über eine Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isomerisierungs-Acetalisierungs- (CIHIA-) Sequenz gewonnen werden, wohingegen ester- verbrückte Systeme eine konsekutive rhodiumkatalysierte Carbonylreduktion der intermediär auftretenden Aldehydseitenkette zu den entsprechenden primären Alkoholen lieferte (siehe Abb. 1.3).

Abbildung 1.3: Chemoselektive Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenzen.

Der Mechanismus der neuartigen CIHIA-Sequenz wurde intensiv untersucht. Der Katalyse- cyclus umfasst mehrere rhodiumkatalysierte Schritte (siehe Abb. 1.4). Nach der einleitenden Cycloisomerisierung mit dem $[\text{Rh}((R)\text{-BINAP})]^+$ -Katalysator erzeugt eine oxidative Addition elementaren Wasserstoffs eine neue, bezüglich Isomerisierungsreaktionen aktivere, Rhodium(III)hydridspezies (**B**). Im Rahmen eines ungewöhnlichen Rh(III)/Rh(V)- katalysierten Schlüsselschrittes findet eine Isomerisierung des Allylethers zum korrespondierenden Vinylether (**D**) über einen $[\text{Rh}(\text{BINAP})\text{H}_3]$ -Allylkomplex (**C**) statt. Die Koordination der Rhodium(III)hydridspezies an die Carbonyldoppelbindung (**E**) leitet eine Aldehydreduktion zur entsprechenden primären Alkoholseitenkette durch Insertion in die Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung (**F**) ein. Nach abschließender Eliminierung und Acetalisierung werden das (*R,R,R*)-konfigurierte Vollacetal **8** sowie der initiale, kationische Rhodium/(*R*)-BINAP-Komplex erhalten. Der faciale Angriff der Hydroxylgruppe innerhalb der Acetalisierungstransformation wird durch die Konfiguration des ersten Stereozentrums der Cycloisomerisierung gesteuert. Unter Verwendung von (*R*)-BINAP wird das

1 Zusammenfassung

(*R*)-konfigurierte Enalintermediat und letztendlich das (*R,R,R*)-konfigurierte Acetal gebildet.

Abbildung 1.4: Postulierter Mechanismus der enantioselektiven rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz.

Eine anschließende reduktive Acetalöffnung mittels DIBAL-*H* bei -35 °C lieferte ausgehend vom Vollacetal **8b** chemoselektiv das Tetrahydropyran **14** (siehe Abb. 1.5).

Abbildung 1.5: Chemoselektive reduktive Acetalöffnung mittels DIBAL-*H*.

In Kombination mit der neuartigen CIHIA-Sequenz eröffnet diese zweistufige Synthese einen eleganten asymmetrischen Zugang zu diastereomerenreinen 2,3-disubstituierten Tetrahydropyranen (siehe Abb. 1.6).

Abbildung 1.6: Zweistufige asymmetrische Synthese des 2,3-disubstituierten Tetrahydropyrans.

2 Einleitung und Aufgabenstellung

„Vergeude keine Energie, verwerte sie!“

(*Wilhelm Ostwald, 1853-1932*)

Im Kern dieses Imperativs liegt das Prinzip der Katalyse verborgen. Das Phänomen der Katalyse ist seit der Antike bekannt. Schon damals wurde der Prozess der alkoholischen Gärung angewandt, um Ethanol aus Zucker zu gewinnen. Den katalytischen Einfluss übernehmen dabei, wie auch in der sauren Spaltung von Stärke zu Traubenzucker (*Parmentier*, 1781), Enzyme. Eine revolutionäre Entdeckung in Hinblick auf metallkatalysierte Prozesse stellt *Johann W. Döbereiners* „erstes Feuerzeug“ (1823) dar.^[1] Im Rahmen seiner Untersuchungen an Platinpräparaten konnte er beobachten, „dass das rein metallische staubfeine Platin die höchst merkwürdige Eigenschaft hat, das Wasserstoffgas durch bloße Berührung [...] zu bestimmen, dass es sich mit Sauerstoffgas zu Wasser verbindet“, wobei die Metallpräparate selbst „keine Veränderung erlitten“. Das Konzept derartiger chemischer Reaktionen definierte erstmals *Jöns J. Berzelius* als Katalyse: „Die katalytische Kraft scheint eigentlich darin zu bestehen, dass Körper durch ihre bloße Gegenwart und nicht durch ihre Verwandtschaft die bei dieser Temperatur schlummernden Verwandtschaften zu erwecken vermögen [...]“. Die wissenschaftlich prägnantere und moderne Definition lieferte *Wilhelm Ostwald*, der 1909 in Anerkennung seiner Arbeiten zur Katalyse den Nobelpreis für Chemie erhielt.^[2,3]

„Ein Katalysator ist ein Stoff, der die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion erhöht, ohne selbst dabei verbraucht zu werden und ohne die endgültige Lage des thermodynamischen Gleichgewichtes dieser Reaktion zu verändern“

2 Einleitung und Aufgabenstellung

Im Laufe der folgenden hundert Jahre wurden viele weitere Nobelpreise auf den Gebieten der heterogenen und homogenen Katalyse verliehen. Neben herausragenden industriellen Errungenschaften, wie dem *Haber-Bosch*-Prozess (*Fritz Haber*, 1918, und *Carl Bosch*, 1931) und dem *Ziegler-Natta*-Verfahren zur Olefinpolymerisation (*Karl Ziegler* und *Giulio Natta*, 1963) wurden auch Pionierleistungen diverser Grundlagenforscher geehrt. *Ernst O. Fischers* und *Geoffrey Wilkinsons* „Arbeiten über die Chemie der metallorganischen sogenannten Sandwich-Verbindungen“ (1973) lieferten wertvolle Aufschlüsse dieser speziellen Übergangsmetallverbindungen, welche sich als hocheffiziente Ligandensysteme in vielerlei katalytischen Transformationen erwiesen haben. Synthetisch wertvolle Lösungsansätze für das Problem asymmetrischer Synthesen steuerten *K. Barry Sharpless*, *Ryoji Noyori* und *William S. Knowles*, die Nobelpreisträger des Jahres 2001, mit ihren „Arbeiten zu chiralen [...] Reaktionen“ bei. Das hohe Potential übergangsmetallkatalysierter Prozesse wurde wiederholt durch die Vergabe an die „Entwickler der Metathese-Methode“, *Yves Chauvin*, *Robert H. Grubbs* und *Richard R. Schrock* (2005), sowie an *Gerhard Ertl* (2007) für seine fundamentalen mechanistischen Studien an festen Oberflächen gewürdigt.^[3]

Die Fortschritte, besonders auf dem Gebiet der Metallkatalyse, führten zu einer universellen Revolution der chemischen Synthese und umfasst nun fast alle Bereiche der katalytischen C-C-, C-H- und C-Heteroatom-Bindungsknüpfungen. Die Forschungstätigkeiten beschränkten sich jedoch fast ausschließlich auf die selektive Katalyse eines einzelnen Transformationsschrittes. Eine weitere Effizienzsteigerung erreicht man mit dem Einsatz einer Katalysatorspezies für mehr als nur eine chemische Konversion und könnte so gemäß dem Motto „zwei Fliegen mit einer Klappe“ schlagen. Allgemein wird dabei zwischen sequenzieller Katalyse, d. h. der Aneinanderreihung mehrerer Reaktionen, die durch einen einzigen Katalysator initiiert werden, und paralleler Katalyse, in denen derselbe Katalysator zwei unterschiedliche Transformationen gleichzeitig vermittelt aber alle Reagentien zu Beginn zugegeben werden, klassifiziert (siehe Abb. 2.1).^[4]

Prinzipiell können dabei sequenzielle bzw. parallele Reaktionen nach gleichen oder auch unterschiedlichen Mechanismen ablaufen. Überführt man den Metallkatalysator nach der ersten Reaktion in eine andere Oxidationstufe, ermöglicht dies eine gezielte Initiierung eines zweiten Katalysezyklus'. Vor diesem Hintergrund ist das sequenzielle Konzept deut-

Abbildung 2.1: Klassifizierung der sequenziellen und parallelen Katalyse.

lich flexibler und findet daher zurzeit den größeren Anwendungsbereich. Die überwiegende Rolle in dieser Kategorie spielen bisher rutheniumbasierte Metathese-Katalysatoren. Beginnend mit einem sequenziellen Ringöffnungs-Metathese-Polymerisations-Hydrierungsprozess nach *Lain et al.*^[5] (siehe Abb. 2.2) folgte ein breites Spektrum diverser Metathese-Hydrierungssequenzen.^[6]

Abbildung 2.2: Rutheniumkatalysierte ROMP-Hydrierungssequenz nach *Lain*.

Eine sehr eindrucksvolle Demonstration dieser ökonomisch und ökologisch wertvollen Strategie lieferte die Gruppe um *Grubbs* mit ihrer Ein-Topf-Synthese des (*R*)-*Muscon* (siehe Abb. 2.3), wobei drei katalytische Transformationen - eine Ringschlussmetathese, eine Transferhydrierung und eine Hydrierung - durch nur eine Rutheniumquelle bewerkstelligt werden. Alle drei Reaktionsschritte durchlaufen hierbei zwar unterschiedliche mechanistische Pfade, starten jedoch ausgehend der gleichen Oxidationsstufe des Metallzentrums.^[7]

2 Einleitung und Aufgabenstellung

Abbildung 2.3: Sequenzielle (*R*)-*Muscon*-Synthese nach *Grubbs*.

Die sequenzielle Nutzung unterschiedlicher Oxidationsstufen gelang der Gruppe um *Bleichert* sehr eindrucksvoll. Nach einer Ringschlussmetathese mit dem *Grubbs*-Katalysator (Typ I) konnte das Rutheniumzentrum *in situ* mittels Natriumperiodat zu RuO_4 oxidiert werden und konsekutiv eine *cis*-Dihydroxylierung katalysieren (siehe Abb. 2.4).^[8]

Abbildung 2.4: Sequenzielle RCM-Dihydroxylierungsreaktion nach *Bleichert*.

Eine optimierte Variante der rutheniumkatalysierten Metathese-Dihydroxylierungssequenz an Olefinen, die diastereoselektiv geführt werden konnte, publizierten *Neisius* und *Plietker*. Die Diastereoselektivität wurde durch chirale Campher-Acrylamid-Auxiliare im Rahmen der Metathesereaktion mit dem *Hoveyda-Grubbs*-Katalysator und folglich durch eine kinetische Resolution der diastereomeren Diole erreicht (siehe Abb. 2.5).^[9]

Eine der ersten sequenziellen Katalysen ohne rutheniumbasierte Katalysatoren oder einleitende Metatheseschritte veröffentlichten *Evans* und *Robinson*. Ihre Kombination einer rhodiumkatalysierten allylischen Alkylierung und einer *Pauson-Khand*-Annelierung (siehe Abb. 2.6) erweiterte die Anwendungsmöglichkeiten auf andere Metallspezies.^[10] Im Bereich der sequenziellen Rhodiumkatalyse wurden *Pauson-Khand*-Cyclisierungen in Kom-

Abbildung 2.5: Diastereoselektive CM-Dihydroxylierungssequenz nach *Plietker*.

bination mit anderen katalytischen Schritten zur Synthese vielfältiger Produkte eingesetzt.^[11–15]

Abbildung 2.6: Rhodiumkatalysierte allylische Alkylierungs-*Pauson-Khand*-Sequenz.

Sequenzielle Katalysen stellen auch in der Arbeitsgruppe *Müller* ein aktuelles Forschungsgebiet dar. Basierend auf übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktionen an 1,6-Alkinallylalkoholen wurden diverse Untersuchungen des konsekutiven Katalysatorpotentials der $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ - und $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ -Spezies durchgeführt. Der palladiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion konnte eine konsekutive reduktive Aminierung angeschlossen werden, wobei das homogene Katalysatorsystem bereits unter sehr milden

2 Einleitung und Aufgabenstellung

Druckbedingungen ($p(\text{H}_2) = 1 \text{ Atm}$) eine hohe Aktivität als Hydrierungskatalysator zeigte.^[16]

Abbildung 2.7: Sequenzielle palladiumkatalysierte Cycloisomerisierungs- reduktive Aminierungssequenz nach *Kressierer* und *Müller*.

Die Bedingungen der iridiumkatalysierten Cycloisomerisierung unter Verwendung des neutralen $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ -Katalysators erwiesen sich als hochkompatibel mit denen einer konsekutiven *Murahashi*-Reaktion. Diese besonders milde CH-Aktivierung ermöglicht einen eleganten Zugang zu *Knoevenagel*-analogen Kondensationsprodukten (siehe Abb. 2.8).^[17]

Abbildung 2.8: Sequenzielle iridiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-*Murahashi*-Sequenz nach *Kummeter* und *Müller*.

Die Schwachpunkte beider Reaktionssequenzen nach *Kressierer* und *Kummeter* zeigen sich deutlich in der ausschließlich racemischen Reaktionsführung sowie in den jeweils limitierten umsetzbaren Substraten. Während die palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung nur mit trimethylsubstituierten Alkinallylalkoholen gute Ergebnisse liefert, ermöglicht die iridiumkatalysierte Variante lediglich eine Transformation arylsubstituierter Vertreter.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher eine enantioselektive rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion mit einem breiten Substratspektrum zu etablieren und neue sequenzielle Reaktionen im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens auf Basis der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion zu entwickeln (siehe Abb. 2.9).

Abbildung 2.9: Entwicklung enantioselektiver rhodiumkatalysierter Cycloisomerisierungs-Sequenzen als Zielsetzung.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

3.1.1 Cycloisomerisierungsreaktionen

Die Synthese komplexer Strukturen wie mono-, bi- oder polycyclischer Grundkörper, besonders der stereo- oder gar enantioselektive Aufbau neuer Stereozentren stellt ein zentrales Thema auf dem Gebiet der präparativen Synthese dar. Dabei stellt die Entwicklung effizienter, katalytischer Transformationen im Sinne einer idealen Atomökonomie^[18] das Ziel dar. Die inter- oder intramolekulare Cyclisierung linearer Verbindungen als elegante C-C-Bindungsknüpfung bietet in dieser Hinsicht ein großes synthetisches Potential wie auch eine strategische Herausforderung. In der Literatur finden sich mannigfaltige Beispiele diverser Cyclisierungsreaktionen speziell auf dem Gebiet der Cycloisomerisierung.

3.1.1.1 Thermische Alder-En-Reaktionen - die klassische Variante

Die klassische und nach *Kurt Alder* benannte En-Reaktion^[19] beschreibt die intermolekulare pericyclische Addition einer Verbindung mit Doppelbindung (Enophil) an ein Olefin mit allylischer H-Position (En-Komponente). Über einen konzertierten, 6-Elektronen-Übergangszustand werden dabei unter Verschiebung des allylischen Wasserstoffatoms jeweils eine neue σ - sowie π -C-C-Bindung geknüpft (siehe Abb. 3.1). Als Enophile bieten sich aktivierte Doppel- oder auch Dreifachbindungssysteme, wie etwa α,β -ungesättigte Ketone, Ester oder Nitrile an. Mechanistisch betrachtet zeigt sich eine enge Verwandtschaft zu der weitaus bekannteren *Diels-Alder*-Reaktion. Neben einem pericyclischen Mechanismus sind jedoch je nach Enophil- bzw. En-Komponente auch zwitterionische oder radikalische Reaktionsverläufe einzuräumen.^[20]

3 Allgemeiner Teil

Abbildung 3.1: Prinzip der klassischen pericyclischen *Alder*-En-Reaktion.

Der große Nachteil der klassischen *Alder*-En-Reaktion zeigt sich in der hohen Aktivierungsbarriere, welche sich in der Praxis in Form drastischer Reaktionsbedingungen wie etwa hohen Reaktionstemperaturen niederschlägt. Bedingt wird diese hohe Aktivierungsbarriere durch den hochgeordneten Übergangszustand, und zeigt sich in den meisten Fällen in Form geringer Ausbeuten sowie geringer Selektivitäten. Dies schränkt die Möglichkeiten der präparativen Anwendung empfindlich ein. Eine Aktivierung des Enophils durch elektronenziehende Substituenten und/oder die katalytische Anwesenheit einer Lewissäure kann die Aktivierungsbarriere deutlich erniedrigen. Neben der intermolekularen Reaktion führt die intramolekulare Variante, etwa durch intramolekularen Ringschluss eines 1,3-, 1,4-, 1,6- oder 1,7-Diens oder auch Enins, zu einem cyclischen System, welches ein Konstitutionsisomer der Ausgangsverbindung darstellt. Diese spezielle Form der klassischen *Alder*-En-Reaktion wird daher als Cycloisomerisierungsreaktion bezeichnet (siehe Abb. 3.2).^[21]

Abbildung 3.2: Allgemeines Prinzip der Cycloisomerisierungsreaktion.

Aufgrund der deutlichen Differenzen der Aktivierungsentropien ist für die intramolekulare Variante eine kleinere Aktivierungsbarriere zu überwinden. Relativ betrachtet verlaufen Cycloisomerisierungsreaktionen an Eninsystemen deutlich einfacher als an Diensystemen, da der Bruch einer acetylenischen π -Bindung unter geringerem Energieaufwand zu bewerkstelligen ist, doch sind auch in diesem Fall sehr hohe Reaktionstemperaturen erforderlich. Wie bereits erwähnt, kann eine Aktivierung durch Zugabe eines Lewissäurekatalysators

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

auch die intramolekulare Reaktion signifikant beschleunigen. Unter den wenigen Beispielen mit nicht-aktivierten Olefinen findet sich ein interessanter Beitrag der Gruppe um *Bäckvall*. Die thermische *Alder*-En-Cyclisierung von Enallen liefert das bicyclische Produkt mit hoher Stereo- sowie Regioselektivität (siehe Abb. 3.3). Das tricyclische Nebenprodukt wird nur in geringem Maß *via* [2+2]-Cycloaddition gebildet.^[22]

Abbildung 3.3: Thermische, intramolekulare *Alder*-En-Reaktion eines Enallens nach *Bäckvall*.

Hiersemann et al. gelang es eine thermische *Conia*-En-Reaktion,^[23,24] eine Variante der klassischen *Alder*-En-Reaktion, als Schlüsselschritt in die Synthese des *Norjatrophan*-Diterpens (-)-15-Acetyl-3-*O*-propionyl-17-norcharaciol einzubauen (siehe Abb. 3.4).^[25,26]

Abbildung 3.4: Thermische, intramolekulare *Alder*-En-Reaktion nach *Hiersemann*.

3.1.1.2 Übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierungen

Übergangsmetallkatalysierte Cycloisomerisierungen formen ein Teilgebiet der breitgefächerten Carbocyclisierungen. Der Begriff „Carbocyclisierung“ definiert die Bindungsknüpfung zweier Kohlenstoffzentren *via* Carbometallierungsschritt, d.h. unter Ausschluss radikalischer, thermischer oder photochemischer Prozesse. Die historische Entwicklung übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktionen umfasst ein breites Spektrum diverser Katalysatorsysteme,^[27] wobei die Anfänge auf *Malone et al.* zurückgehen. Die Umsetzung

3 Allgemeiner Teil

eines Diallylethers mittels katalytischer Mengen an Rh(III)chlorid zu einem Tetrahydrofuran-derivat gelang mit erstaunlich hoher katalytischer Aktivität ($> 10^4$ turnovers).^[28] Weitere Beispiele nach *Schmitz*^[29,30] und *Grigg*^[31,32] zeigten, dass sich neben dem Diallylether auch Diallylamine mittels Rhodium(III)chlorid oder auch *Wilkinson*-Katalysator zur Synthese fünfgliedriger (Hetero)cyclen eignen (siehe Abb. 3.5).

Abbildung 3.5: Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen eines 1,6-Diens nach a) *Malone*, b) *Schmitz* und c) *Grigg*.

Der Startschuss zu umfangreichen Studien übergangsmetallkatalysierter Enin-Cycloisomerisierungen erfolgte durch *Trost*, dem Erfinder der palladiumkatalysierten Variante,^[33] und seinen bahnbrechenden Arbeiten auf dem Gebiet der Palladiumkatalyse Mitte der 1980er Jahre. Seither wurden zahlreiche Übergangsmetall- wie auch Hauptgruppenmetallkatalysatoren (Pd,^[21,34] Ru,^[35] Rh,^[36] Ir,^[37] Pt,^[38,39] Au,^[38–40] Hg,^[41] Ti,^[42] Cr,^[43] Fe,^[44] Co,^[4] Ni,^[45,46] Cu,^[47] Ag,^[48] Ga,^[49] In^[50]) untersucht und ergänzen sich zu einem breitgefächerten Synthespektrum.

Der regiochemische Verlauf einer Cycloisomerisierung richtet sich primär nach den stereoelektronischen Eigenschaften des Substrates. So begünstigen sperrige Substituenten die Bildung von 1,3-Dienen. Neben einem interessanten Vergleich thermischer und übergangsmetallkatalysierter Bedingungen zeigen die folgenden Umsetzungen (I) und (II) den starken Einfluss eines sperrigen Cyclohexyl- bzw. Steroidrestes auf (siehe Abb. 3.6).^[51]

Die hohe Toleranz funktioneller Gruppen wird an einem Beispiel nach *Carboni et al.* deutlich (siehe Abb. 3.7). Ein Boronsäure-substituiertes 1,6-Enin wurde in Gegenwart einer Pd(0)-Quelle, Tris(ortho-tolyl)phosphan und Essigsäure unter sehr milden Bedingungen und kurzer Reaktionszeit zum entsprechenden 1,3-Dien umgesetzt.^[52]

Kressierer und *Müller* transformierten alkylsubstituierte Inallylalkohole unter Pd(0)-Kata-

Abbildung 3.6: Sterischer Einfluss des Substituenten auf die Regiochemie der palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung nach *Trost*.

Abbildung 3.7: Palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung eines Boronsäure-substituierten 1,6-Enins nach *Carboni*.

lyse und katalytischer Mengen einer Carbonsäure zu γ,δ -Enalen (siehe Abb. 3.8).^[53] Mechanistisch betrachtet folgt der initialen Bildung einer Palladium-Hydrid-Spezies *via* oxidative Addition der Carbonsäure vermutlich ein Hydropalladierungsschritt der Alkin-funktionalität. Die gebildete Palladium-Vinyl-Zwischenstufe inseriert gemäß einer *Heck*-analogen Reaktion unter Cyclisierung des Substrates die C-C-Doppelbindung. Eine schnelle β -Hydrid-Eliminierung setzt das entsprechende Enol frei, welches über eine Enol-Keto-Tautomerie in das stabilere Alkylidenderivat mit Aldehydseitenkette übergeht.

Die analogen Arylidenderivate machten *Kummeter* und *Müller* erstmalig über eine iridi-

3 Allgemeiner Teil

Abbildung 3.8: Palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung nach *Kressierer* und *Müller*.

umkatalysierte Cycloisomerisierung mittels $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2$ in guten Ausbeuten zugänglich (siehe Abb. 3.9).^[17]

Abbildung 3.9: Iridiumkatalysierte Cycloisomerisierung nach *Kummeter* und *Müller*.

Bezüglich des Substitutionsmusters der Alkinfunktionalität zeigen die palladium- und iridiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion an Alkinallylalkoholen ein komplementäres Verhalten. Der präparative Nachteil beider Routen zeigt sich in der ausschließlich racemischen Reaktionsführung.

Die enantioselektive palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung stellte lange Zeit ein uner-

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

reichtes Ziel dar.^[54] Erst 1996 konnten *Ito et al.* zeigen, dass der $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -Katalysator in Kombination mit einem chiralen *trans*-koordinierenden *trap*-Liganden und unter Einwirkung von Essigsäure Enantiomerenüberschüsse bis zu 95 % ermöglichten (siehe Abb. 3.10). Der katalytischen Aktivität sowie der Chemoselektivität und besonders der Substratauswahl sind jedoch klare Grenzen gesetzt.^[55]

Abbildung 3.10: Erste enantioselektive, palladiumkatalysierte Cycloisomerisierung nach *Ito*.

Eine nahezu quantitative Ausbeute sowie eine hervorragende Enantioselektivität erzielten *Mikami* und *Hatano* 2001 durch Anwendung eines $[\text{Pd}(\text{R})\text{-Segphos}]$ -Katalysatorsystems. Der C_2 -symmetrische zweizählige Phophanligand koordiniert *cis*-chelatisierend an das Palladiumzentrum und katalysiert die Ringschlussreaktion *via* $\text{Pd}(0)/\text{Pd}(\text{II})$ -Cyclus.^[56] Des Weiteren sind in der Literatur, neben reduktiven^[57,58] wie auch oxidativen Cyclisierungen,^[59,60] interessante Beispiele zu palladiumkatalysierten Polycyclisierungen, wie etwa *Trosts* „Reißverschluss-Kaskade“ (siehe Abb. 3.11),^[61] zu finden.

Abbildung 3.11: „Reißverschluss-Reaktion“ zum Aufbau einer multispirocyclischen Verbindung nach *Trost*.

Rutheniumbasierte Systeme haben auf dem Gebiet der Metathesereaktionen (Nobelpreis

3 Allgemeiner Teil

2005, *Chauvin*, *Grubbs* und *Schrock*)^[62–64] große Erfolge erzielt. Besonders im Bereich der Totalsynthesen findet die Alken- und Alkinmetathese breite Anwendung.^[65] Über dies hinaus erwiesen sich neutrale wie auch kationische Rutheniumkatalysatoren als hoch selektiv im Rahmen der 1,*n*-Enincycloisomerisierungen. Ergänzend zu bereits geschilderten 1,3-Diensynthesen mit Palladiumkatalysatoren ermöglichen rutheniumkatalysierte Cycloisomerisierungen komplementäre Synthesewege und besonders einen selektiven Zugang zu wertvollen 1,4-Diensystemen. Die Wahl des Rutheniumkomplexes spielt dabei eine entscheidende Rolle, da schon geringe strukturelle Veränderungen der Ligandensphäre einen großen Einfluss auf die Konformation des gebildeten Produktes ausüben (siehe (I) in Abb. 3.12).^[66] Auch der *Grubbs*-Katalysator der ersten Generation, der in der Alken- und Alkinmetathese seine ursprüngliche Anwendung findet, lieferte interessante carbo- und heterocyclische Verbindungen (siehe (II) in Abb. 3.12).^[67]

Abbildung 3.12: Rutheniumkatalysierte Cycloisomerisierungen.

Neben den genannten intramolekularen Reaktionen besticht die intermolekulare Variante nach *Trost* im Rahmen einer formalen Synthese der *Alternaria*-Säure (isoliert aus *Alternaria solani*, siehe Abb. 3.13) durch ihre relativ hohe Chemoselektivität. Neben dem gewünschten Hauptprodukt, dem 1,4-Dien mit terminaler Doppelbindung, wurde das Ne-

benprodukt in relativ geringer Menge isoliert.^[68]

Abbildung 3.13: Intermolekulare, rutheniumkatalysierte Cycloisomerisierung nach *Trost*.

Den ersten Beitrag zu rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungen eines Eninsystems lieferte *Grigg* im Jahre 1988. Unter $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ -Katalyse verläuft die 6-*endo*-trig-Cyclisierung zu Methylcyclohex-2-en mit hoher Regiospezifität und guter Ausbeute (siehe Abb. 3.14). Genauere Untersuchungen zeigten eine hohe Sensitivität gegenüber der Struktur des gewählten Substrats. Während eine Substitution der Doppelbindung die Umsetzung deutlich einschränkt, bringt eine Funktionalisierung der terminalen Alkinfunktionalität die Konversion vollständig zum Erliegen.^[69]

Abbildung 3.14: Cycloisomerisierungsreaktion eines 1,6-Enins nach *Grigg*.

Der Übergang zu kationischen Rhodiumkatalysatoren lieferte eine deutlich erhöhte Reaktivität. Der Durchbruch auf dem Forschungsgebiet der rhodiumkatalysierten Enin-Cycloisomerisierung gelang *Zhang* im Jahre 2000. Erstmalig wurden 1,6-Enine unter Rhodiumkatalyse und sehr milden Bedingungen zu fünfgliedrigen Ringsystemen transformiert (siehe Abb. 3.15).^[70]

Ausgehend von einem $[\text{Rh}(\text{Bisphosphan})\text{Cl}]_2$ -Precursor wurde *in situ* und in Anwesenheit des Substrates eine kationische Rhodiumspezies durch Zugabe an Silberhexafluoroantimonat generiert, welche alkyl- wie auch arylsubstituierte Olefine cyclisierte. Im Rah-

Abbildung 3.15: Erstes Beispiel einer rhodiumkatalysierten Enin-Cycloisomerisierung zu fünfgliedrigen Bausteinen nach *Zhang*.

men der achiralen Reaktionsführung wurde die Reaktion unter Anwendung des dppb- sowie BICPO-Liganden (siehe Abb. 3.17) untersucht. Die Aktivität des $[\text{Rh}(\text{BICPO})]^+$ -Katalysators lag dabei deutlich höher als die des analogen dppb-Systems (Katalysatorbeladung mit BICPO: 1.5 mol % $[\text{Rh}]$ -Dimer, 3.0 mol % AgSbF_6 , mit dppb: 5.0 mol % $[\text{Rh}]$ -Dimer, 10.0 mol % AgSbF_6). Zudem katalysierte das BICPO-System neben *Z*- auch *E*-Olefine, jedoch unter Bildungen eines Isomerengemisches (siehe Abb. 3.16).

Abbildung 3.16: Rhodiumkatalysierte Enin-Cycloisomerisierungsreaktion am Beispiel eines *E*-Olefins nach *Zhang*.

Für eine asymmetrische Variante^[54] wurde eine Bandbreite an chiralen Liganden wie etwa Me-DuPhos, Et-DuPhos, BICP, BICPO, Me-PennPhos, BINAP und Et-BPE getestet, wobei die C-C-Knüpfungsreaktion eine hohe Sensitivität gegenüber der Struktur des Substrates und des chiralen Liganden zeigte.^[71] *Noyori*s BINAP-Ligand erwies sich hierbei als herausragend aktiv und selektiv in Kooperation mit einem kationischen Rhodium(I)/Komplex. Bereits nach extrem kurzen Reaktionszeiten (5 min) bei Raumtemperatur konnten quantitative Umsetzungen festgestellt und quantitative Ausbeuten (99 %) isoliert werden. Zwar lieferten Rh(I)/Tunaphos-Systeme für das gleiche Testsystem vergleichbare Ergebnis-

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

se, d. h. die Enantiomerenüberschüsse der Tetrahydrofurane erreichten für die Synthesen mit (*S*)-C₃- und (*S*)-C₄-Tunaphos sowie (*S*)-BINAP maximale Werte von über 99.9 %, doch ließ sich das BINAP-System auf ein breiteres Substratspektrum anwenden. (siehe Abb. 3.17).^[72]

Abbildung 3.17: Asymmetrische rhodiumkatalysierte Enin-Cycloisomerisierungsreaktion am Beispiel diverser chiraler Liganden.

Weiterführende Ligandenscreenings wurden 2003 von *Hashmi et al.* durchgeführt. Neben diversen chiralen Ligandensystemen wurden zusätzlich unterschiedliche Präkatalysatoren sowie Additive getestet, wobei der BINAP-koordinierte Rh(I)-Katalysator unabhängig der neutralen oder kationischen Vorstufe eine Kombination aus hoher Ausbeute und hervorragender Enantioselektivität lieferte (siehe Abb. 3.18, Einträge 3 und 6).^[73]

Der Einsatz ferrocenbasierter Liganden, wie etwa Mandyphos oder Taniaphos, in Kombination mit [RhCl(COD)]₂ als Precursor zeigten keinerlei Umsätze, weder unter Zugabe an Silberhexafluoroantimonat noch Silbertetrafluoroborat. Bezüglich der Aktivität belegte der [RhCl(COD)]₂-Komplex im Vergleich den ersten Platz. Beschränkt man sich jedoch

3 Allgemeiner Teil

Nr.	Precursor	Ligand	Additiv
1	[RhCl(COD)] ₂	(R)-BINAP	AgSbF ₆
2	[Rh((R,R)-DepyPhos)-(COD)]BF ₄	-	-
3	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(R)-BINAP	-
4	[Rh(NBD) ₂]BF ₄	(R)-BINAP	-
5	[Rh(H ₂ O) ₂ (COD)]CF ₃ SO ₃	(R)-BINAP	-
6	[RhCl(COD)] ₂	(R)-BINAP	AgBF ₄

Abbildung 3.18: Ligandenscreening nach *Hashmi* (links: Ausbeute (grau), Enantiomenüberschüsse (schwarz), rechts: Aufschlüsselung der Experimente 1-6 nach Katalysatorprecursor, Ligand und Additiv.)

lediglich auf die ionischen Vorläufer, in deren Fall eine Aktivierung durch Silbersalzzugabe entfällt, so überzeugte [Rh(COD)(H₂O)₂]CF₃SO₃ (etwa 12% der relative Aktivität des [RhCl(COD)]₂-Komplexes). Als Standardmethode hat sich daher die Erzeugung des [RhCl(BINAP)]₂-Komplexes *in situ* aus dem entsprechenden COD-koordinierten Vorläufer und die anschließende Generierung der kationischen Spezies durch Zugabe eines Silbersalzes etabliert (siehe Abb. 3.19).

Abbildung 3.19: Generierung der aktiven kationischen Katalysatorspezies.

Bezüglich des mechanistischen Hintergrundes postulierten *Zhang et al.* einen Katalysezyclus auf Basis einer oxidativen Cyclisierung (siehe Abb. 3.20). Da die Bildung der kationischen ungesättigten Rhodiumspezies in Anwesenheit des jeweiligen Substrates erfolgt, koordiniert der Rhodiumkatalysator initial an die Doppel- und Dreifachbindung des Enins. Unter oxidativer Cyclisierung bildet sich ein Rhodium(III)-Cyclopentenderivat aus, wobei die bicyclische Struktur im nächsten Schritt durch eine β -Hydrid-Eliminierung aufgebrochen wird. Eine abschließende reduktive Eliminierung setzt den füngliedrigen-1,4-Diencyclus sowie die kationische Rhodium(I)-(Bisphosphan)-Spezies frei.

Die Veröffentlichungen der Gruppe *Zhang* schildern ein breites Spektrum an Alkyli-

Abbildung 3.20: Postulierter Mechanismus der rhodiumkatalysierten Enin-Cyclosimerisierung nach *Zhang*.

sowie Arylidentetrahydrofuranen, -lactamen^[74] und auch -lactonen^[75] mit hoher Enantioselektivität, doch die Konfiguration des neugebildeten Stereozentrums blieb in diesem Rahmen ungeklärt. Eine indirekte Bestimmung erfolgte über die Untersuchung der Diastereoselektivität im Rahmen kinetischer Racematspaltungen an racemischen Startmaterialien (siehe Abb. 3.21).^[76] Die direkte Korrelation des (*R*)-BINAP-Liganden und des entsprechend gebildeten (*R*)-Produktes lieferten *Hashmi et al.* mittels Röntgenstrukturanalyse eines Brosyl-substituierten Pyrrolidinderivates.^[77]

Abbildung 3.21: Kinetische Racematspaltung nach *Zhang*.

Besonders im Hinblick auf die Synthese lactonbasierter Naturstoffe eröffnet die enantio-

3 Allgemeiner Teil

elektive rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierung neue präparative Möglichkeiten. Die γ -Butyrolactonstruktur ist in vielen Imidazol-Alkaloiden, wie etwa *Pilocarpin*, *Isopilocarpin* und *Isopilosin* zu finden. Klassische Synthesen dieser Naturstoffe weisen eine oftmals stufenreiche Synthese des Lactongrundkörpers und anschließenden Aufbau des Imidazolringes auf.^[78,79] Einen eleganteren und vor allem stereoselektiven Zugang bietet die formale Synthese nach *Zhang* (siehe Abb. 3.22). Mittels rhodiumkatalysierter Cycloisomerisierung eines esterverbrückten Inallylalkohols war das enantiomerenreine Methylidenlactonintermediat in sehr guter Ausbeute erhältlich und kann formal nach einem Protokoll von *Büchi*^[80] über eine *van Leusen*-Reaktion in das enantiomerenreine *Pilocarpin* überführt werden.^[75]

Abbildung 3.22: Formale Synthese des (+)-*Pilocarpins* nach *Zhang* und *Büchi*.

Desweiteren sind in der Literatur die formalen Synthesen des (-)-*Blastmycinolactols*^[81] sowie des (-)-*Platensimycins*^[82] über einen rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsschlüsselschritt beschrieben (siehe Abb. 3.23).

Abbildung 3.23: Formale Synthese des (-)-*Platensimycins* nach *Nicolaou*.

Ergänzend zu den bisher genannten Enin-Beispielen nehmen Inallen-Carbocyclisierungen nach *Brummond* einen wichtigen Stellenwert unter den rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungen ein.^[83] Die Katalyse des neutralen $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ -Komplexes lieferte kreuz-

konjugierte Triene, wobei das vormalig lineare Inallen einen Ringschluss zum einem sechsgliedrigen Cyclohexen- bzw. Lactamderivat eingeht (siehe Abb. 3.24).^[84,85]

Abbildung 3.24: Rhodiumkatalysierte Inallen-Cycloisomerisierung nach *Brummond*.

3.1.1.3 Sequenzielle Reaktionen auf Basis übergangsmetallkatalysierter Cycloisomerisierungen

Sequenzielle Reaktionen im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens erfüllen die ökonomischen wie auch ökologischen Anforderungen moderner Synthesechemie. Ein besonders reizvolles Ziel stellen sequenzielle Transformationen einer im ersten Reaktionsschritt neugebildeten Funktionalität dar. In der Literatur finden sich einige Beispiele zur Entwicklung und Ausarbeitung neuer Reaktionssequenzen auf der Basis übergangsmetallkatalysierter Cycloisomerisierungsreaktionen.

Kressierer und *Müller* konzentrierten sich auf den sequenziellen Ausbau der palladiumkatalysierten Cycloisomerisierung an Alkinallylalkoholen. Die Aldehydseitenketten der gebildeten γ,δ -Enale konnten sequenziell für *Knoevenagel*-,^[86] *Leuckart-Wallach*-^[87] und auch *Wittig*-Reaktionen^[53] genutzt werden (siehe Abb. 3.25).

Im Idealfall einer übergangsmetallkatalysierten sequenziellen Transformation können „zwei Fliegen mit einer Klappe“ geschlagen werden, d. h. die Katalysatorspezies des ersten Schrittes kann für mindestens eine weitere katalytische Umsetzung genutzt werden. Dies kann durch Anschluss eines zweiten Schrittes unter Ausnutzung der gleichen Oxidationsstufe oder durch Überführung der Metallspezies in eine andere katalytisch-aktive Oxidationsstufe im Sinne einer konsekutiven Reaktionsführung durchgeführt werden. Im Rahmen der Optimierungsversuche bezüglich der vorgestellten Cycloisomerisierungs-*Leuckart*-

Abbildung 3.25: Cycloisomerisierungs-*Knoevenagel*-, -*Leuckart-Wallach*- und -*Wittig*-Sequenzen nach *Kressierer*.

Wallach-Sequenz konnte die für den Cyclisierungsschritt essentielle Ameisensäure gegen *N*-Acetylphenylalanin ausgetauscht werden. Anstelle des nachfolgenden stöchiometrischen Reduktionsschritt mittels Ameisensäure als Hydridüberträger wurde stattdessen eine sequenzielle palladiumkatalysierte reduktive Aminierung mit Wasserstoff etabliert (siehe Abb. 3.25).^[16] Diese sequenzielle Kombination einer übergangsmetallkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion und eines anschließenden übergangsmetallkatalysierten reduktiven Aminierungsschrittes konnte auch unter Verwendung achiraler Rhodiumkomplexe, wie etwa des *Wilkinson*-Katalysators und des kationischen Rhodium(I)-dppb-Systems bewerkstelligt werden. Jedoch war, wie auch schon im Falle der palladiumkatalysierten Sequenz, nur eine racemische Reaktionsführung möglich. Beide rhodiumkatalysierte Varianten lieferten gute Ergebnisse für alkylsubstituierte Inallylalkohole, verliefen jedoch nur unter moderaten Ausbeuten für die phenylsubstituierten Vertreter.^[88]

Die Variationsbreite der sequenziellen Transformationen ist klarerweise durch viele Reaktionsparameter, wie etwa die Natur des Übergangsmetallkatalysators, eingeschränkt. Im

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

Fälle der iridiumkatalysierten Cycloisomerisierung bieten sich etablierte iridiumkatalysierte Konsekutivreaktionen, wie etwa eine *Murahashi*-Reaktion^[89] an. Unter neutralen Bedingungen bieten Iridiumkatalysatoren dabei eine Alternative zu Lewissäuren oder -basen in milden Kondensationsreaktionen. Eine erfolgreiche Kombination zweier iridiumkatalysierter Schritte in einer Cycloisomerisierungssequenz wurde von *Kummeter* und *Müller* berichtet (siehe Abb. 3.26).^[17]

Abbildung 3.26: Iridiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-*Murahashi*-Sequenz.

Einen interessanten Beitrag einer rhodiumkatalysierten reduktiven Cyclisierungskaskade wurde von *Krische et al.* publiziert. Ein kationischer Rhodium(MeO-BIPHEP)-Komplex katalysierte dabei den enantioselektiven Ringschluss diverser In-Carbonylverbindungen. Der intermediäre Oxametallacyclus wird dabei protolytisch gespalten (siehe Abb. 3.27).^[90]

Abbildung 3.27: Rhodiumkatalysierte, reduktive Cyclisierung nach *Krische*.

3.1.2 Asymmetrische, rhodiumkatalysierte Hydrierungen

Die asymmetrische Hydrierung ist über die letzten Jahrzehnte auf einen der vorderen Plätze im chemisch-präparativen Wettkampf der hocheffizienten stereoselektiven Synthesen gerückt. Die Gewinnung optisch aktiver Verbindungen durch katalytische Olefin- oder auch Iminhydrierungen, d. h. die metallkatalysierte Addition elementaren Wasserstoffs an eine prochirale Ausgangsverbindung, hat sich in vielen Bereichen, vor allem des pharmazeutischen und medizinisch-chemischen Sektors, als fundamentaler Prozess etabliert.

3.1.2.1 Historie - Die Entwicklung chiraler Phosphorliganden

Die Geschichte der Hydrierungsreaktion nahm bereits Ende des 19. Jahrhunderts ihren Lauf als *Paul Sabatier* feine Metallpulver als heterogene Katalysatoren einsetzte.^[91] Den ersten bedeutenden Meilenstein in der Geschichte der homogen katalysierten Prozesse legten *Halpern*, *Harrod* und *James* 1961 mit der ersten RuCl_3 -katalysierten Hydrierung olefinischer Substrate sowie *Vaska* mit seiner parallel dazu etablierten iridiumbasierten Variante.^[92,93] Nur wenige Jahre später publizierte *Wilkinson* mit dem $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ -Komplex die erste rhodiumkatalysierte, homogene Hydrierung eines Alkens, deren Rate bzw. Ausbeute mit denen einer heterogenen Katalyse vergleichbar war.^[94] Der *Wilkinson*-Katalysator ermöglichte jedoch aufgrund seiner achiralen Struktur nur den Zugang zu racemischen Reaktionsprodukten. Etwa zeitgleich beschäftigten sich *Mislow*^[95] und *Horner*^[96] mit der Synthese chiraler Phosphane, die *Knowles* wie auch *Horner* als potentielle chirale Liganden für eine asymmetrische Hydrierung erkannten. Die Enantiomerenüberschüsse der ersten Generation chiraler, tertiärer Phosphanliganden lagen zwar in einem sehr geringen Bereich, bewiesen jedoch das Konzept einer asymmetrischen Induktion der Ligandensphäre.^[97,98] Ein breites Screening diverser Strukturen zeigte einen signifikant positiven Einfluss aromatischer P-Substituenten. *Knowles*' CAMP-Ligand lieferte letztendlich einen maximalen *ee*-Wert für die Hydrierungen von Dehydroaminosäuren (siehe Abb. 3.28).^[99] Die zeitgleiche Entdeckung der Wirksamkeit des Levodopa, auch *L-DOPA*, in der Behandlung der *Parkinson*'schen Krankheit bot eine ideale Anwendung dieser neuen asymmetrischen Hydrierung.^[100–102] Die bis *dato* führende Synthese nach *Hoffmann/LaRoche*, der es aufgrund ihres racemischen Hydrierungsschrittes und anschließender Resolution

Abbildung 3.28: Rhodiumkatalysierte Hydrierung anhand eines Modellsubstrates nach *Knowles*.

an Ökonomie mangelte, wurde rasch durch *Monsantos* optimierte, enantioselektive Variante abgelöst. Der *Monsanto L*-DOPA-Prozess (siehe Abb. 3.29) ging damit als erste großtechnische Anwendung eines homogenen, rhodiumkatalysierten Hydrierungsschrittes in die chemische Geschichte ein.^[103]

Abbildung 3.29: Großtechnische (*L*)-DOPA-Synthese nach *Monsanto*.

Einen neuen Impuls lieferten *Kagans* Ideen, monodentate Liganden durch bidentate Liganden zu ersetzen sowie die chirale Information nicht in der zentralen Chiralität des Phosphorliganden zu suchen, sondern eine *ex-chiral-pool*-Synthese zum Aufbau eines chiralen Kohlenstoffrückgrates heranzuziehen. Ausgehend von (*R,R*)-Weinsäure synthetisierte er

3 Allgemeiner Teil

(*R,R*)-DIOP (siehe Abb. 3.30),^[104] welches wiederum *Knowles* als Inspiration diente und zu einem optimierten (*R,R*)-DIPAMP-Liganden für die (*L*)-DOPA-Produktion (94 % *ee*) führte.^[105]

Abbildung 3.30: DIOP-Ligand nach *Kagan*.

Die Flut neuer bidentater P,P-Liganden (Chiraphos,^[106] BINAP,^[107] BICHEP,^[108] Du-Phos und BPE,^[109] Josiphos,^[110] Xyliphos^[111]) ist seither ungebrochen (siehe Abb. 3.17 und 3.31). Ergänzend zu den symmetrischen Effekten der Bisphosphanliganden ermöglichen P,N-Liganden wie etwa der Phox-Ligand^[112] eine verbesserte elektronische wie auch sterische Einflussnahme auf die Katalysatorspezies und haben besonders in Kombination mit Iridium neue Synthesemöglichkeiten eröffnet.^[113]

Abbildung 3.31: Diverse chirale Phosphorliganden.

Weitere interessante Ligandenbeispiele sind auf dem Gebiet der Phosphoramidit- sowie

Phosphit- und Phosphonitliganden zu finden.^[114]

Neben akademischen Forschungsaktivitäten haben asymmetrische Hydrierungen mittlerweile einen festen Platz in der kommerziellen Anwendung gefunden.^[115,116] Die *Takasago-Menthol*-Synthese (siehe auch 3.1.3),^[117] (*S*)-*Metolachlor*-Synthese^[118] oder etwa die Synthesen der Antirheumatika *Ibuprofen* und *Naproxen*^[119] stellen nur wenige Beispiel in industriellem Maßstab dar.

3.1.2.2 Mechanistische Betrachtungen

Die Aufklärung der genauen mechanistischen Hintergründe der asymmetrischen, rhodiumkatalysierten Olefinhydrierung beschäftigt die Wissenschaft seit über 30 Jahren. Das grundlegende mechanistische Fundament lieferten *Halpern* und *Landis* zu Beginn der 1980er Jahre. Ihre kinetischen Untersuchungen und spektroskopischen Charakterisierungen auftretender Intermediate am Modell der $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})]^+$ -katalysierten Hydrierung des (*Z*)-Acetamidozimtsäuremethylesters trugen einen Großteil zum heutigen Verständnis der Enantioselektivität dieser Reaktion bei.^[120,121] Das *Halpern*-Modell basiert auf dem sogenannten *Major/Minor*-Prinzip. Die Koordination des achiralen Substrates an die chirale Rhodiumspezies führt zu diastereotopen Katalysator-Substrat-Komplexen, die aufgrund unterschiedlicher Stabilitätskonstanten ungleich schnell gebildet werden. Die Acylaminofunktionalität spielt daher aufgrund ihrer koordinierenden Donoreigenschaften eine entscheidende Rolle. Die jeweilige oxidative Addition eines H_2 -Moleküls an diese diastereotopen Komplexe, der erste irreversible Schritt innerhalb des Katalysezykluses, verläuft mit unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten. Da die Addition ausgehend vom bevorzugten Katalysator-Substrat-Komplex deutlich langsamer verläuft, wird nach *Halpern* das Überschussenantiomer, das sich aus dem weniger bevorzugten Übergangskomplex ableitet, als Hauptprodukt gebildet (siehe Abb. 3.32).

Browns Mechanismuspostulat zeigt eine geringfügige Abwandlung unter Einbau eines Isomerisierungsschrittes des (*trans*)-Rhodium-Hydridkomplexes zur entsprechend (*cis*)-konfigurierten Spezies vor der Koordination des Olefinsubstrates.^[122] Einen alternativen Reaktionsmechanismus diskutierten *Gridnev et al.* für die asymmetrische Hydrierung aktivierter Doppelbindungen, wobei sich die Reaktionspfade in der Abfolge der Elementarreaktionen

3 Allgemeiner Teil

Abbildung 3.32: Konzept der Enantioselektion nach *Halpern-Brown*.

Abbildung 3.33: Asymmetrische, rhodiumkatalysierte Hydrierung über einen assoziativ/dissoziativ-Pfad (A) nach *Halpern* oder einen Dihydrid-Pfad (B) nach *Gridnev*.

unterscheiden (siehe Abb. 3.33). Im Hinblick auf die Stereoselektion zeigt sich allerdings kein signifikanter Unterschied, da beide Pfade das gleiche Monohydridintermediat beinhalten, dessen Bildung der entscheidenden stereobildenden, reduktiven Eliminierung vorausgeht.^[123]

Da viele Details bis zum heutigen Tag ungeklärt blieben, finden sich auch in der modernen Literatur viele Beiträge zu mechanistischen Aufklärungen asymmetrischer Hydrierungen.^[124–126] Synthetische Untersuchungen wie auch theoretische Berechnungen potentieller Übergangszustände werden daher auch in Zukunft einen großen Forschungsanteil einnehmen.

3.1.2.3 Rhodiumkatalysierte Hydrierung einfacher Olefine

Die rhodiumkatalysierte Olefin-Hydrierung erstreckt sich hauptsächlich auf die Reduktion funktionalisierter Verbindungen, wie etwa Dehydroaminosäuren, Enamide, β -Acrylaminoacrylate, Enolester, Imine, α, β -ungesättigte Carbonsäuren und -ester sowie Carbamate.^[36,127]

Die Hydrierung einfacher, nicht-funktionalisierter Olefine, besonders im Bereich trisubstituierter Vertreter, stellt eine größere Herausforderung dar.^[128] Besonders bezüglich der angestrebten Enantioselektivität büßen viele chirale Katalysatoren an Effizienz ein. Die doppelte Koordination des Substrates an das Metallzentrum (π -Koordination der Doppelbindung sowie die fixierende Koordination *via* *N*- oder *O*-Donoren) spielt eine klar ersichtliche, dominante Rolle in der Frage der Stereoselektivität. Im Falle einfacher Olefine entfällt die genannte zweite Koordinationsmöglichkeit des Substrates und die enantioselektive Reduktion wird signifikant erschwert. Die ersten erfolgreichen Hydrierungen führten *Schrock* und *Osborn* mittels kationischer Rhodiumkatalysatoren an 1-Hexen durch und ermöglichten auch die selektive Hydrierung von Alkinen und Dienen zu den entsprechenden Monoolefinen.^[129–131] *Alper et al.* erweiterte die präparative Anwendung und nutzte das neutrale $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Dimer für die selektive Reduktion α, β -ungesättigter Carbonylverbindungen. Die Umsetzung diverser, unsymmetrischer Ketone verlief unter äußerst milden Bedingungen (RT, 1 atm) und in guten bis sehr guten Ausbeuten (61–99 %). Im Falle des Zimtaldehyds jedoch trat eine konkurrierende Reduktion der Aldehydfunktionalität auf,

3 Allgemeiner Teil

so dass ein Gemisch (Dihydro-Zimtaldehyds, Zimtalkohol, Dihydro-Zimtalkohols) isoliert wurde.^[132]

Das Potential des *Wilkinson*-Katalysators stellte *Snowdon* mit der Hydrierung eines Cyclohexenintermediates im Rahmen seiner γ -*Damascon*-Synthese unter Beweis (siehe Abb. 3.34).^[133]

Abbildung 3.34: Teilschritt der γ -*Damascon*-Synthese nach *Snowdon*.

In der Literatur finden sich neben den genannten homogenen Katalysen auch heterogene Alternativen unter Nutzung elementaren Rhodiums auf Aluminiumoxid, etwa in der Totalsynthese des (+)-*Ionomycins* nach *Hanessian* oder der Synthese diverser *Lunarinalkaloid*-Analoga nach *Egglestone*.^[134,135] Bezüglich asymmetrischer Hydrierungen beschränkt sich die Anzahl untersuchter Substrate auf wenige Beispiele, etwa 1,1-disubstituierte Alkene. Die asymmetrische Transformation gelang heterogen durch Substratinduktion^[133] und auf homogenem Wege mittels Rh(BINAP)- sowie Ru(BINAP)-Systemen an acyclischen und cyclischen Olefinsubstraten, begleitet von moderaten Enantiomerenüberschüssen. Die rhodiumkatalysierte Variante lieferte erfreulicherweise keinerlei konkurrierende Isomerisierungsreaktionen, welche unter Verwendung der Rutheniumkatalysatoren nicht vollständig unterbunden werden konnten. Bezüglich der cyclischen Substrate bleibt die Anwendung jedoch auf *exo*-Olefine beschränkt, die Hydrierung der *endo*-Verbindungen verlief sehr langsam ohne vollständige Umsetzung des Startmaterials.

Deutlich höhere Enantiomerenüberschüsse erzielte *Kim* mit Ferrocen-basierten Ligandensystemen. Vielversprechende Ergebnisse lieferten die chiralen, kationischen Rh(I)-Ferroceniminophosphoran-Komplexe besonders in Hydrierungsreaktionen trisubstituierter Olefine (siehe Abb. 3.35).^[136]

Die Entwicklung einer präparativ-universellen Methode der rhodiumkatalysierten, asymmetrischen Hydrierung tri- oder gar tetrasubstituierter, nicht-funktionalisierter Olefine

Abbildung 3.35: Asymmetrische Hydrierung nicht-funktionalisierter Olefine nach *Kim*.

wurde bislang nicht publiziert.

3.1.3 Übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungsreaktionen

Sigmatrope Verschiebungen bilden ein Teilgebiet pericyclischer Reaktionen und unterliegen im Falle thermischer und photochemischer Durchführung den *Woodward-Hoffmann*-Regeln.^[137] Eine Aufweichung thermisch-verbotener Reaktionen, etwa der 1,3-*H*-Verschiebungen, wird durch einen Wechsel des Reaktionsmechanismus durch einen Übergang weg von der alleinigen thermischen Reaktion hin zu übergangsmetallkatalysierten Prozessen erzielt. Formal stellt eine 1,3-*H*-Verschiebung eine Isomerisierungsreaktion dar.

Eines der ersten Beispiele, die cobaltkatalysierte Isomerisierung des Allylbenzols zu *trans*-Propenylbenzol, induzierte den präparativen Nutzen dieser atomökonomisch-idealen Synthese.^[138] Besonders im Hinblick auf ungesättigte Systeme bietet diese sequenzielle, übergangsmetallkatalysierte Isomerisierungsreaktion eine alternative Synthese zu traditionellen, mehrstufigen Reduktions-Oxidationsprozessen. Der Einsatz eines sauerstoff- oder stickstoffhaltigen Allylsystems,^[139] etwa eines Allylalkohols, ermöglicht einen eleganten Zugang zu entsprechenden Enolen, welche zu der korrespondierenden Carbonylverbindung tautomerisieren (siehe Abb. 3.36).

Innerhalb des breiten Spektrums aktiver Metallspezies (Fe,^[140–142] Ni,^[143] Ir,^[144?] Co,^[138] Pd,^[145,146] Pt,^[147] Os,^[148] Mo,^[149]) nehmen Ruthenium- und Rhodiumkomplexe eine zentrale Rolle in der Umlagerung allylischer Systeme ein. In ersten Experimente mit RhCl₃·Trihydrat konnten Methylallylalkohol^[150] und Glykole^[151] zu den entsprechenden Alde-

Abbildung 3.36: Isomerisierung eines Allylkohols.

hydriert werden.

3.1.3.1 Mechanistische Betrachtungen

Im Falle komplexer Katalysatorsysteme werden abhängig der aktiven Katalysatorspezies (Metallhydrid (Typ I) oder Metall (Typ II)) alternative Reaktionspfade postuliert (siehe Abb. 3.37 am Beispiel eines Allylkohols).^[152]

Abbildung 3.37: Alternative Reaktionspfade der übergangsmetallkatalysierten Isomerisierung an Allylsystemen.

Nach Typ I bilden isolierte oder *in situ* generierte Metallhydridkomplexe die katalytisch-aktive Spezies. Nach einer π -Komplexierung und anschließender Insertionsreaktion bildet sich der verzweigte bzw. lineare σ -Alkylkomplex aus. Die alternativen σ -Alkylkomplexe stehen dabei über den π -Komplex miteinander im chemischen Gleichgewicht. Die Reversibilität der ablaufenden Elementarschritte erlaubt eine β -H-Eliminierung des verzweigten σ -Alkylkomplexes zum entsprechenden η^2 -Enolkomplex. Die abschließende Dekomplexierung (über einen dissoziativen Mechanismus) setzt die katalytische Metallhydrid-Spezies

sowie das Enol frei, wobei letzteres umgehend in das stabilisierte Carbonylanalogon tautomerisiert. Alternativ wäre auch ein Reaktionspfad *via* Migration der Metallspezies hin zum α -Kohlenstoffatom denkbar. Eine finale reduktive Eliminierung des Hydrids der Hydroxylgruppe sowie Dekomplexierung regeneriert die katalytische Metallhydridspezies und liefert das Carbonylprodukt. Der Typ II-Reaktionsmechanismus basiert auf der Bildung eines π -Allyl-Intermediates *via* Migration des Wasserstoffes der Hydroxylgruppe an das Metallzentrum nach vorangehender Komplexierung der Olefindoppelbindung. Eine erneute Addition des Wasserstoffes an das terminale Ende des Allylsystems und anschließende Dekomplexierung schließen den rechten Katalysezyklus. Auch innerhalb dieses mechanistischen Konzeptes ergibt sich eine alternative Möglichkeit zur Ausbildung des Endproduktes ausgehend vom zentralen π -Komplexes. Es folgt eine 1,3-*H*-shift-Kaskade des Carbinolwasserstoffes auf das Metall und anschließend auf das Kohlenstoffatom in vicinaler Position der Carbonylgruppe. Zusammenfassend ergeben sich grundsätzlich die Möglichkeiten eines intermolekularen (Typ I) sowie intramolekularen (Typ II) Wasserstofftransfers im Rahmen übergangsmetallkatalysierter Isomerisierungen des Allylsystems.^[152]

3.1.3.2 Rutheniumkatalysierte Isomerisierungsreaktionen an Allylsystemen

Das Spektrum aktiver, niedervalenter Rutheniumkatalysatoren ist breitgefächert und umfasst monomere $(\text{Ru}(\text{acac})_3)^{[153]}$ $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{tos})_2^{[154]}$ wie auch mehrkernige Systeme, etwa $(\text{Ru}_3\text{O}(\text{OCOCH}_3)_7)^{[155,156]}$, oder auch TPAP.^[157] Rutheniumcarbonyl- und besonders Rutheniumchloridkomplexe zeigten eine hohe Chemoselektivität in der Umsetzung allylischer Substrate in Anwesenheit einer zusätzlichen isolierten Doppelbindungsfunktionalität.^[158] Eine sehr ausführliche Untersuchung der Isomerisierung von Allylalkoholen zu Ketonen mittels $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ präsentierte die Gruppe um *Trost*. Während lineare, sterisch ungehinderte Substrate in guten Ausbeuten erhalten wurden, zeigten sich im Falle der cyclischen Vertreter nur mittelmäßige Umsatzraten bzw. deutlich längere Reaktionszeiten (siehe Abb. 3.38).^[159]

Die verlängerte Reaktionszeit sowie die z. T. deutlich verminderte Umsetzung wurde auf eine gehinderte und damit langsamere Koordination der sterisch anspruchsvollen Substrate zurückgeführt. Die Schaffung einer zusätzlichen Koordinationstelle für die β -*H*-

Abbildung 3.38: Rutheniumkatalysierte Isomerisierungsreaktion nach *Trost*.

Eliminierung stellt zudem einen essentiellen Elementarschritt zur Ausbildung des π -Allyl-Komplexes dar. Die Abdissoziation eines Phosphanliganden stellt jedoch keine Option dar, da die Bindungsstärke der Phosphanliganden an das Rutheniumzentrum deutlich über der analoger Olefinliganden liegt. Alternativ führt eine Verringerung der Cp-Haptizität von η^5 auf η^3 zum gleichen Ziel, welche durch Verwendung des korrespondierenden Indenylliganden erreicht wurde. Die interessanten, flexiblen Haptizitätseigenschaften des Indenylliganden ermöglichen die Schaffung einer freien Koordinationsstelle (siehe Abb. 3.39) und führen zu einer signifikanten Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit.^[159]

Abbildung 3.39: Haptizitätswechsel des Indenylliganden.

Ergänzend zu den bereits erwähnten Allylalkoholen eignen sich auch *N*-Allylamide,^[160,161] Allylsilylether,^[162] Allylacetale^[163] und auch Allylester^[164] als wertvolle Substrate. Selbst Derivate des Propargylalkohols und Alkinonsysteme wurden bereits erfolgreich in die entsprechenden Dien- bzw. Dienonsysteme überführt (siehe Abb. 3.40).^[165–167]

Speziell modifizierte Ligandensysteme (THPA = Trihydrazinophosphaadamantane) erlauben mittlerweile selbst die Transformation mittels ruthenium-, rhodium- und iridiumbasierter Systeme in wässrigen Reaktionsmedien.^[168]

Abbildung 3.40: Rutheniumkatalysierte Isomerisierung von Propargylalkoholderivaten und Alkinonsystemen.

3.1.3.3 Rhodiumkatalysierte Isomerisierungsreaktionen an Allylsystemen

Wendet man sich der rhodiumkatalysierten Isomerisierung von allylischen Systemen zu, so finden sich unter den aktiven Katalysatoren neben neutralen Rhodium- und Rhodiumhydridkomplexen insbesondere kationische Rhodiumspezies. Geringfügig werden dabei Nebenreaktionen, wie etwa konkurrierende Hydrierungs- oder Decarbonylierungsreaktionen, beobachtet, wobei sich letztere besonders durch Bildung stabiler Rhodiumcarbonylkomplexe nachteilig auswirken.

Über die vorgestellten achiralen Reaktionen hinaus eröffneten Rhodiumkomplexe interessante Möglichkeiten einer asymmetrischen Durchführung. *Tani et al.* beschrieben $[\text{Rh}(\text{Bisphosphan})]\text{ClO}_4$ -Komplexe als effiziente Katalysatoren für die Umsetzung funktionalisierter Allylverbindungen, wie etwa Allylamine, Allylalkohole und Allylether. Bei der enantioselektiven Umsetzung mit C_2 -symmetrischen Arylbisphosphanliganden entpuppte sich der BINAP-Komplex als effektivstes Katalysatorsystem, wobei sich die Enantioselektivitäten bezüglich der Substrate deutlich unterschieden. Während (*E*)-Enamine in hervorragenden Enantiomerenüberschüssen (95-99 % *ee*) erhalten werden konnten, wurden in den Experimenten mit Allylalkoholen maximal 53 % *ee* erreicht.^[169] Eine deutliche Steigerung erzielten *Fu et al.* mit der Anwendung eines Phosphaferrocenliganden (siehe Abb. 3.41). Sowohl (*E*)- wie auch (*Z*)-konfigurierte Allylalkohole isomerisierten mit hoher Enantio-

3 Allgemeiner Teil

selektivität (bis zu 92 %*ee*) und konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten (60-98 %) isoliert werden.^[170]

Abbildung 3.41: Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Isomerisierungsreaktion an Allylalkoholen.

Ausführliche mechanistische Studien zu rhodiumkatalysierten Olefinisomerisierungen finden sich bei *Noyori*,^[171] *Bosnich*^[172] und *Fu*.^[170] Die Umsetzung der asymmetrischen, rhodiumkatalysierten Isomerisierung des Geranylamins im industriellen Rahmen der (-)-*Menthol*-Synthese stellte speziell aus der großtechnischen Perspektive einen bedeutenden Meilenstein dar (siehe Abb. 3.42).^[117]

Abbildung 3.42: (-)-*Menthol*-Synthese nach *Takasago* und *Noyori*.

Am Rande sei an dieser Stelle zusätzlich auf *Boons*' Erfolge einer Allyletherisomerisierung zu den entsprechenden Vinylethern hingewiesen (siehe Abb. 3.43).^[173]

Abbildung 3.43: Rhodiumkatalysierte Isomerisierung eines Allylethers zum korrespondierenden Vinylether nach *Boons*.

3.1.4 Übergangsmetallkatalysierte reduktive Aminierungen

3.1.4.1 Direkte, reduktive Aminierungsreaktionen

Seit *Roelens* Entdeckung der metallkatalysierten Hydroformylierungsreaktion und der damit verbundenen Eröffnung einer wertvollen Aldehydquelle, rückte die reduktive Aminierungsreaktion zunehmend in den Fokus der Aminsynthesen. Die reduktive Aminierung beschreibt die Kondensationsreaktion einer Carbonylverbindung mit einem primären oder sekundären Amin und einer abschließenden Hydrierung des ungesättigten Intermediats. Klassisch dienten stöchiometrische Mengen eines Metallhydrids, etwa Natriumborhydrid, als Hydridquelle. Katalytisch kann die Reduktion auch mit Hilfe elementaren Wasserstoffes und heterogenen bzw. homogenen Übergangsmetallkomplexen erfolgen.^[174,175] Methodisch unterscheidet man hierbei zwischen einer zweistufigen Synthese, der indirekten reduktiven Aminierung (IRA) und einer direkten reduktiven Aminierung (DRA), d.h. einer sequenziellen *in situ*-Reduktion des *N*-Intermediates ohne Isolierung der Zwischenstufe (siehe Abb. 3.44).^[176] Die DRA unter Verwendung von Wasserstoff und heterogenen Platin-, Palladium-, Nickel- oder Rutheniumkatalysatoren hat eine lange Tradition und wurde an vielen Beispielen, u. a. auch im industriellen Maßstab, präsentiert.^[177] Im Falle homogener Katalysatorsysteme, die bislang weitaus weniger erforscht wurden, bieten sich viele Vorteile, etwa die bessere Reproduzierbarkeit der katalytischen Spezies. Die ersten Beispiele einer homogenen DRA führten *Bakos et al.* mittels etablierter Hydroformylierungskatalysatoren, etwa Cobalt- und Rhodiumcarbonylen, unter drastischen Reaktionsbedingungen durch.^[178] Iridium(I)-Bisphosphansysteme hingegen erlauben die Umsetzung diverser Ketone mit substituierten Anilinen bereits unter relativ milden Bedingungen.^[179,180] Das Potential kationischer Rhodiumkomplexe untersuchten *Börner et al.* am Beispiel alipha-

Abbildung 3.44: IRA vs. DRA

3 Allgemeiner Teil

tischer und aromatischer Aldehyde bzw. Ketone sowie α -Ketocarbonsäuren (siehe Abb. 3.45).^[181]

Abbildung 3.45: DRA nach *Börner*.

Dieser Konzeptvalidierung folgte ein breites Screening diverser Substrate sowie achiraler und chiraler Katalysatoren. Die Synthese primärer Amine unter Einsatz von Ammoniak gelang erstmals *Beller et al.*^[182] Auch Hydrazinderivate können problemlos als Aminkomponenten herangezogen werden.^[183,184] Bezüglich des Katalysatortypus’ zeigten kationische Komplexe allgemein eine deutlich höhere Effizienz und Selektivität als der *Wilkinson*-Komplex oder entsprechende neutraler Analoga (z. B. $[\text{Rh}(\text{dppb})\text{Cl}]_2$ vs. $[\text{Rh}(\text{dppb})(\text{COD})]_2\text{BF}_4$). Reduktionslabile funktionelle Gruppen wie etwa Nitro- oder Cyano-funktionalitäten waren jedoch nicht mit den Reaktionsbedingungen kompatibel. Mechanistische Untersuchungen zur Klärung der auftretenden Intermediate, welche die eigentlichen Substrate des Hydrierungsschrittes darstellten, belegten ein breites Spektrum potentieller Zwischenstufen. In Abhängigkeit der eingesetzten Carbonylkomponente und des Amins werden Imine, Enamine oder auch gesättigte *N*-Verbindungen wie Hemiaminale, *N,O*-Acetale und Aminale diskutiert.^[185] Das Auftreten diverser Intermediate erschwert daher die konzeptionelle Entwicklung enantioselektiver DRA-Reaktionen. Mit dem Einsatz eines chiralen C_2 -symmetrischen Liganden nach *Berens*^[186] konnte eine Enantiomerenanreicherung des *N*-Benzylphenylalanins erreicht werden. Größere Erfolge konnten bislang besonders mit Diphenylphosphanoliganden verzeichnet werden, welche fünfgliedrige Chelatkomplexe ausbilden, etwa dem (*R,R*)-Norphos- oder (*R,R*)-Deguphos-Liganden (siehe Abb. 3.46).^[176]

Über die bereits genannten oxidationslabilen Rhodium-Bisphosphankomplexe hinaus konnten auch stabilere Rh(I)- und Ir(I)-Komplexe mit *N*-heterocyclischen Carbenliganden in intramolekularen Reaktionen genutzt werden.^[187] Eine interessante Anwendung der re-

Abbildung 3.46: Enantioselektive DRA nach *Börner*.

duktiven Aminierung im Bereich der biologischen Chemie fanden 2006 *Maarseveen et al.*^[188] Die selektive, kovalente Markierung einer komplexen Proteinstruktur gelang durch reduktive Alkylierung eines Lysinrestes. Die Hydrierung erfolgte mit einem in Wasser stabilen Iridiumkomplex, welcher mittels Formiat in die entsprechende Ir-Hydridspezies überführt werden konnte (siehe Abb. 3.47).

Abbildung 3.47: Reduktive Alkylierung eines Lysinrestes *via* reduktive Aminierung.

3 Allgemeiner Teil

3.1.4.2 Hydroaminomethylierungsreaktionen

Der sequenzielle Ablauf einer einleitenden Hydroformylierungsreaktion an einem Alken, gefolgt von einer reduktiven Aminierung zum entsprechenden sekundären bzw. tertiären Amin wird als „Hydroaminomethylierung“ bezeichnet.^[189]

Die ersten Erfolge dieser sequenziellen Ein-Topf-Katalyse feierte *Reppe* bereits Mitte der 1940er Jahre.^[190,191] Zwar setzte er nahezu stöchiometrische Mengen an Eisenpentacarbonyl in Kombination mit diversen Metallen (Mo, Mn, Zn, Ni, Cu)^[192] unter sehr drastischen Reaktionsbedingungen (bis zu 390 °C und 950 bar) ein, doch seine Grundidee etablierte sich bald als bahnbrechendes Konzept. Der Einsatz von Cobaltkomplexen in Kombination mit Phosphanen erlaubte deutlich mildere Druckbedingungen (77-130 bar).^[193]

Die vollständige Substitution der Eisen- und Cobaltkomplexe durch andere Übergangsmetallverbindungen (Rhodium, Ruthenium) lieferte höhere Effizienzen im Sinne geringerer Mengen an Nebenprodukten, wie etwa den entsprechenden Alkoholen.^[194]

Das Reaktionsspektrum umfasst mittlerweile diverse Mono- und Bisalkylierungsreaktionen terminaler sowie interner Alkene, wobei auch Diolefine und Polyolefine eingesetzt werden können. Neben intermolekularen Hydroaminomethylierungen haben sich auch intramolekulare Varianten für den selektiven Aufbau interessanter Heterocyclen etabliert.^[189] Ergänzend gelingt die sequenzielle Umsetzung auch mit Alkinen und liefert präparativ wertvolle Allylamine. Erweitert man dieses Konzept auf Propargylamine, so gewährt dies einen eleganten Zugang zu 2,4-substituierten Pyrrolen (siehe Abb. 3.48).^[195]

Abbildung 3.48: Synthese 2,4-substituierter Pyrrole *via* intramolekulare Hydroaminomethylierung.

Eine elegante Synthese 2-substituierter Pyrrolidine bzw. des Alkaloids 225C nach *Helmchen* umfasst eine enantioselektive Hydroformylierungs-reduktive Aminierungs-Kondensations-

sequenz im Sinne eines Dominoprozesses (siehe Abb. 3.49).^[196]

Abbildung 3.49: Synthese des 225C-Alkaloids nach *Helmchen*.

3.1.5 Rhodiumkatalysierte Additionsreaktionen

Konjugierte Additionsreaktionen organometallischer Reagenzien an α,β -ungesättigte organische Verbindungen, etwa *Michael*-Systeme, werden seit langer Zeit als fundamentale Transformationen zum Aufbau komplexer Strukturen verwendet. Als Organometallkomponenten eignen sich besonders Organolithium- und Grignardverbindungen sowie Cuprate,^[197] jedoch zeigen sich im Rahmen der direkten Additionsreaktionen oftmals Defizite bezüglich der Chemoselektivität und der Toleranz labiler, funktioneller Gruppen. Beginnend mit *Karashs* Arbeiten zu kupfervermittelten Additionsreaktionen von Organomagnesiumverbindungen^[198] keimte die Entwicklung übergangsmetallkatalysierter, konjugierter Additionen auf. Kupferverbindungen etablierten sich bald als gängige Katalysatoren und brachten einen signifikanten Fortschritt auf der Suche nach enantioselektiven Methoden.^[112,199–202] Rhodiumkatalysierte Additionsreaktionen hingegen bieten eine attraktive Alternative, da sie unter sehr milden Reaktionsbedingungen und besonders auch in wässrigen Medien durchgeführt werden können. Desweiteren erwiesen sich Rhodiumkatalysatoren als hochgradig kompatibel mit einer breiten Vielfalt diverser Nucleophile (Bor- (siehe 3.1.5.1), Zinn-,^[203] Silicium-,^[204] Titan-^[205], Bismuthorganylen^[206] und Diarylindiumhydroxiden^[207]). Bezüglich der *Michaelsysteme* eignen sich aktivierte Doppelbindungssysteme, etwa α,β -ungesättigte Ketone, Aldehyde, Carbonsäureester, Carbonsäureamide, Sulfoxide und Nitrile, oder auch nicht-aktivierte Systeme, d.h. Alkene und Alkine.^[208]

3.1.5.1 1,4-Additionsreaktionen an aktivierte Doppelbindungen

Die ersten Erfolge einer rhodiumkatalysierten 1,4-Addition an Enonen berichteten *Miyaura et al.* 1997 mit Aryl- bzw. Alkenylboronsäuren. Die Kernpunkte bildeten die Verwendung des $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2]$ -Vorläufers sowie eine Reihe unterschiedlicher Phosphanliganden in wässrigen Reaktionsmedien, wobei der Bisphosphanligand dppb mit einem relativ großen Bisswinkel die besten Ergebnisse lieferte (siehe Abb. 3.50). Die Zugabe an Wasser, d.h. die Durchführung in wässrigen (Zweiphasen)Systemen ($\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cyclohexan}/\text{H}_2\text{O}$ oder $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$) stellte sich als essentiell für die Konversion der linearen und cyclischen Modellsysteme heraus.^[209]

Abbildung 3.50: Erste rhodiumkatalysierte 1,4-Addition nach *Miyaura*.

Bereits ein Jahr später publizierten *Hayashi et al.* die erste enantioselektive Variante an linearen und cyclischen Systemen. Die Konfiguration des Stereozentrums wird hierbei durch die chirale Koordinationssphäre des Rhodium-BINAP-Komplexes induziert. Modifizierte Reaktionsbedingungen, wie die Verwendung eines Dioxan/ H_2O -Gemisch und höhere Reaktionstemperaturen, führten zu höheren Ausbeuten und sehr hohen Enantiomerenüberschüssen. Als alternative Vorläuferstufe wurde der $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)]$ -Komplex gewählt, da die *in situ*-Erzeugung der aktiven Rh(I)-BINAP-Katalysatorspezies, d.h. die entscheidende Ligandenaustauschreaktion, ausgehend vom Dienkomplex deutlich schneller verläuft. Eine konkurrierende Nebenreaktion, die Hydrolyse der Arylboronsäure zum entsprechend unsubstituierten Aromaten, konnte durch Zugabe eines Überschusses an Arylboronsäure (bis zu 10 Äquivalenten) unterbunden werden (siehe Abb. 3.51).^[210]

Die C-C-Kupplung substituierter Enone gestaltet sich als bedeutend schwieriger, konnte jedoch mit Hilfe chiraler Phosphoramiditliganden durchgeführt werden.^[211] *Hayashi*, neben *Miyaura* der Hauptakteur auf dem Gebiet der rhodiumkatalysierten 1,4-Addition,

Abbildung 3.51: Enantioselektive, rhodiumkatalysierte 1,4-Addition nach *Hayashi*.

charakterisierte im Rahmen mechanistischer Untersuchungen aufschlussreiche Intermediate. Sein postulierter Mechanismus basiert auf einem zentralen Transmetallierungsschritt des Arylrestes der Boronsäure auf die Rhodiumspezies, einer Insertion des Enons in die Aryl-Rhodium-Bindung unter Ausbildung eines Enolats sowie einer abschließenden Hydrolyse unter Freisetzung des 1,4-Additionsproduktes (siehe Abb. 3.52). Die auftretenden Intermediate, die Arylrhodiumspezies, der Oxa- π -allyl-Rhodiumkomplex sowie die Hydroxorhodiumspezies, konnten eindeutig *via* NMR-Spektroskopie charakterisiert werden. Die Untersuchungen lieferten zudem Indizien für eine deutlich erhöhte Aktivität des $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{BINAP})]_2$ -Komplexes gegenüber der $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{BINAP})]$ -Spezies.^[212] Basierend auf dieser Erkenntnis untersuchten *Miyaura et al.* gezielt den Einfluss verschiedener Dienliganden. Im direkten Vergleich lag die Aktivität des $[\text{Rh}(\text{OH})(\text{COD})]_2$ -Komplexes deutlich über der Aktivität der analogen Norbornadien- oder Cyclooctenkatalysatoren. Die aktive Katalysatorspezies wurde dabei ausgehend von $[\text{RhCl}(\text{Dien})]_2$ -Komplexen unter Basenzugabe generiert. Die Zugabe anorganischer Basen (NaHCO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 oder KOH) zeigte

Abbildung 3.52: Postulierter Mechanismus der rhodiumkatalysierten 1,4-Addition nach *Hayashi* am Beispiel des 2-Cyclohexenons.

einen signifikant beschleunigenden Effekt im Vergleich zu der Reaktion in neutralem Reaktionsmedium. In Analogie zu palladiumkatalysierten Reaktionen mit Organoboronsäuren und in Übereinstimmung mit *Hayashi*s mechanistischem Konzept wird der beschleunigende Effekt auf die baseninduzierte Bildung der aktivierten [Rh-OH]-Spezies und einen damit begünstigten Transmetallierungsschritt zurückgeführt. Im Falle der asymmetrischen Variante mit dem [Rh(*R*)-BINAP(NBD)]BF₄-Katalysator beeinträchtigte die Zugabe an KOH beträchtlich die Enantioselektivität der Reaktion. Lediglich unter Verwendung von Triethylamin konnten *ee*-Werte (bis zu 99 %) erzielt werden, die mit denen des Rh-BINAP-Systems unter neutralen Bedingungen vergleichbar waren.^[213] Die Abkehr von etablierten P-Liganden und die Fokussierung auf aktivere C₂-symmetrische Dienliganden führte zu einer Flut neuartiger, hocheffizienter Katalystorsysteme. Chirale Mono- und Bicyclodienliganden erwiesen sich in sehr vielen Anwendungen, u.a. für die asymmetrische Synthese von 3,3-Diarylpropanalen^[214] (siehe Abb. 3.53), als sehr nützlich.^[215–222]

Abbildung 3.53: Enantioselektive 1,4-Addition mit einem Rh-Dien-System nach *Carreira*.

Da Dienliganden, verglichen mit P-Liganden, eine relativ schwache Koordination zum Rhodiumzentrum eingehen, strebten *Hayashi et al.* eine Optimierung der Koordinationssphäre an und präsentierten die Entwicklung eines Hybridliganden auf Basis eines starren Bicyclo[2.2.1]-hepten-Rückgrats.^[223] Der Phosphorrest bildet eine starke koordinative Bindung zum Metallzentrum aus, während der chirale Olefinteil eine ausgeprägte chirale Umgebung induziert (siehe Abb. 3.54).

Abbildung 3.54: Chiraler Hybridligand nach *Hayashi*.

Eine äußerst einfache Ligandensynthese präsentierten *Dorta et al.*. Die vorgestellten Bis-sulfoxidliganden lieferten erstaunlich hohe Ausbeuten sowie ausgezeichnete Enantiomenüberschüsse.^[224]

Als Standardsysteme haben sich mittlerweile neutrale Rhodium-Dien-Komplexe in Kombination mit Boronsäuren bzw. den entsprechenden monomeren oder dimeren Borpinakolestern^[225] und gegebenenfalls chiralen P-Liganden in alkalischen, wässrigen Lösemitteln etabliert. Davon abweichend konnten Trifluoroborate,^[226] und cyclische Triolborate^[227] ebenfalls erfolgreich als nucleophile Komponenten eingesetzt werden. Auch Beispiele zu Reaktionen in Wasser, d. h. unter vollständigem Verzicht auf organische Lösemittel, sind

3 Allgemeiner Teil

zu finden.^[228,229] Einen Erfolg in größeren Dimensionen verbuchte die Gruppe um *Parker* (*AstraZeneca*), deren Wirkstoffsynthese im Kilogramm-Maßstab durchgeführt werden konnte (siehe Abb. 3.55).^[230]

Abbildung 3.55: Rhodiumkatalysierte, konjugierte Addition im Kilogramm-Maßstab.

Ein neues Forschungsgebiet hat sich bezüglich der konjugierten Addition von Zinkorganylen eröffnet.^[231–235] Auf der Suche nach einer geeigneten Syntheseroute zur Gewinnung Piperidon-basierter *Tachykinin*-Antagonisten, entdeckten *Hayashi et al.* den großen Nutzen der Arylzinkchloride für die konjugierte Addition. Versuche mit Organoborverbindungen ergaben hohe Enantiomerenüberschüsse (96 % *ee*) begleitet von moderater Reaktivität (33 % Ausbeute). Der Wechsel des Nucleophils hin zu Zinkorganylen lieferte schnelle Umsetzungen unter sehr milden Bedingungen und eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen (siehe Abb. 3.56).^[236]

Abbildung 3.56: Synthese eines *Tachykinin*-Antagonisten nach *Hayashi*.

Eine ideale Anwendung finden rhodiumkatalysierte 1,4-Additionen etwa in der asymmetrischen Synthese diverser α -Aminosäureester^[237]. Die Synthese des (*R*)-*Tolterodins* stellt ein weiteres interessantes Anwendungsbeispiel dar (siehe Abb. 3.57).^[238,239]

Auch im Rahmen sequenzieller Transformationen finden sich interessante Beispiele, etwa die 1,4-Additions-/ β -Hydroxyeliminierungssequenz von *Baylis-Hillman*-Addukten (siehe Abb. 3.58).^[240]

Abbildung 3.57: Asymmetrische Synthesen des (*R*)-*Tolterodins* nach *Hayashi*.

Abbildung 3.58: Rhodiumkatalysierte 1,4-Additionen an *Baylis-Hillman*-Addukten.

Abschließend unterstreicht die Vielzahl publizierter Übersichtsartikel zu rhodiumkatalysierten, konjugierten Additionen die Attraktivität dieser Reaktion.^[208,215,241,242]

3.1.5.2 Additionsreaktionen an Alkene und Alkine

Die stereoselektive C-C-Bindungsknüpfung an das sp^2 -Zentrum nicht-aktivierter Mehrfachbindungssysteme, d. h. einfacher Alkene und Alkine, stellt noch immer eine große präparative Herausforderung dar. Auf palladiumkatalysiertem Wege bietet sich die (*Mizoroki*)-*Heck*-Reaktion^[243,244] als wertvolle Methode an. Neue Synthesepfade auf diesem Gebiet eröffneten in den letzten Jahren Rhodiumkatalysen aufgrund der Möglichkeit einer Protonierung der Rhodium-Kohlenstoffbindung. Eingeleitet durch *Lautens*' rhodiumkatalysierte Additionsreaktionen von Arylboronsäuren an Styrene^[245] entwickelten sich schnell

3 Allgemeiner Teil

vielerlei, z. T. enantioselektive, Protokolle zur Anbindung aromatischer und aliphatischer Substrate.^[246,247] *Miura* nutzte dieses Prinzip auf sehr interessante Weise und führte eine Mehrfachalkylierung aromatischer Ringe durch (siehe Abb. 3.59).^[248]

Abbildung 3.59: Mehrfachalkylierung aromatischer Systeme *via* rhodiumkatalysierte Olefinaddition.

3.1 Kenntnisstand und Literaturübersicht

Additionen an interne Alkine, welche einen elektronenziehenden Substituenten wie eine Ester- oder Phosphonatfunktionalität besitzen, konnten mit hoher Regioselektivität durchgeführt werden.^[249] Anhand von Untersuchungen an heteroaromatischen Systemen zeigten *Lautens* et al. einen starken dirigierenden Effekt der Pyridylgruppe (siehe Abb. 3.60).^[250]

Abbildung 3.60: Der dirigierende Effekt der Pyridylgruppe in rhodiumkatalysierten, Alkin-Hydroarylierungen.

Auch in der Polymersynthese hielt die katalytische Hydroarylierung Einzug, etwa für die Polymerisation des Phenylacetylen mittels Alkenylrhodiumkomplexe.^[251]

Abbildung 3.61: Polymerisation des Phenylacetylen mittels Alkenylrhodiumkomplexe.

3.2 Ergebnisse und Diskussion

3.2.1 Synthese der alkyl- und (hetero)arylsubstituierten Alkinallylalkohole

Basierend auf dem aktuellen Kenntnisstand (siehe 3.1) richtete sich der Fokus der vorliegenden Arbeit zunächst auf die Optimierung und Ausweitung der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion. Im Mittelpunkt standen dabei diverse alkyl- sowie (hetero)arylsubstituierte *cis*-Alkinallylalkoholsubstrate **1** (siehe Abb. 3.62) und die anschließende Generierung unterschiedlicher Grundgerüste wie etwa Tetrahydrofurane, Lactone, Pyrrolidine und Cyclopentane **2** (siehe Kap. 3.2.2).

Abbildung 3.62: Übersicht der Alkinallylalkoholtypen.

Die Synthese der etherverbrückten Substrate **1a-c** erfolgte *via* Route I über eine *Williamson*'sche Ethersynthese (siehe Abb. 3.63). Die Derivate des Propargylbromids wurden über klassische Alkylierungsreaktionen synthetisiert und anschließend mit kommerziell erhältlichem (*Z*)-2-Buten-1,4-diol umgesetzt. Bezüglich der (hetero)arylsubstituierten Alkinallylalkohole **1d-o** wurde Syntheseroute II verfolgt und (*Z*)-4-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol als Ausgangsverbindung über eine *Williamson*'sche Ethersynthese dargestellt. Ausgehend hiervon bietet es sich an, die terminale Alkinfunktionalität für die Einführung mannigfaltiger (Hetero)arylsubstituenten zu nutzen. Die Funktionalisierung erfolgte mittels *Sonogashira-Hagihara*-Kupplungen unter Standardbedingungen (siehe Abb. 3.63).^[252]

Die Verknüpfung zu den esterverbrückten (Hetero)arylanaloga **1p-u** ließ sich erfolgreich *via* *Steglich*-Veresterungen durchführen. Die erforderlichen (Hetero)arylpropiolsäuren waren aus den entsprechenden terminalen Alkinen über eine Deprotonierung mit *n*-Butyllithium und Versetzen mit CO₂ zugänglich (siehe Abb. 3.64).

Die Vertreter des Amid- sowie Malonestertypus wurden für die folgenden Versuche dem

Abbildung 3.63: Syntheseroute I und II: Alkyl- sowie (Hetero)arylsubstituierte Alkinallylalkohole des Ethertypus.

Chemikalienbestand der Arbeitsgruppe *T. J. J. Müller* entnommen.^[88]

Abbildung 3.64: Synthese der (Hetero)arylinallylalkohole des Estertypus *via* Funktionalisierung terminaler Alkine und *Steglich*-Veresterung.

Charakterisierung der Alkinallylalkohole **1**

Abbildung 3.65: Lokantensatz der Alkinallylalkohole **1**.

Die synthetisierten Verbindungen wurden durch ^1H -, ^{13}C - und 135-DEPT-NMR- sowie IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie charakterisiert. Außerdem wurden die Verbindungen mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie oder Verbrennungsanalyse untersucht, um die molekulare Zusammensetzung der Verbindungen zu belegen. Im Rahmen der ^1H -NMR-Spektren zeigen sich zwei charakteristische Signalsätze der olefinischen Protonen **H²** und **H³** (Multipletts, δ 5.56-5.90) sowie der Hydroxylgruppe des Allylalkohols (δ 1.78-2.38). Je nach Substitutionsmuster der Alkinfunktionalität (= **R**) konnten signifikante Signale der Alkylgruppen bzw. der aromatischen Protonen identifiziert werden. Die ^{13}C -Spektren zeigen die zwei Signale der quartären Alkin-Kohlenstoffatome (δ 74.9-89.6) sowie der olefinischen Brücke (δ 127.6-133.1) in einem charakteristischen Bereich. In allen aufgenommenen EI-Massenspektren zeigen sich deutliche Intensitäten der entsprechenden Molekülionenpeaks. Oftmals ist eine Fragmentierung bzw. der Verlust eines Wassermoleküls zu beobachten, welche auf eine Eliminierung aus dem Allylalkoholrest zurückzuführen ist.

3.2.2 Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen

Die Studien der Cycloisomerisierungsreaktionen orientierten sich an den publizierten Experimenten mit achiralen bzw. chiralen Rhodium(I)-Bisphosphan-Systemen nach *Zhang* und *Hashmi*.^[71,73,75,77] Als erstes Ziel wurde eine Optimierung der Reaktionsbedingungen, besonders im Hinblick auf die beschriebene, hohe Katalysatorbeladung, angestrebt. Nachdem mit *trans*-konfigurierten Alkinallylalkoholen keine Umsetzung zu beobachten war, wurde als Modellsubstrat der *cis*-konfigurierte, phenylsubstituierte Alkinallylalkohol **1c** gewählt. Die variablen Parameter bezogen sich auf die Wahl der Katalysatorvorstufe, den Liganden und das Lösemittel (siehe Tab. 3.1) sowie die Katalysatorbeladung, wobei letztere an unterschiedlichen Substraten (**1c**, **1e**, **1j** und **1o**) untersucht wurde (siehe Tab. 3.2).

Tabelle 3.1: Optimierungsversuche der Cycloisomerisierung unter Verwendung des Substrates **1c**.

Nr.	Präkatalysator	Ligand	Lösemittel	T,t	Ausbeute
1	[RhCl(COD)] ₂	dppb	DCE	RT, 60 min	43 % , 2c
2	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	DCE	RT, 5 min	78 % , 2c
3	[Rh(COD) ₂]BF ₄	(<i>rac</i>)-BINAP	DCE	RT, 2 d	57 % , 2c
4	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	Aceton	RT, 150 min	Produktgemisch
5	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	Benzol	RT, 60 min	Produktgemisch
6	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	THF	RT, 60 min	Produktgemisch
7	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	Dioxan	RT, 60 min	Produktgemisch
8	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	DCE	RT, 1d	quant., 1c
9	[RhCl(COD)] ₂	(<i>rac</i>)-BINAP	DCE	85 °C, 1d	quant., 1c

Die [RhCl(COD)]₂-Vorstufe wurde in Kombination mit kommerziell verfügbaren dppb- sowie (*rac*)-BINAP-Liganden getestet (Tab. 3.1, Eintrag 1 und 2). Neben einer deutlich besseren Umsetzung bietet der BINAP-Ligand gegenüber der achiralen dppb-Variante die Möglichkeit einer asymmetrischen Reaktion. Im direkten Vergleich der beiden Vorläufer [RhCl(COD)]₂ und [Rh(COD)₂]BF₄ erzielte Ersterer unter *in situ* Generierung der akti-

3 Allgemeiner Teil

ven, kationischen Spezies mit AgX ein besseres Ergebnis (Tab. 3.1, Eintrag 2). Die silberfreie Reaktion mit $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ verlief nur sehr langsam und wurde von einer geringeren, isolierten Ausbeute begleitet (Tab. 3.1, Eintrag 3). Eine entsprechende Beobachtung wurde bereits durch *Hashmi et al.* berichtet.^[73] Ein Screening diverser Lösemittel ergab eine rasche, quantitative Umsetzung in Dichlorethan und deutlich geringere Umsätze und z. T. beträchtliche Nebenproduktbildungen bei Verwendung von THF, Dioxan, Benzol oder Aceton (Tab. 3.1, Einträge 4-7). Die Generierung der kationischen Katalysatorspezies erwies sich als essentiell, da sowohl bei längerer Reaktionsdauer und als auch erhöhter Reaktionstemperatur keine Umsetzung der Alkinallylalkohole ohne Zugabe des Silbersalzes erfolgte (Tab. 3.1, Einträge 8 und 9). Auch die Variation des Silbersalzes, d. h. der Übergang von sehr hygroskopischem Silberhexafluoroantimonat^[70,77] zu dem leichter handhabbaren Silbertetrafluoroborat zeigte *via* DC eine quantitative Konversion des Substrates. Die Versuche einer Reduktion der für katalytische Prozesse sehr hohen Katalysatorbeladung (5 mol% Rhodiumdimer, d.h. 10 mol% Beladung bezüglich des Rhodiums) erschien zudem als sehr sinnvoll. Im Gegensatz zu Literaturangaben^[73] konnte die Katalysatorbeladung auf bis zu 1.0 % $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ ohne Verlängerung der Reaktionszeit oder Erhöhung der Reaktionstemperatur reduziert werden (siehe Tab. 3.2). Die Umsetzung der Modellverbindung **1c** mit 5 mol% $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, 10 mol% (*rac*)-BINAP und 10 mol% AgBF_4 lieferte das Cyclisierungsprodukt **2c** in guter Ausbeute (Tab. 3.2, Eintrag 1). Die halbe Katalysatorbeladung zeigte keinerlei Beeinträchtigung der Menge isolierten Produktes (Tab. 3.2, Eintrag 2). Die weitere Reduktion auf 2 mol% Katalysatormenge bezüglich des Rhodiums lieferte ein verbessertes Ergebnis (Tab. 3.2, Eintrag 3). Im Falle des *para*-anisylsubstituierten **1e** lieferten die identischen Reaktionsparameter eine schrittweise Erniedrigung der isolierten Ausbeute an Cyclisierungsprodukt **2e** (Tab. 3.2, Einträge 4-6). Jedoch zeigte die Reaktionskontrolle *via* DC in allen drei Fällen eine vollständige Konversion nach raschen Reaktionszeiten (5 min) an. Die Umsetzung des Substrates **1j** ergab für den Einsatz an 2.5 mol% und 1.0 mol% Rhodiumdimer identische Mengen an isoliertem Produkten **2j** (Tab. 3.2, Eintrag 7 und 8). Lediglich im Falle des (Hetero)arylinallylalkohols **1o** zeigte die stufenweise Limitierung der Katalysatormenge einen merklichen Einschnitt bezüglich der isolierten Ausbeuten (Tab. 3.2, Einträge 9-11).

Tabelle 3.2: Überblick der Optimierung der Katalysatorbeladung

Nr.	Inallylalkohol 1	a) [RhCl(COD)] ₂	b) (<i>rac</i>)-BINAP	c) AgBF ₄	Ausbeute
1	1 c	a) 5.0 %	b) 10.0 %	c) 10.0 %	78 % , 2 c
2	1 c	a) 2.5 %	b) 5.0 %	c) 5.0 %	78 % , 2 c
3	1 c	a) 1.0 %	b) 2.0 %	c) 2.0 %	94 % , 2 c
4	1 e	a) 5.0 %	b) 10.0 %	c) 10.0 %	88 % , 2 e
5	1 e	a) 2.5 %	b) 5.0 %	c) 5.0 %	81 % , 2 e
6	1 e	a) 1.0 %	b) 2.0 %	c) 2.0 %	75 % , 2 e
7	1 j	a) 2.5 %	b) 5.0 %	c) 5.0 %	78 % , 2 j
8	1 j	a) 1.0 %	b) 2.0 %	c) 2.0 %	79 % , 2 j
9	1 o	a) 5.0 %	b) 10.0 %	c) 10.0 %	85 % , 2 o
10	1 o	a) 2.5 %	b) 5.0 %	c) 5.0 %	77 % , 2 o
11	1 o	a) 1.0 %	b) 2.0 %	c) 2.0 %	54 % , 2 o

Die Reduktion der Katalysatorbeladung verlief dabei in Begleitung der Erhöhung der molaren Konzentration ($c = 0.2 \text{ M}$, Lit.: $c = 0.1 \text{ M}$). Für die Durchführung der folgenden Cycloisomerisierungen wurde daher eine Katalysatorbeladung von 2.5 mol% Rhodiumdimer in Kombination mit 5.0 mol% BINAP-Ligand gewählt. Zwar konnte gezeigt werden, dass auch deutlich geringere Mengen die Umsetzung unterschiedlich substituierter Arylalkinallylalkohole **1** ermöglichen, doch zeigten sich im Falle des Heteroarylsubstrates **2o** Einschränkungen.

Für eine breitgefächerte Anwendung dieser Reaktion als Initialschritt in Reaktionssequenzen war es daher das Ziel, das Potential des Katalysators voll auszuschöpfen. Die Cyclisierungsreaktionen richteten sich daher nach einer allgemeinen Standardvorschrift, die im folgenden Abschnitt detailliert beschrieben wird. Die [RhCl(COD)]₂-Katalysatorvorstufe sowie der Bisphosphanligand wurden in einer Glovebox unter Argonatmosphäre in ein Schlenkrohr eingewogen. Die Feststoffe wurden in Dichlorethan (DCE) gelöst, wobei sich der Rhodium(I)/Bisphosphan-Komplex *in situ* bildete. Optisch konnte dieser Ligandenaustausch sehr gut an einer deutlichen Farbänderung der Reaktionslösung von orange zu

3 Allgemeiner Teil

intensiv weinrot verfolgt werden. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die Cycloisomerisierungsreaktion wurde durch die Zugabe an Silbertetrafluoroborat (gelöst in DCE) initiiert. Unter Anwendung des BINAP-Liganden konnte ein facettenreiches Spektrum an Cyclisierungsprodukten **2** in guten bis exzellenten Ausbeuten dargestellt werden (siehe Abb. 3.66 sowie Abb. 3.67).

Abbildung 3.66: Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion der Inallylalkohole **1**.

Neben alkylsubstituierten Alkinallylalkoholen konnten auch arylsubstituierte Substrate in die entsprechenden Enale überführt werden. Das Substitutionsmuster der aromatischen Substituenten spielt dabei keine limitierende Rolle und reichte von Elektronenakzeptorgruppen (4-Nitrophenyl, 4-Methylbenzoat, 4-Halogenphenyl) bis hin zu Elektronendonorsubstituenten (4- und 2-Anisyl, 4-Pyrogallyl). Auch sterisch anspruchsvolle Funktionalitäten, wie etwa der 2-Naphthylrest, zeigten keine inhibierende oder verlangsamende Wirkung. Erstmals konnte auch heteroaryltragender Enale (**2n** und **2o**) in exzellenten Ausbeuten synthetisiert werden. Einschränkungen erfährt die Reaktion lediglich im Falle der 4-Benzonitril- (**1x**) und Thiazolylalkinallylalkohole (**1y**) und. Die Cyclisierungsversuche verliefen erfolglos und werden auf eine inhibierende Koordination der Cyano- bzw. Thiazolfunktionalität an das aktive, kationische Rhodiumzentrum zurückgeführt. Wie bereits erwähnt, sind sowohl palladium- wie auch iridiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen an Alkinallylalkoholen nur auf stark eingeschränkte Substratspektren anwendbar und verhalten sich komplementär. Während die Umsetzung alkylsubstituierter Substrate, im Besonderen des trimethylsilylsubstituierten Vertreters, glatt unter Palladiumkatalyse verlaufen und elektronenreiche Arylsubstituenten nur mäßig umgesetzt werden,^[88] eignen

Abbildung 3.67: Übersicht der synthetisierten Cyclen **2**.

3 Allgemeiner Teil

sich Iridiumkatalysatoren für die Transformation entsprechender Arylsubstrate. Die elektronische Natur des Arylsubstituenten hat dabei keinen nennenswerten Einfluss auf die Konversion. Alkyl- wie sperrige Trimethylsilylsubstituenten am Alkin werden unter Iridiumkatalyse nicht toleriert und offenbaren eine beträchtliche sterische Sensitivität. Im Gegensatz hierzu belegen die synthetisierten Beispiele mittels der rhodiumkatalysierten Version eine universelle Anwendungsmöglichkeit. Zahlreiche alkyl- wie auch arylsubstituierte ether- bzw. esterverbrückte Substrate eigneten sich hervorragend für die Cyclisierung.

Besonders bemerkenswert sind hierbei die extrem kurzen Reaktionszeiten (Reaktionsdauer etwa 5 min) der Cyclisierungen zu Tetrahydrofuranen **2a-o**. Der zeitliche Verlauf der Reaktionsumsetzung wurde exemplarisch *via* GC untersucht (siehe Abb. 3.68). Die Ringschlussreaktion zur Synthese der Lactone **2p-u** verlief etwas langsamer (30 min - 24 h), doch auch diese Vertreter konnten nahezu quantitativ isoliert werden.

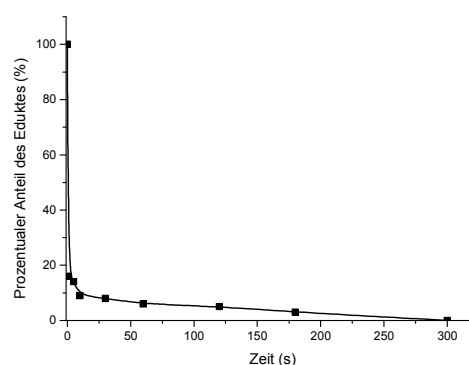


Abbildung 3.68: Zeit-Umsatzkurve.

Verlängerte Reaktionszeiten (bis zu 7 d) resultierten in keinerlei Dominoreaktionen und auch erhöhte Reaktionstemperaturen (bis zu 80 °C) führten zu keinen sequenziellen Transformationen.

Charakterisierung der Cycloisomerisierungsprodukte 2

Abbildung 3.69: Lokantensatz der Cycloisomerisierungsprodukte **2**.

Die Strukturen der Alkyliden- wie auch Arylidencyclen wurden mittels gemessener ^1H -, ^{13}C - sowie DEPT 135- und COSY-NMR-Spektren, wie auch durch Verwendung der IR-

Spektroskopie und Massenspektrometrie aufgeklärt. Hochaufgelöste Massenspektrometrie oder Elementaranalysen dienten zur exakten Belegung der molekularen Zusammensetzung sowie Reinheit der Verbindungen. Ergänzend rundeten röntgenografische Kristallstrukturanalysen des Tetrahydrofurans **2e** und des Butyrolactons **2q** die vollständige Charakterisierung ab. Die Cyclisierungsprodukte wurden ausschließlich in der (*Z*)-Konfiguration isoliert und liefern aufgrund des Tetrahydrofuran- bzw. Lactongrundkörpers stets sehr ähnliche NMR-Signale. Die Charakterisierung beschränkt sich daher an dieser Stelle lediglich auf die spektroskopischen Besonderheiten dieser Grundbausteine (exemplarische ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **2c** und **2q**, siehe Abb. 3.70). Die aufgenommenen

Abbildung 3.70: Exemplarische ^1H -NMR-Spektren des Tetrahydrofurans **2c** und des Lactons **2q**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 300 MHz.

^1H -NMR-Spektren zeigen jeweils eine deutliche Singulett- bzw. Triplettresonanz ($^3J = 1.1\text{--}1.2\text{ Hz}$) des Protons **H**¹ der Aldehydgruppe ($\delta\ 9.75\text{--}9.92$) und belegten damit den er-

3 Allgemeiner Teil

folgreichen Ablauf der Cycloisomerisierungsreaktion. Die Existenz des neugebildeten Stereozentrums **C**³ und der resultierende *C*₁-Charakter aller dargestellten Verbindungen lässt sich klar an den Signalen der diastereotopen Methylenprotonen **H**² und **H**⁴ ablesen. Die Resonanzen der Protonen **H**² erscheinen mit variablem Signalsplitting (dd, ddd, m) und unterliegen einer geminalen (²*J* ~ 18.0 Hz) sowie einer vicinalen Kopplung (³*J* = 4.9-9.0 Hz) zum benachbarten Stereozentrum **C**³. Teilweise zeigt sich eine *long-range* Kopplung (⁴*J* = 1.1-1.3 Hz) der Protonen **H**² und **H**⁴. Während die Signale der Protonen **H**² in einem Bereich zwischen δ 2.58-3.49 zu finden sind, bewirkt der elektronische Einfluss der direkt benachbarten Ether- (X = CH₂) bzw. Esterbrücke (X = CO) eine deutliche Tieffeldverschiebung des Signalsatzes der zweiten, diastereotopen α-Oxymethylengruppe **H**⁴ (Tetrahydrofurane δ 3.45-4.13, Lactone δ 3.91-4.62). Die Resonanz des Protons **H**³ am neugebildeten Stereozentrum ist als breites Multiplett zu finden (Tetrahydrofurane δ 3.01-3.49, Lactone δ 3.44-3.73). Die Methylenprotonen **H**⁵ der Tetrahydrofurane lassen sich anhand der Multiplettsignale im Bereich δ 4.29-4.88 lokalisieren. Das Signal des *exo*-cyclischen, olefinischen Protons **H**⁷ findet sich bezüglich der (hetero)arylsubstituierten Verbindungen **2c-o** und **2q-w** aufgrund des konjugierten π-Systems zu tieferem Feld verschoben als im Falle der alkylsubstituierten Vertreter **2a-b** und **2p**. Die gemessenen ¹³C-NMR-Spektren zeigen das Signal des Kohlenstoffkernes **C**¹ im charakteristischen, stark tieffeldverschobenen Bereich der Carbonylgruppen (δ 199.1-201.1). Die Resonanz des Kohlenstoffkerns des stereogenen Zentrums erscheint für alle Verbindungen in dem Signalebereich δ 34.4-40.1. Besonders die Methylenkohlenstoffatome **C**² (δ 47.2-49.3) und **C**⁴ (Tetrahydrofurane δ 72.2-73.4, Lactone δ 70.4-71.0) sowie, im Falle der Tetrahydrofurane, das Kohlenstoffatom **C**⁵ (δ 69.0-71.8) können leicht durch einen Vergleich mit den gemessenen ¹³C-NMR-DEPT 135-Spektren identifiziert werden. Einen zusammenfassenden Überblick der ¹H-NMR- sowie ¹³C-NMR-Daten bieten die Tabellen 3.3 und 3.4.

Im Hinblick auf massenspektrometrische Untersuchungen konnten alle Cycloisomerisierungsprodukte mittels Elektronenstoß-Ionisation analysiert werden. In allen Massenspektren konnte der Molekionenpeak eindeutig identifiziert werden. Zudem sind die Fragmente einer Abspaltung der Aldehydseitenkette ([C₂H₃O][•]) deutlich zu erkennen. Die Existenz der Carbonylgruppe wurde mittels IR-Spektroskopie untermauert. Die Carbonyl-Valenz-

Tabelle 3.3: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Cycloisomerisierungsprodukte **2** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	H^1 (δ)	H^2 (δ)	H^3 (δ)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	H^7 (δ)
2a	9.75-9.78 (m)	2.58 (ddd, 12.4, 5.3, 1.5)	3.01-3.05 (m)	3.45 (dd, 8.7, 6.0), 4.04 (dd, 8.7, 6.4)	4.29 (s)	5.26-5.28 (m)
2b	9.81 (s)	2.74-2.93 (m)	3.35-3.46 (m)	3.61 (dd, 8.9, 6.2) 4.22 (dd, 8.9, 6.8)	4.86-4.88 (m)	5.87-5.90 (m)
2c	9.85 (t, 1.2)	2.70 (ddd, 18.1, 8.6, 1.2), 2.84 (ddd, 18.1, 5.0, 1.2)	3.29-3.38 (m)	3.56 (dd, 8.8, 5.5) 4.10 (dd, 8.8, 6.3)	4.62-4.64 (m)	6.34-6.36 (m)
2d	9.92 (s)	2.82 (dd, 17.9, 8.5), 2.99 (dd, 17.9, 4.8)	3.41-3.49 (m)	3.45 (s), (m)	3.59-3.64 4.48 (s)	6.94 (s)
2e	9.85 (t, 1.2)	2.70 (ddd, 18.0, 8.6, 1.2), 2.85 (ddd, 18.0, 5.0, 1.2)	3.28-3.37 (m)	3.56 (dd, 8.7, 5.4), 4.10 (dd, 8.7, 6.5)	4.60-4.63 (m)	6.29-6.31 (m)
2f	9.85 (t, 1.2)	2.70 (ddd, 18.0, 9.0, 1.3)	3.31-3.36 (s)	3.54 (dd, 8.7, 5.7), 4.11 (dd, 8.7, 6.7)	4.52-4.59 (m)	6.62-6.63 (m)
2g	9.75 (t, 1.2)	2.67 (ddd, 18.0, 8.7, 1.2), 2.84 (ddd, 18.0, 5.0, 1.2)	3.27-3.37 (m)	3.55 (dd, 8.7, 5.5), 4.10 (dd, 8.7, 6.5)	4.61-4.63 (m)	6.31 (dd, 4.6, 2.3)
2h	9.84 (s)	2.68-2.78 (m), 2.84-2.89 (m)	3.37-3.40 (m)	3.58 (dd, 8.9, 5.6), 4.12 (dd, 8.8, 6.7)	4.59-4.67 (m)	6.42 (dd, 4.5, 2.3)

Fortsetzung - Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Cycloisomerisierungsprodukte **2** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten $[\text{Hz}]$.

Verbindung	H^1 (δ)	H^2 (δ)	H^3 (δ)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	H^7 (δ)
2i	9.84 (s)	2.65-2.92 (m)	3.27-3.40 (m)	3.56 (dd, 8.8, 5.5), 4.11 (dd, 8.8, 6.6)	4.63 (d, 2.2)	6.38 (d, 2.2)
2j	9.84 (s)	2.69 (ddd, 18.2, 8.6, 0.9), 2.82 (ddd, 18.1, 5.0, 0.9)	3.28-3.33 (m)	3.54 (dd, 8.8, 5.5), 4.08 (dd, 8.8, 6.6)	4.52-4.59 (m)	6.26 (d, 2.2)
2k	9.75 (t, 1.1)	2.72 (ddd, 18.2, 8.5, 1.1), 2.86 (ddd, 18.2, 5.1, 1.2)	3.30-3.39 (m)	3.57 (dd, 8.8, 6.6) 4.11 (dd, 8.8, 6.6)	4.58-4.61 (m)	6.31 (dd, 4.6, 2.4)
2l	9.84 (s)	2.62-2.90 (m)	3.25-3.39 (m)	3.55 (dd, 8.8, 5.4), 3.82 (s)	4.63 (d, 1.5)	6.27 (d, 1.9)
2m	9.82 (s)	2.67 (ddd, 18.0, 8.5, 1.2), 2.81 (ddd, 18.0, 5.1, 1.2)	3.22-3.36 (m)	3.53 (dd, 8.7, 5.4), 4.07 (dd, 8.7, 6.5)	4.49-4.65 (m)	6.22-6.27 (m)
2n	9.84 (t, 1.1)	2.70 (ddd, 18.2, 8.4, 1.1), 2.84 (ddd, 18.2, 5.1, 1.2)	3.30-3.39 (m)	3.59 (dd, 8.8, 5.5), 4.13 (dd, 8.8, 6.5)	4.59-4.61 (m)	6.55-6.58 (m)
2o	9.78 (s)	2.66 (dd, 18.1, 8.4), 2.80 (18.1, 4.9)	3.30-3.35 (m)	3.54 (dd, 8.8, 5.6), 4.08 (dd, 8.8, 6.6)	4.44-4.51 (m)	6.36-6.37 (m)

Fortsetzung - Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Cycloisomerisierungsprodukte **2** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	H^1 (δ)	H^2 (δ)	H^3 (δ)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	H^7 (δ)
2p	9.78 (s)	2.70 (dd, 18.9, 8.8), 2.85 (dd, 18.9, 5.1)	3.44-3.50 (m)	3.85 (dd, 9.3, 5.4), 4.53 (dd, 9.3, 8.2)	-	6.27 (qd, 7.3, 2.2)
2q	9.85 (t, 1.1)	2.86 (dd, 18.9, 8.8), 3.00 (dd, 18.9, 5.1)	3.63-3.72 (m)	3.98 (dd, 9.3, 4.7), 4.62 (dd, 9.3, 7.8)	-	6.94 (d, 2.1)
2r	9.82 (s)	2.83 (dd, 18.9, 9.2), 2.94 (dd, 18.9, 5.0)	3.60-3.66 (m)	3.95 (dd, 9.3, 4.6), 4.51 (dd, 9.3, 7.8)	-	6.82 (d, 1.9)
2s	9.78 (s)	2.79 (dd, 18.9, 9.0), 2.91 (dd, 18.9, 4.9)	3.57-3.64 (m)	3.91 (dd, 9.3, 4.7), 4.52-4.56 (m)	-	6.83 (d, 1.6)
2t	9.83 (s)	2.76-3.00 (m)	3.61-3.65 (m)	3.96 (dd, 9.3, 4.5), 4.59 (dd, 9.3, 7.7)	-	6.80 (d, 1.1)
2u	9.83 (s)	2.91 (qd, 18.9, 7.0)	3.63-3.73 (m)	3.97 (dd, 9.4, 4.6), 4.61 (dd, 9.4, 7.9)	-	7.03-7.07 (m, Ülg.)
2v	9.79 (s)	2.62-2.73 (m), 2.76- 2.87 (m)	3.24-3.37 (m)	3.03 (dd, 9.4, 5.3), 3.49 (dd, 9.6, 7.2)	4.02-4.11 (m), 4.16-4.25 (m)	6.26-6.33 (m)
2w	9.86 (s)	2.84-2.93 (m), 3.07- 3.49 (m, Ülg.)	2.84-2.93 (m)	1.90 (dd, 13.0, 10.7), 2.57-2.78 (m, Ülg.)	3.07-3.49 (m, Ülg.)	6.24 (d, 2.1)

3 Allgemeiner Teil

Tabelle 3.4: Ausgewählte ^{13}C -NMR-Signale der Cycloisomerisierungsprodukte **2**.

Verbindung	C ¹ (δ)	C ² (δ)	C ³ (δ)	C ⁴ (δ)	C ⁵ (δ)	C ⁶ (δ)	C ⁷ (δ)
2a	201.0	47.2	37.7	73.4	69.0	141.7	115.1
2b	199.3	46.5	39.3	72.2	71.8	166.4	111.4
2c	200.6	47.5	39.6	72.4	69.9	143.6	121.5
2d	200.8	47.9	39.1	73.2	70.0	145.8	119.1
2e	200.8	47.6	39.5	72.5	69.9	158.5	121.0
2f	201.1	47.8	39.7	72.8	70.0	156.8	110.8
2g	200.7	47.5	39.5	72.4	69.9	142.5	121.3
2h	200.1	47.5	40.1	72.7	70.2	149.5	120.1
2i	200.5	47.7	40.0	72.7	70.2	167.0	121.1
2j	200.6	47.6	39.8	72.6	70.0	144.8	120.7
2k	200.4	47.5	39.6	72.5	69.8	144.5	120.4
2l	200.8	47.8	39.7	72.7	70.0	153.4	105.4
2m	200.9	47.8	39.7	72.6	70.0	148.1	108.1
2n	200.5	47.4	39.2	73.1	70.4	142.0	114.3
2o	200.4	47.4	39.0	73.1	70.7	145.1	109.6
2p	199.5	48.7	34.4	70.7	-	169.9	139.9
2q	199.1	48.8	36.3	70.4	-	168.3	140.4
2r	199.6	49.3	36.6	70.4	-	169.0	140.5
2s	199.4	49.1	36.5	70.6	-	168.7	140.8
2t	199.4	49.3	36.8	70.7	-	168.9	140.6
2u	199.4	49.4	35.7	71.0	-	169.4	135.8

schwingungen der Aldehydgruppe sind als intensive Banden im Bereich $1715\text{-}1725\text{ cm}^{-1}$ zu sehen. Im Falle der Lactone zeigt sich eine weitere Valenzschwingungsbande der *endo*-cyclischen Esterbrücke im Bereich $1730\text{-}1750\text{ cm}^{-1}$.

Einige arylsubstituierte Tetrahydrofurane, etwa **2c**, **2e**, **2h**, **2i**, **2l** und **2o** sowie die synthetisierten Lactone **2q-u** neigen zur Kristallisation und konnten als mikrokristalline bzw.

kristalline Feststoffe erhalten werden. Es gelang geeignete Einkristalle zu züchten und die Grundstrukturen exemplarisch durch röntgenografische Kristallstrukturanalysen der Verbindungen (*rac*)-**2e** sowie (*rac*)-**2q** zu belegen (siehe Abb. 3.71).

Abbildung 3.71: ORTEP-Darstellungen der Verbindungen (*rac*)-**2e** (links) sowie (*rac*)-**2q** (rechts) im Kristall.

Der chirale $[\text{Rh}(\textit{R})\text{-BINAP}]^+$ - bzw. $[\text{Rh}(\textit{S})\text{-BINAP}]^+$ -Katalysator ermöglicht eine asymmetrische Cycloisomerisierungsreaktion. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration gelang indirekt über die Produkte der CIHIA-Sequenz (siehe 3.2.3.4). Die Anwendung des (*R*)-BINAP-Liganden lieferte ausschließlich das (*R*)-konfigurierte Cycloisomerisierungsprodukt und analog wurde mit dem $[\text{Rh}(\text{I})/(\textit{S})\text{-BINAP}]^+$ -Komplex ausschließlich das (*S*)-konfigurierte Produkt gebildet (siehe Abb. 3.72).

Abbildung 3.72: Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion.

Nach Etablierung der Standardmethode waren die Voraussetzungen für die Untersuchung der enantioselektiven Variante sehr vorteilhaft. Die Umsetzung mit dem enantiomeren-

3 Allgemeiner Teil

reinen (*R*)- oder (*S*)-BINAP-Liganden ermöglicht den enantioselektiven Aufbau des neu gebildeten Stereozentrums. Die Enantiomerenanalytik gestaltete sich zu Beginn als sehr schwierig. Die Bestimmung der jeweiligen Enantiomerenüberschüsse war leider nicht mittels chiraler GC oder chiraler analytischer HPLC zu bewerkstelligen. Es wurde versucht die racemischen Verbindungen mittels α -, β - sowie γ -Cyclodextrinsäulen in ihre Enantiomere aufzutrennen, doch leider blieben alle Methodenmodifizierungen erfolglos. Auch im Falle der HPLC-Messungen war keine Basislinienseparation der enantiomeren Verbindungen zu erkennen. Eine schonende Derivatisierung ohne Inkorporation des Stereozentrums oder Beeinträchtigung des Enantiomerenüberschusses eröffnet alternative Möglichkeiten der *ee*-Bestimmung. Folglich wurde eine Erhöhung der Wechselwirkung zwischen chiraler Substanz und dem Säulenmaterial, in diesem speziellen Fall etwa durch die Reduktion der Carbonylgruppe zum analogen primären Alkohol, als Lösungsansatz in Betracht gezogen (siehe 3.2.3.1).

3.2.3 Ein-Topf-Sequenzen auf Basis der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion

Die mittels der Cycloisomerisierungsreaktion gewonnenen Fünfringsysteme weisen interessante Funktionalitäten (Carbonylgruppe, Olefinfunktionalität bzw. α, β -ungesättigtes *Michael*-System) auf und bieten eine ideale Grundlage für sequenzielle Transformationsschritte und einen methodischen Ausbau des Initialschrittes im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens. Die generierte Seitenkette trägt mit ihrer Aldehydgruppe eine nahezu universell transformierbare Funktionalität und eröffnet ein sehr breites Feld potentieller Konsektivreaktionen. Die Transformation der *exo*-cyclischen Doppelbindung bzw. des *Michael*-Systems im Falle der Lactone stellt eine weitere interessante Option zur Gewinnung dicht funktionalisierter, stereogener Verbindungen dar (siehe Abb. 3.73).

Abbildung 3.73: Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen als Einstieg zu sequenziellen Reaktionen.

Die Konfiguration des initial gebildeten stereogenen Zentrums kann dabei als stereoselektive Induktionsquelle genutzt werden. Der Ausbau zu einer sequenziellen Katalyse, d. h. die Anknüpfung eines zweiten rhodiumkatalysierten Schrittes an die einleitende rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion, entspräche der Idealvorstellung einer Reaktionssequenz im Sinne höchster Atomökonomie, Effizienzsteigerung des Rhodiumkatalysators und einer Verbreiterung des Diversitätsspektrums.

3.2.3.1 Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz

Die reduktive Aufarbeitung, d.h. die stöchiometrische Zugabe eines Reduktionsmittels nach beendeter Cycloisomerisierungsreaktion, eröffnet einen einfachen Zugang zu den korrespondierenden Alkoholen **3**. Eine geeignete Methode für Reduktionen unter milden Bedingungen und eine etablierte Variante stellt die Umsetzung mit Natriumborhydrid dar. Im Rahmen der Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz wurden die Reaktionsmischungen nach der vollständigen Cyclisierungsreaktion mit zwei Äquivalenten Natriumborhydrid versetzt. Zusätzlich wurde Ethanol zugegeben, um die Löslichkeit des Hydrids zu erhöhen. Das Ein-Topf-Verfahren wurde exemplarisch an acht Beispielen durchgeführt und die entsprechenden Alkohole **3a-h** in guten bis exzellenten Ausbeuten erhalten (53-95 %, siehe Abb. 3.74).

Abbildung 3.74: Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz zur Synthese der Alkohole **3**.

Die reduktiven Bedingungen zeigten sich mit fast allen funktionellen Gruppen, mit Ausnahme des *p*-Nitrophenylsubstituenten, kompatibel. Unerwarteterweise führte die Reduktion mit Natriumborhydrid, in Anwesenheit der Rhodiumspezies, zu einer parallelen Transformation der Nitrogruppe. Der Reduktionsschritt zum resultierenden *p*-aminophenylsubstituierte Alkohol **3e** konnte eindeutig *via* Massenspektrometrie belegt werden.

Die alleinige Verwendung stöchiometrischer Mengen Natriumborhydrid führte am Beispiel der Modellverbindung Nitrobenzol lediglich zur nahezu quantitativen Synthese an Diazobenzol. Ein Blick in die Literatur bezüglich der Reduktion aromatischer Nitroverbindungen zu den entsprechenden Anilinen zeigt diverse Kombinationen stöchiometrischer Mengen an Natriumborhydrid und unterschiedlichen Metallkatalysatoren, wie etwa Nickel(II)chlorid,^[253] (py)₃Rhodiumtrichlorid,^[254] Kupfer(II)acetylacetonat,^[255] elementares Palladium (adsorbiert auf Kohle),^[256] Eisen(II)phthalocyanat^[257] oder auch *Raney-Nickel*^[258]. Analog hierzu liegt die Vermutung eines rhodiumkatalysierten Reduktionsschrittes *via* einer *in situ* generierten Rhodiumhydridspezies nahe. Im Rahmen einer genaueren Untersuchung wurde das Enal **2h** isoliert und mit 2 Äquivalenten Natriumborhydrid in Dichlorethan und Ethanol versetzt, d. h. die reduktive Transformation wurde in Abwesenheit einer Rhodiumspezies durchgeführt (siehe Abb. 3.75). Nach einer säulenchromatografischen Reinigung der Rohmischung wurde eine nicht zu trennende Mischung des Alkohols **3e** sowie des korrespondierenden *p*-nitrosubstituierten Alkohols **3i** isoliert und *via* GC-MS identifiziert.

Abbildung 3.75: Partielle Reduktion der aromatischen Nitrogruppe.

Die Reduktion der Nitrogruppe im Falle der sequenziellen Reaktion wird daher zu einem gewissen Grad einzig auf die Aktivität des Natriumborhydrids ohne Einfluss eines Rhodiumkatalysators oder die Generierung einer aktiven Rhodiumhydridspezies zurückgeführt. Zurückkehrend zur Kernmotivation der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungs-Reduk-

3 Allgemeiner Teil

tionssequenz, der Bestimmung der Enantioselektivität des initialen Cycloisomerisierungsschrittes, ließ sich eine deutliche Basislinientrennung der racemischen Verbindungen **3a**, **3c**, **3d**, **3f** und **3h** erzielen. Die Enantiomerenüberschüsse lagen jeweils über 99 %, d.h. *via* chiraler analytischer HPLC konnte jeweils nur eines der beiden Enantiomeren detektiert werden (siehe Abb. 3.76). Als Referenz dienten hierbei die entsprechend racemischen Verbindungen, die mittels Verwendung des (*rac*)-BINAP-Liganden zugänglich waren. Die hohe Enantioselektivität der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierung an alkyl- und (hetero)arylsubstituierten Alkinallylalkoholen wurde daher indirekt über die analogen Alkohole ermittelt.

Abbildung 3.76: Ein Vergleich der HPLC-Spektren des (*rac*)-**3h** (links) und des (*R*)-**3h** (rechts), ee > 99 %.

Die racemischen Mischungen der Verbindungen **3b**, **3e** und **3g** konnten weder mittels chiraler GC noch chiraler analytischer HPLC getrennt werden und wurden daher nur in racemischer Form dargestellt.

Charakterisierung der Alkohole 3

Abbildung 3.77: Lokantensatz der Alkohole **3**.

Die Aufklärung der Strukturen erfolgte durch die Auswertung gemessener ^1H -, ^{13}C - so-

wie DEPT 135- und COSY-NMR-Spektren und wurden zudem durch Verwendung der IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie ergänzt. Hochaufgelöste Massenspektrometrie oder Elementaranalysen dienten zur exakten Belegung der molekularen Zusammensetzung der Verbindungen. Die NMR-Daten (siehe Tab. 3.5 und 3.6) weichen nur geringfügig von denen der entsprechenden Cycloisomerisierungsprodukte **2** ab. Anstelle der entfallenen Signale der ehemaligen Aldehydprotonen treten die Resonanzen der terminalen Hydroxylgruppen (Multipletts, δ 1.58-2.00) sowie der Methylenprotonen **H**¹ in Form eines Triplettsplittings (δ 3.70-3.83) in Erscheinung. Die Signale der Protonen **H**² und des Stereozentrums **H**³ in naher Umgebung der Seitenkette erscheinen nach der Reduktion etwas zu höherem Feld verschoben.

Die gemessenen Drehwerte der enantiomeren Verbindungen (*R*)-**3a**, (*R*)-**3c**, (*R*)-**3d** und (*R*)-**3h** lagen in einem sehr engen, negativen Bereich (-0.5 bis -1.8 °).

Das geschilderte Ein-Topf-Verfahren lässt sich jedoch nicht analog auf esterverbrückte Alkinalyalkohole anwenden. Die reduktive Aufarbeitung am Beispiel des Substrats **1q** lieferte nicht das analoge hydroxyethylsubstituierte Phenylidenlacton, sondern ergab ein schwer zu trennendes Gemisch eines Butenolids sowie einer zweifach reduzierten Spezies (siehe Abb. 3.78).

Abbildung 3.78: Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz am Beispiel des esterverbrückten Alkinalyalkohols **1q**.

Die Bildung des achiralen Butenolids weist deutlich auf die Generierung einer intermediären Rhodiumhydridspezies hin.

Tabelle 3.5: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Alkohole **3** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	OH (δ)	H ¹ (δ)	H ² (δ)	H ³ (δ)	H ⁴ (δ)	H ⁵ (δ)	H ⁷ (δ)
3a	1.93-2.00	3.72 (t, 6.4)	1.73 (ddd, 20.3, 8.6,	2.95-2.99	3.63 (dd, 8.5, 5.4),	4.58-4.65	6.36 (d,
	(m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)		6.1), 1.93-2.00 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)	(m)	4.00 (dd, 8.5, 6.6)	(m)	2.1)
3b	1.67 (s)	3.83 (t, 6.4)	1.83-1.90 (m), 2.09-2.16	3.06-3.13	3.69 (dd, 8.6, 5.6),	4.45-4.51	6.96 (d,
			(m)	(m)	4.10 (dd, 8.6, 6.8)	(m)	2.0)
3c	1.69-1.76	3.73 (t, 6.4)	1.69-1.76 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.96	2.93-2.98	3.63 (dd, 8.5, 5.2),	4.55-4.64	6.30 (d,
	(m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)		(ddd, 13.4, 13.4, 6.6)	(m)	3.99 (dd, 8.5, 6.5)	(m)	2.1)
3d	1.70-1.76	3.73 (t, 6.4)	1.70-1.76 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.97	2.94-2.99	3.64 (dd, 8.5, 5.3),	4.57-4.65	6.33 (d,
	(m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)		(ddd, 13.5, 12.0, 6.7)	(m)	3.99 (dd, 8.5, 6.5)	(m)	2.1)
3e	1.60-1.84	3.71 (t, 6.4)	1.60-1.84 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.94	2.90-2.95	3.62 (dd, 8.5, 5.2),	4.54-4.62	6.24 (d,
	(m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)		(dt, 12.2, 6.6)	(m)	3.97 (dd, 8.5, 6.5)	(m)	2.1)
3f	1.63 (s)	3.75 (dt,	1.74 (ddq, 8.6, 6.2, 6.1),	2.93-3.01	3.61-3.66 (m), 3.99-	4.53-4.66	6.29 (d,
		17.1, 6.0)	1.93-2.01 (m)	(m)	4.02 (m)	(m)	2.1)
3g	1.63-1.80	3.70 (ddd,	1.63-1.80 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.96	2.91-3.05	3.70 (ddd, 12.4, 9.9,	4.59 (s)	6.56 (d,
	(m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)	12.4, 9.9,	(dtd, 11.9, 6.6, 6.5)	(m)	5.9, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 4.04 (dd,		2.0)
3h		5.9, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)			8.6, 6.5)		
	1.58 (s)	3.71 (t, 6.3)	1.70 (tq, 8.5, 6.1), 1.96	2.94-3.02	3.63 (dd, 8.5, 5.6),	4.46-4.52	6.39 (d,
			(dq, 18.9, 6.2)	(m)	4.02 (dd, 8.4, 6.8)	(m)	1.9)

Tabelle 3.6: Ausgewählte ^{13}C -NMR-Signale der Alkohole **3**.

Verbindung	C ¹ (δ)	C ² (δ)	C ³ (δ)	C ⁴ (δ)	C ⁵ (δ)	C ⁶ (δ)	C ⁷ (δ)
3a	60.8	35.9	42.6	72.6	70.0	144.5	121.0
3b	61.3	36.3	42.3	73.4	70.1	146.8	118.5
3c	61.2	36.3	42.8	73.0	70.2	158.5	114.2
3d	61.2	36.3	42.9	72.9	70.3	143.7	121.1
3e	61.2	36.3	42.8	72.9	70.3	145.3	115.3
3f	61.1	36.1	43.0	72.9	70.2	145.9	120.2
3g	61.1	36.0	42.5	73.6	70.8	143.3	114.0
3h	61.2	36.0	42.2	73.6	71.1	146.3	109.2

Die Charakterisierung der Produkte erfolgte mittels GC-Massenspektrometrie. Es gelang eine kleine Menge des Butenolids durch säulenchromatografische Reinigung als reine Fraktion abzutrennen und mittels NMR-Spektroskopie zu analysieren (siehe Abb. 3.79). Das aufgenommene ^1H -NMR-Spektrum zeigt keinerlei Signalsplitting diastereotoper Protonen und belegt somit die achirale Struktur der isolierten Verbindung. Die Hydroxylgruppe ist klar an einem breiten Singulettsignal der Verschiebung δ 1.51 zu lokalisieren. Die hierzu geminalen Methylenwasserstoffkerne **H**¹ koppeln vicinal (t, $^3J = 6.0$ Hz) mit den benachbarten Methylenprotonen **H**² (δ 2.60), welche ebenfalls als Triplettresonanz in Erscheinung treten. Das Singulettsignal des isolierten Methylprotonenpaares **H**⁴ erscheint durch den elektronischen Einfluss der α -Esterbrücke deutlich tieffeldverschoben bei δ 4.73. Die Signale der Protonen des Phenylsubstituenten überlagern mit denen des Standards zu einem Multiplett. Die Bildung des gesättigten Hydroxyethylactons wird auf eine zweifache Hydridübertragung zurückgeführt. Olefinreduktionen an α,β -ungesättigten Systemen mittels Natriumborhydrid in alkoholischem Medium wurden bereits von *Lee* und *Jung*^[259] berichtet. Im Falle der Butenolidbildung wird neben der Reduktion der Aldehydfunktionalität eine parallel verlaufende Isomerisierungsreaktion vermutet. Mechanistisch sind hierbei die Varianten einer rhodiumkatalysierten Isomerisierungsreaktion über einen Rhodiumallylkomplexes gegen einen Hydorrhodierungsschritt mit anschließender

3 Allgemeiner Teil

Abbildung 3.79: ^1H - (oben), ^{13}C - (Mitte) und ^{13}C -DEPT 135-NMR-Spektrum (unten) des Butenolids. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz bzw. 125 MHz.

beta-Hydrideliminierung abzuwägen. Beiden Fällen liegt hierbei die *in situ*-Generierung einer aktiven Rhodiumhydridspezies durch Zugabe des Natriumborhydrids zu Grunde. Genauere Details hierzu finden sich in Kap. 3.2.3.4.

3.2.3.2 Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Wittig-Sequenz

Das breite Substratspektrum der Alkinallylkohole gepaart mit der Option der enantioselektiven Cycloisomerisierung führten zur Exploration neuer Konsekutivreaktionen und Sequenzen. Die initial gebildete Aldehydfunktionalität bietet sich neben einer einfachen Reduktion auch für weitere sequenzielle Transformationen, etwa eine *Wittig*-Reaktion,^[260] an. *Wittig*-Reaktionen stellen eine etablierte Methode auf dem Gebiet der C,C-verknüpfenden Carbonylolefinierungen dar.

Die Durchführung einer Cycloisomerisierungs-*Wittig*sequenz erfolgte gezielt mit stabilisierten, von Triphenylphosphan abgeleiteten Yliden **4a-c**. Die Reaktionsbedingungen der Cycloisomerisierungsreaktion erwiesen sich als kompatibel für die nachfolgende Konsekutivreaktion. Nach der vollständigen Umsetzung der Ausgangsverbindungen wurde ein Überschuss des jeweiligen Ylids **4** zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Bereits nach wenigen Minuten schlug sich das gebildete Triphenylphosphanoxid deutlich an der Gefäßwand nieder und innerhalb von 30 min zeigte sich eine vollständige Konversion des abschließenden *Wittig*-Schritts. Die resultierenden seitenkettenfunktionalisierten alkyl- und (hetero)arylsubstituierten Tetrahydrofurane **5a-k** und Lactone **5l-m** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten isoliert werden (siehe Abb. 3.80). Die Anwendung spezieller, stabilisierter Ylide **4a-c** erlauben die Synthese einer (*E*)-konfigurierten, α,β -ungesättigten Seitenkette, wobei das im vorangegangenen Schritt gebildete Stereozentrum durch die *Wittig*-Reaktion unangetastet und die Enantioselektivität des Cycloisomerisierungsschrittes daher vollständig erhalten bleibt.

Die geringen Mengen ($\leq 5\%$) der jeweils gebildeten (*Z*)-konfigurierten Nebenprodukte konnten in allen Fällen abgetrennt werden, wurden allerdings nicht isoliert bzw. charakterisiert. Die Sequenz wurde erfolgreich unter Verwendung verschiedener Ylide durchgeführt und die vormalige Aldehydseitenkette in α,β -ungesättigte Ester- und Ketonfunktionalitäten und auch verlängerte, konjugierte Aldehydseitenketten transformiert. Besonders im Falle der Lactonstrukturen **5l** und **5m** konnte chemoselektiv die Aldehydseitenkette transformiert werden, ohne die Carbonylfunktionalität des Lactons anzutasten. Abweichend vom konsekutiven Protokoll wurde die Möglichkeit einer Domino-Variante der Reaktionssequenz getestet. Hierzu wurde vor der Zugabe der Silbersalzlösung, d. h. vor der

3 Allgemeiner Teil

Abbildung 3.80: Enantioselektive, rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-*Wittig*-Sequenz.

Initiierung der Cycloisomerisierungsreaktion, das Ylid zugegeben. Die Zugabe des Silber-tetrafluoroborats resultierte in einer sofortigen Trübung und Verdunkelung der Reaktionsmischung. Die Reaktionskontrolle *via* DC zeigte keinerlei Konversion des Startmaterials an, das Cycloisomerisierungsprodukt wurde nicht gebildet. Aufgrund dieser beobachteten

Inhibierung der Cycloisomerisierungsreaktion in Anwesenheit des Ylids entzieht sich eine mögliche Dominovariante.

Neben den Reaktionen mit den genannten Yliden **4a-c** wurde die Synthese einer ungesättigten, diethylmalonatsubstituierten Seitenkette versucht. Das entsprechende Ylid **4d** erwies sich allerdings als zu stabilisiert und damit zu unreaktiv für die gewünschte *Wittig*-Reaktion (siehe Abb. 3.81).

Abbildung 3.81: Versuch einer Cycloisomerisierungs-*Wittig*-Sequenz mit einem Diethyl-2-methylenmalonat-Ylid.

Charakterisierung der Cycloisomerisierungs-*Wittig*-Produkte 5

Die Strukturen der Alkyliden- wie auch Arylidentetrahydrofurane und -lactone wurden mittels gemessener ^1H -, ^{13}C - sowie DEPT 135- und COSY-NMR-Spektren, wie auch durch Verwendung der IR-Spektroskopie und Massenspektrometrie belegt. Hochaufgelöste Massenspektrometrie oder Elementaranalysen dienten zur exakten Belegung der molekularen Zusammensetzung sowie Reinheit der Verbindungen. Die synthetisierten Strukturen lassen sich auf drei wesentliche Bausteine reduzieren: den Tetrahydrofuran- bzw. Lactongrundkörper, eine aliphatische, α , β -ungesättigte Seitenkette sowie variable aliphatische und (hetero)aromatische Substituenten an der initial generierten Doppelbindung zwischen **C⁸** und **C⁹**. Die Resonanzen der fünfgliedrigen Grundkörper zeigen in den gemessenen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren nur geringfügige Abweichungen verglichen mit den

Abbildung 3.82: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **5a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

NMR-Ergebnissen der entsprechenden Cycloisomerisierungsprodukte **2** (siehe exemplarisches ^1H -NMR-Spektrum in Abb. 3.82, sowie ausgewählte Daten in den Tabellen 3.7 und 3.8). Ähnliches gilt für die Signale der Alkyl- und (Hetero)arylsubstituenten, welche in den entsprechenden charakteristischen Bereichen zu finden sind und mit Literaturangaben übereinstimmen. Diskussionswürdige Signale finden sich bei Betrachtung der aliphatischen, α, β -ungesättigten Seitenkette. Je nach Substitution an der Position **C**¹ finden sich in den ^1H -NMR-Spektren, mit einer Ausnahme, ausschließlich Singulettresonanzen. Im Falle der synthetisierten Methylesterfunktionalitäten ($\text{R}^2 = \text{OCH}_3$) zeigen sich die Signale im charakteristischen und tieffeldverschobenen Bereich von δ 3.67 bis δ 3.81. Die Resonanzen der entsprechenden Methylsubstituenten ($\text{R}^2 = \text{CH}_3$) der analogen Ketonstrukturen sind weiter im hohen Feld in einem sehr schmalen Fenster zu suchen (δ 2.21 - 2.26). Die Protonen der Aldehydseitenketten der Verbindungen **5d** und **5m** ($\text{R}^2 = \text{H}$) erfahren durch die konjugierte Verlängerung eine geringe Hochfeldverschiebung (δ 9.32 bzw. 9.50). Bei Betrachtung der Doppelbindung des *Michael*-Systems, koppelt der Wasserstoffkern **H**²

(δ 5.98-6.58) über eine vicinale Wechselwirkung mit den Nachbarkernen $\mathbf{H}^3$ sowie über eine 4J -Kopplung mit den diastereotopen Kernen $\mathbf{H}^4$. Im Idealfall ergeben sich hierbei komplexe Dublettsignale, die Messungen jedoch zeigen neben Signalen in Form von Dubletts eines Triplets bzw. Dubletts auch einfache Dublett- oder auch Multiplettstrukturen. Stärker noch wirkt sich die geringe Auflösung am Beispiel der $\mathbf{H}^3$ -Kerne aus. Lediglich in zwei Fällen (**5b** und **5c**) sind die vicinalen Kopplungen zu dem *trans*-ständigen Nachbarkern $\mathbf{H}^2$ ($^3J = 14.6$ - 15.9 Hz) und die im Betrag deutlich kleineren vicinalen Kopplungen zu den diastereotopen Kernen $\mathbf{H}^4$ ($^3J = 7.2$ - 7.7 Hz) zu erkennen. Für die $\mathbf{H}^3$ -Kerne der verbliebenen Strukturen zeigen sich an dieser Stelle lediglich komplexe, unaufgelöste Multiplettsignale (δ 6.63-7.03), welche zum Teil auf Überlagerungen mit Signalen der Kerne aromatischer Substituenten an Position $\mathbf{C}^9$ zurückgeführt werden können. Eine Analyse der gemessenen ^{13}C - und ^{13}C -DEPT 135-NMR-Daten untermauert eindeutig die postulierten Strukturen. Weit im Tieffeld findet sich das Signal des quartären Kohlenstoffkernes $\mathbf{C}^1$ der α, β -ungesättigten Seitenkette. In Abhängigkeit des Substituenten R^2 zeigen sich zwei enge Verschiebungsbereiche δ 166.6-169.7 (Estergruppen: **5b**, **5e**, **5g**, **5i**, **5j** und Aldehydgruppe: **5m**) und δ 197.4-198.5 (Ketogruppen: **5a**, **5c**, **5d**, **5f**, **5h**, **5k** und **5l**). Die beiden Kerne der Doppelbindung des *Michael*-Systems finden sich in einem typischen Bereich ($\mathbf{C}^2$ δ 120.9-141.0, $\mathbf{C}^3$ δ 142.2-155.3). Speziell im Falle der Resonanzen der Kerne $\mathbf{C}^2$ ergaben sich oftmals Überlagerungen mit Signalen aromatischer C-Kerne (R^1), so dass eine Verifizierung mittels zweidimensionaler Korrelationspektren erfolgte. Die Signale der weiteren ^{13}C -Kerne ($\mathbf{C}^4$ - $\mathbf{C}^9$) stimmen gut mit den Werten ihrer Analoga der Verbindungsklasse **2** überein.

Aufgrund der leichten Ionsierbarkeit konnten in allen aufgenommenen EI-Massenspektren intensive Peaks der relativ stabilen Molekülonen lokalisiert werden. Neben α -Spaltungen, etwa der Acetyl- oder Methylestergruppe der Seitenkette, und der Fragmentierung der entsprechenden Seitenkette, treten in vielen Fällen das Fragment des Tetrahydrofuran- ($m/z = 69$) bzw. des Lactongrundkörpers ($m/z = 83$) deutlich in Erscheinung.

Die Carbonylgruppen der Seitenketten ($\tilde{\nu} = 1674$ - 1723 cm^{-1}) bzw. der Lactongrundgerüste ($\tilde{\nu} = 1741$ - 1748 cm^{-1}) wurden zusätzlich durch intensive Banden im Rahmen der IR-Spektroskopie belegt.

Tabelle 3.7: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Produkte der Cl- *Wittig*-Sequenz **5** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	R ² (δ)	H ² (δ)	H ³ (δ)	H ⁴ (δ)	H ⁵ (δ)	H ⁶ (δ)	H ⁷ (δ)	H ⁹ (δ)
5a	2.21	(s, 6.07 (dt,	6.70-6.76	2.27	(ddd, 2.70-2.75	3.51 (dd, 8.7, 5.5),	4.27-4.33	5.32
	CH ₃)	15.9, (m)		8.4, 7.9, 1.1),	(m)	3.90 (dd, 8.7, 6.5)	(m)	(dqd, 8.9,
		1.4)		2.39-2.45 (m)				4.5, 4.4,
5b	3.74	(s, 6.38 (dd,	6.98 (ddd,	2.37-2.48 (m)	2.94-3.03	3.61 (dd, 8.7, 5.3)	4.63-4.65	5.91 (dt,
	OCH ₃)	4.5, 2.1)	14.6, 7.7, 6.9)	2.54-2.64 (m)	(m)	3.97 (dd, 8.7, 6.5)	(m)	15.6, 1.5)
5c	2.25	(s, 6.38 (dd,	6.81 (ddd,	2.40-2.50 (m)	2.96-3.05	3.63 (dd, 8.7, 5.1)	4.63-4.66	6.16 (dt,
	CH ₃)	4.4, 2.3)	15.9, 7.5, 6.8)	2.56-2.66 (m)	(m)	3.97 (dd, 8.7, 6.5)	(m)	15.9, 1.4)
5d	9.32 (d, 7.8,	5.98 (dd,	6.63-6.69	2.34-2.41	2.82-2.87	3.44 (dd, 8.8, 5.1),	4.39-4.48	6.19 (d,
	H)	15.6, (m)		(m), 2.48-	(m)	3.77 (dd, 8.7, 6.5)	(m)	2.1)
		7.8)		2.53 (m)				
5e	3.81	(s, 6.31 (dd,	6.88-6.91	2.35-2.46 (m)	2.91-3.00	3.60 (dd, 8.7, 5.3)	4.60-4.63	5.90 (dt,
	OCH ₃)	4.4, 2.2)	(m)	2.52-2.62 (m)	(m)	3.95 (dd, 8.7, 6.5)	(m)	15.6, 1.5)
5f	2.26	(s, 6.31-6.33	6.78-6.87	2.38-2.49 (m)	2.93-3.03	3.62 (dd, 8.7, 5.0)	4.56-4.68	6.15 (dt,
	CH ₃)	(m)		2.55-2.64 (m)	(m)	3.96 (dd, 8.6, 6.5)	(m)	15.9, 1.4)

Fortsetzung - Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Produkte der CI-*Wittig*-Sequenz **5** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	R' (δ)	H ² (δ)	H ³ (δ)	H ⁴ (δ)	H ⁵ (δ)	H ⁶ (δ)	H ⁷ (δ)	H ⁹ (δ)
5g	3.73 (s, OCH ₃)	6.33 (dd, 4.1, 2.1)	6.93-7.03 (m)	2.37-2.46 (m)	2.91-3.01 (m)	3.60 (dd, 8.7, 5.3)	4.61-4.63 (m)	5.90 (dt, 15.6, 1.5)
5h	3.67 (s, OCH ₃)	5.86 (dt, 15.1, 0.5)	6.87-6.93 (m)	2.36-2.42 (m)	2.95-3.02 (m)	3.59 (dd, 8.8, 5.4), 3.94 (dd, 8.7, 6.6)	4.54-4.63 (m)	6.39 (d, 2.1)
5i	2.25 (s, CH ₃)	6.34-6.35 (m)	6.76-6.86 (m)	2.38-2.49 (m)	2.94-3.03 (m)	3.62 (dd, 8.7, 5.1)	4.61-4.64 (m)	6.15 (dt, 15.9, 1.4)
5j	3.74 (s, OCH ₃)	6.57 (dd, 4.5, 2.4)	6.91-6.99 (m)	2.35-2.46 (m)	2.93-3.02 (m)	3.63 (dd, 8.7, 5.4)	4.59-4.61 (m)	5.90 (dt, 15.6, 1.5)
5k	2.26 (s, CH ₃)	6.58 (dd, 4.4, 2.3)	6.81 (dt, 15.9, 7.2)	2.38-2.48 (m)	2.96-3.05 (m)	3.65 (dd, 8.7, 5.1)	4.61-4.62 (m)	6.15 (dt, 15.9, 1.3)
5l	2.24 (s, CH ₃)	6.18 (d, 15.9)	6.71-6.77 (m)	2.52-2.56 (m)	3.28-3.34 (m)	4.05 (dd, 9.1, 4.2), 4.45 (dd, 9.1, 7.5)	-	6.93 (d, 1.6)
5m	9.50 (s, H)	6.14 (ddt, 15.7, 7.7, 1.4)	6.73 (dt, 15.7, 7.7)	2.53 (ddd, 15.2, 8.4, 1.4), 2.59-2.65 (m)	3.14-3.22 (m)	3.94 (dd, 9.2, 4.8), 4.37 (dd, 9.2, 7.9)	-	6.31 (qd, 7.4, 7.3, 2.1)

Tabelle 3.8: Ausgewählte ^{13}C -NMR-Signale der Cycloisomerisierungs- *Wittig*-Produkte **5**.

Verbindung	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹
	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)	(δ)
5a	198.5	132.7	145.7	36.2	42.7	73.3	69.4	142.2	115.4
5b	166.7	122.8	146.3	36.0	44.4	72.0	70.1	143.8	121.6
5c	198.1	126.9	144.8	36.2	44.5	71.9	70.2	143.7	121.7
5d	193.9	127.2	155.3	36.6	44.5	72.0	70.3	143.5	122.1
5e	166.7	120.9	146.5	36.0	44.3	72.0	70.1	141.3	114.0
5f	198.2	121.1	145.1	36.3	44.4	71.9	70.1	141.2	114.0
5g	166.6	122.7	146.3	35.9	44.2	71.8	70.1	142.6	121.3
5h	198.0	127.8	144.9	36.2	44.3	71.8	70.0	142.5	121.4
5i	167.0	123.6	146.0	36.1	45.2	72.3	70.6	143.5	120.4
5j	166.7	122.9	146.1	35.7	44.0	72.5	70.6	142.2	114.3
5k	198.1	125.5	144.7	36.0	44.1	72.5	70.6	142.1	114.4
5l	197.4	141.0	142.2	37.6	41.4	69.7	-	133.3	134.0
5m	169.7	140.4	152.5	37.4	39.0	69.8	-	127.9	135.4

Der abschließende Strukturbeweis mittels einer röntgenografischen Kristallstrukturanalyse konnte anhand zweier Vertreter, **5f** und **5g**, erbracht werden (siehe Abb. 3.83). Die Kristalle der Verbindung **5f** besitzen ein triklines Kristallsystem der Raumgruppe P-1, während **5g** ein monoklines Kristallsystem aufweist und der Raumgruppe P2₁/c angehört.

Der chirale Strukturcharakter wurde mittels Polarometrie bewiesen, wobei die gemessenen Drehwerte der enantiomerenreinen (*R*)-konfigurierten Verbindungen einen großen Wertebereich aufspannen (-18.6 bis +103.4 °). Die genaue Bestimmung des Enantiomerenüberschusses gelang mittels chiraler analytischer HPLC an drei Beispielen (**5e**, **5f** und **5g**). Als Referenz diente jeweils die Basislinientrennung der entsprechenden racemischen Verbindungen (siehe Abb. 3.84).

Abbildung 3.83: ORTEP-Darstellungen der Verbindungen (*R*)-**5f** (links) sowie (*R*)-**5g** (rechts) im Kristall.

Abbildung 3.84: Ein Vergleich der HPLC-Spektren des (*rac*)-**5g** (links) und des (*R*)-**5g** (rechts), ee > 99 %.

Da die konsekutive *Wittig*-Reaktion die Konfiguration des im Rahmen der Cycloisomerisierung gebildeten Stereozentrums unangetastet lässt, kann die unter Kap. 3.2.3.1 bestimmte hohe Enantioselektivität auf die anderweitig substituierten Derivate übertragen werden.

3.2.3.3 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Wittig-1,4-Additionen

Im Rahmen der Cycloisomerisierungsreaktionen konnte keine metallische Niederschlagsbildung oder Farbänderung der Reaktionslösung beobachtet werden. Auch nach 30 min Rühren bei RT zeigte sich stets eine unverändert orange-gelbe Reaktions suspension (AgCl-Niederschlag in DCE). Diese Beobachtung ermutigte zu der Annahme einer unversehrten, weiterhin aktiven Rhodiumspezies und ersten Versuchen einer sequenziellen Rhodiumkatalyse. Das Konzept basierte auf der Transformation der Alkinallylkohole in einer rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierung und der sequenzielle Nutzung des kationischen Rhodiumsystems für einen zweiten katalytischen Reaktionsschritt im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens. Da Hydrierungen sowie Additionsreaktionen unter Rhodiumkatalyse mittlerweile etablierte Methoden in der präparativen Synthese darstellen, richtete sich der Fokus auf die Anwendung derartiger Konsekutivtransformationen (vgl. auch 3.2.3.4 und 3.2.3.6). Die im Rahmen der Cycloisomerisierungs- *Wittig*-Sequenz aufgebaute *Michael*-Funktionalität der Seitenkette eignet sich besonders für eine konsekutive, konjugierte Addition von Arylboronsäuren (siehe 3.1.5). Präparativ wurde nach beendeter Cycloisomerisierungsreaktion ein Überschuss der entsprechenden Arylboronsäure sowie Wasser bzw. wässrige Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die zweiphasige Reaktionsmischung wurde unter guter Rührung über Nacht in einem Mikroreaktor auf 80 °C Ölbadtemperatur erhitzt, wobei sich die wässrige Phase leicht gelb färbte und die organische Phase eine orange-braune Farbe annahm. Nach wässriger Aufarbeitung, Extraktion mit Diethylether bzw. Dichlormethan und säulenchromatografischer Reinigung an Kieselgel, ließen sich die Produkte **6** als gelbe bis orange-farbene Öle isolieren (siehe Abb. 3.85). Die Transformationsversuche in neutralen Medien, d. h. unter Zugabe von Wasser, zeigten jedoch nur eine sehr langsame und unvollständige Konversion. Die Addition der wässrigen Base zeigte eine deutliche Reaktionsbeschleunigung und die Kontrolle *via* DC belegte eine vollständige Umsetzung des Cycloisomerisierungs- *Wittig*-Intermediates. Wie bereits in der Literatur beschrieben, resultierte die Erhöhung der eingesetzten Menge an Arylboronsäure in einem, wenn auch geringen, positiven Einfluss auf die isolierte Produktmenge. Bemerkenswert an dieser Sequenz ist der Erhalt der Esterfunktionalität unter den gewählten basischen Bedingungen und elongierter Reaktionszeit bei erhöhter Temperatur. Der Auf-

bau eines zweiten stereogenen Zentrums im Rahmen der konjugierten Additionsreaktion führt unter symmetrischer Katalyse zu der Bildung von Diastereomerenpaaren, welche nicht *via* Säulenchromatografie getrennt werden konnten.

Abbildung 3.85: Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs- *Wittig*-1,4-Additionssequenz.

Charakterisierung der Cycloisomerisierungs- *Wittig*-1,4- Additionsprodukte **6**

Die Charakterisierung der erhaltenen Produkte **6** erfolgte unter Zuhilfenahme der bereits beschriebenen Messmethoden. Aufgrund der Diastereomerenmischungen zeigen sich sowohl in den ^1H - wie auch ^{13}C -NMR-Spektren doppelte Signalsätze (siehe Abb. 3.86 und 3.87). Die zusätzliche Analyse zweidimensionaler H,H- und C,H-Cosy-Spektren ermöglicht

Abbildung 3.86: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **6a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

eine genaue Zuordnung der doppelten Signale. Bezüglich der Verschiebungen zeigen sich nur geringe Abweichungen im Vergleich zu den Signalen der Cycloisomerisierungs-*Wittig*-Produkten **5**. Neben den neuen Multiplettsignalen des stereogenen Zentrums **C³** (^1H δ 3.02-3.45, ^{13}C δ 42.8-43.0) erscheinen weitere Resonanzen der Wasserstoff- (δ 7.06-7.34) und Kohlenstoffkerne (δ 16.7-129.7) der aromatischen Substituenten. Besonders in den ^{13}C - und ^{13}C -DEPT 135-NMR-Spektren lassen sich die doppelten Signalsätze am Beispiel der Methylengruppen **C²**, **C⁴**, **C⁶** und **C⁷** sehr leicht erkennen. Nach Vorversuchen mit dem racemischen Rh/BINAP-Katalysatorsystem wurde mit dem entsprechend enantiomerenreinen System die Möglichkeit einer doppelten Stereodifferenzierung (*via matched-* bzw.

Abbildung 3.87: ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung **6a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 125 MHz.

mismatched Paaren) untersucht. Die gaschromatografische Analyse des isolierten Produktes gelang unter Basislinientrennung der beiden Diastereomere, belegte allerdings einen sehr geringen Diastereomerenüberschuss ($dr = 58:42$, siehe Abb. 3.88).

Basierend auf *Hayashis* Erfolgen in der enantioselektiven, rhodiumkatalysierten 1,4-Addition von Zinkorganylen^[234,236], wurde eine analoge Sequenz unter Variation des Ylids und des Kupplungsreagenz' durchgeführt. Die Cycloisomerisierungs- sowie die konsekutive *Wittig*-Reaktion mit Ylid **4c** erfolgten erneut unter Standardbedingungen ehe Trimethylchlorsilan und Phenylzinkbromid^[261] zugegeben wurden und die Reaktionsmischung 18 h lang bei RT gerührt wurde. Das Silan dient dabei zum Abfangen des intermediär gebildeten Enolats zum korrespondierenden Silylenolether. Die Reaktionskontrolle *via* DC und GC zeigte jedoch keine Konversion zum gewünschten Produkt an (siehe Abb. 3.89). Ein konsekutiver, diastereoselektiver 1,4-Additionsschritt konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht bewerkstelligt werden. Der eingesetzte Rhodium-BINAP-Komplex stellte zwar ein potentes Katalysatorsystem dar, doch mangelte es an asymmetrischer

3 Allgemeiner Teil

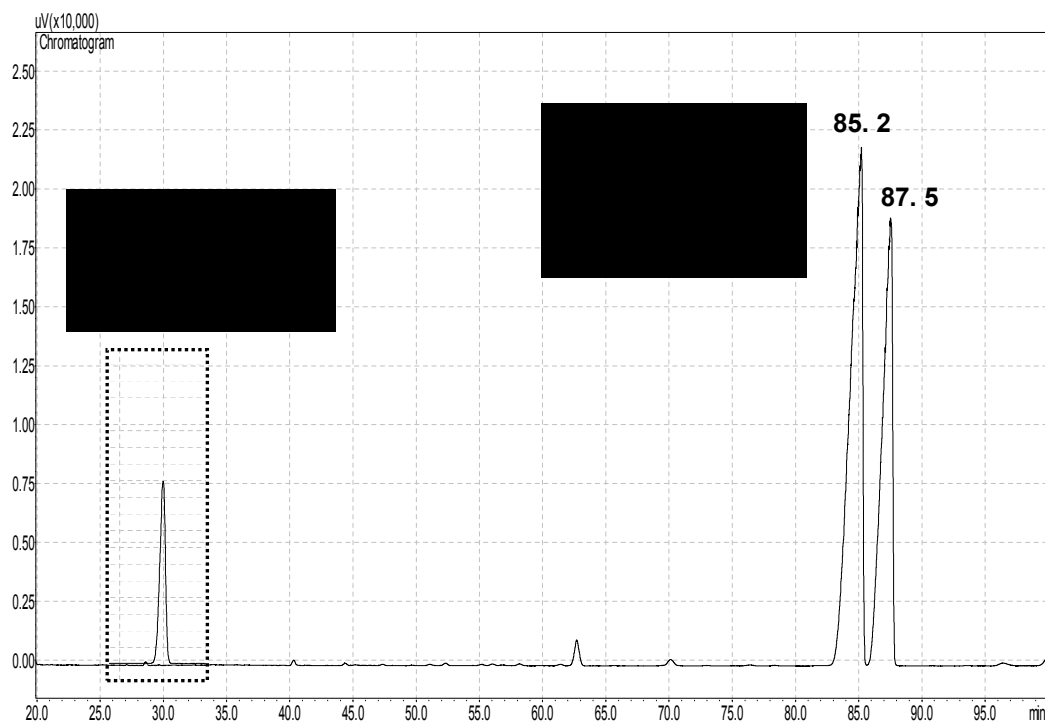


Abbildung 3.88: GC-Spektrum der Verbindung **6a** (links). Zum Vergleich wurde das GC-Spektrum des Intermediats **5g** (rechts) überlagert.

Abbildung 3.89: Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-*Wittig*-1,4-Additionssequenz mit einem Zinkorganyl und Trimethylchlorsilan.

Induktion.

Der Einsatz hoch stereoselektiver Dienligandsystemen entzieht sich leider der Anwendung im Rahmen dieser Reaktionssequenz, da die initiale Cycloisomerisierungsreaktion nur durch kationische Rhodium-Bisphosphan-Komplexe katalysiert wird. Ein alternativer Lösungsansatz, der bisher nicht genauer untersucht wurde, wäre die Verwendung eines Multimetallkatalysators, etwa im Sinne einer sequenziellen oder parallelen Synthese.

3.2.3.4 Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isomerisierungs-Acetalisierungs-(CIHIA-)Sequenz

Rhodium-(Bis)phosphankomplexe besitzen ein großes Potential auf dem Gebiet der homogenen, übergangsmetallkatalysierten Hydrierungsreaktionen. Bezüglich des kationischen Rhodium-BINAP-Komplexes stellte sich daher die Frage, ob nach der vollendeten Cycloisomerisierung ein sequenzieller Hydrierungsschritt angeschlossen werden kann. Prinzipiell weisen die Cycloisomerisierungsprodukte **2** zwei geeignete, reaktive Zentren auf, die Aldehydfunktionalität der Seitengruppe sowie die *exo*-cyclische Doppelbindung. Die katalytische Reduktion der Aldehydgruppe würde eine präparativ wertvolle Alternative zu der bereits gezeigten stöchiometrischen Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz bieten und die Verbindungsklasse **3** im Rahmen einer sequenziellen Rhodiumkatalyse liefern. Die alternative katalytische Transformation des Alkens würde einen eleganten Zugang diastereomerer 3,4-substituierter Fünfringsysteme ermöglichen. Besonders die Generierung 3,4-substituierter Butyrolactone könnte als wertvoller Schlüsselschritt innerhalb asymmetrischer Naturstoffsynthesen Anwendung finden.

Im Rahmen erster sequenzieller Versuche mit dem etherverbrückten Alkinallylalkohol **1c** wurde das Reaktionsgefäß nach beendeter Cycloisomerisierung mit Wasserstoff aus einer Druckgasflasche gespült und mittels eines aufgesetzten Ballons unter Wasserstoffatmosphäre gehalten. Die Substrate zeigten unter Normaldruck keinerlei Konversion, woraufhin in den nachfolgenden Versuchen der Wasserstoffdruck erhöht wurde. Präparativ geschah dies durch die Verwendung speziell angefertigter, dickwandiger Schlenkrohre mit Schraubverschluss und den Einsatz eines Wasserstoffgenerators (UHP-40H, *Domnick-Hunter*). Die elektrolytische Kapazität des Generators ermöglicht einen ausreichenden Gasfluss, um Drücke bis zu 6 bar zu erreichen. Nach der Durchführung der Cycloisomerisierungsreaktion gemäß der optimierten Bedingungen wurde das Reaktionsgefäß unter 5 bar Wasserstoffdruck gesetzt und die Reaktionsmischung 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Unerwarteterweise trat weder die Reduktion der *in situ* generierten Carbonylseitenkette zum entsprechenden primären Alkohol auf, noch konnte die Olefinhydrierung der *exo*-Doppelbindung beobachtet werden. Stattdessen wurde eine neuartige, bicyclische Vollacetalverbindung **8b** in Form eines farblosen, feinpulvrigen Feststoffes erhalten.

Abbildung 3.90: Sequentielle Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Sequenz zum unerwarteten Vollacetal **8c**.

Durch Anlegen eines Wasserstoffdruckes durchlaufen die Enale **2** eine enantioselektive, sequenzielle Hydrierungs-Isomerisierungs-Acetalisierungssequenz im Sinne einer Domino-Reaktion. Nach der Entdeckung dieser neuen Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isomerisierungs-Acetalisierungs- (CIHIA-)Sequenz, stellte ein Screening der Reaktionsparameter (Katalysatorbeladung, Wasserstoffdruck und Reaktionszeit) den nächsten Schritt dar. Die Bestimmung der Ausbeuten der diversen Optimierungsexperimente erfolgte über quantitative GC-Messungen (siehe Tab. 3.9 und 5).

Tabelle 3.9: Optimierungsexperimente der CIHIA-Sequenz am Beispiel des Alkinallylkohols **1c**.

Eintrag	[Rh]-Dimer	BINAP	AgBF ₄	p (H ₂)	T, t	Ausbeute von 8b
1	2.5 %	5.0 %	5.0 %	1 bar	RT, 24 h	keine Reaktion
2	2.5 %	5.0 %	5.0 %	2 bar	RT, 24 h	keine Reaktion
3	2.5 %	5.0 %	5.0 %	4 bar	RT, 24 h	30 % ^{GC)}
4	2.5 %	5.0 %	5.0 %	5 bar	RT, 12 h	13 % ^{GC)}
5	2.5 %	5.0 %	5.0 %	5 bar	RT, 24 h	50 % ^{GC)}
6	5.0 %	10.0 %	10.0 %	1 bar	RT, 24 h	keine Reaktion
7	5.0 %	10.0 %	10.0 %	2 bar	RT, 24 h	keine Reaktion
8	5.0 %	10.0 %	10.0 %	5 bar	RT, 18 h	49 %
9	5.0 %	10.0 %	10.0 %	5 bar	RT, 24 h	69 %

Ausgehend von den optimierten Bedingungen der Cycloisomerisierungsreaktion (2.5 % $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$, je 5.0 % (*rac*)-BINAP-Liganden und AgBF_4) ergaben die Experimente unter Normaldruck (siehe 3.9, Eintrag 1) bzw. unter leicht erhöhtem Druck (siehe 3.9, Eintrag 2) keinerlei sequenzielle Konversion, so dass nur das Cyclisierungsprodukt **2** isoliert wurde. Auch die Verdoppelung der eingesetzten Katalysatormenge zeigte keine Initiierung eines potentiellen, konsekutiven Hydrierungsschrittes (siehe 3.9, Eintrag 6 und 7). Die geringen Druckverhältnisse und die resultierende niedrige, gelöste Wasserstoffkonzentration scheinen dabei die entscheidende limitierende Rolle zu spielen. Die Erhöhung des Druckes auf 4 bar bei niedriger Katalysatormenge zeigte erstmals eine, wenn auch geringe, Bildung des Vollacetals **8b** (siehe 3.9, Eintrag 3). Als Hauptkomponente konnte das unverbrauchte Produkt der Cycloisomerisierungsreaktion zurückgewonnen werden. Das Ergebnis deutet darauf hin, dass die Bildung der katalytisch-aktiven Spezies erst bei erhöhten Drücken erfolgt. Bereits an dieser Stelle wurde die Bildung einer katalytisch-aktiven, kationischen Rhodiumhydridspezies vermutet. Diese bildet sich dabei vermutlich *via* oxidative Addition elementaren Wasserstoffs an den *in situ* generierten, kationischen Rhodium-BINAP-Komplex der Cycloisomerisierungsreaktion. Genauere Untersuchungen hierzu folgen später im Rahmen detaillierter Mechanismusstudien. Die weitere Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 5 bar, welche den Bedingungen des ersten Experiments entspricht, die zur Entdeckung der CIHIA-Sequenz führte, resultierte in der 50 %igen Isolierung des Acetals (siehe 3.9, Eintrag 5). Eine Verkürzung der Reaktionszeiten bedingte stets eine deutliche Einschränkung der Konversion, so dass neben dem gewünschten CIHIA-Produkt stets das nicht-umgesetzte Cycloisomerisierungsprodukt als Nebenprodukt erhalten wurde. Die gemäß DC-Kontrolle vollständige Reaktion gelang mit 5.0 % $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ und 5 bar Wasserstoffdruck nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur, wobei 69 % des Acetals nach säulenchromatografischer Reinigung isoliert werden konnten. In einigen Experimenten mit kürzerer Reaktionszeit (4-6 h) zeigte sich bei der DC-Kontrolle neben den Spots des Cycloisomerisierungsproduktes und des Vollacetals ein weiterer schwacher Punkt. Bezüglich der relativen Polarität des unbekannten Intermediats lag der Wert zwischen den Polaritäten der Verbindungen **2c** und **8b**. Obwohl das Intermediat im Verlauf der Domino-Sequenz nur in sehr geringer Konzentration auftritt, gelang die Isolierung einer

3 Allgemeiner Teil

kleinen Menge in Form eines farblosen Öls. Die Aufnahme der ^{13}C - und ^{13}C -DEPT 135-NMR-Spektren belegte eindeutig die Struktur eines isomerisierten Vinylethers bzw. eines Dihydrofuranderivats **7** (siehe Abb. 3.91 und 3.92).

Abbildung 3.91: Bildung eines Vinyletherintermediats im Rahmen der CIHIA-Sequenz (signifikante ^{13}C -NMR-Verschiebungen in Klammern).

Abbildung 3.92: Vergleich der ^{13}C -NMR-Spektren des Enals **2c** (oben) und des Vinyletherintermediates **7** (mitte), sowie des ^{13}C -DEPT 135-NMR-Spektrums von **7** (unten).

Unter Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen konnte ein breites Spektrum

neuartiger, alkyl- wie auch (hetero)arylsubstituierter 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octane **8** in mittleren bis guten Ausbeuten (siehe Abb. 3.93) synthetisiert werden.

Abbildung 3.93: Synthese der bicyclischen Acetalstrukturen **8** *via* enantioselektiver, rhodiumkatalysierter CIHIA-Sequenz.

3 Allgemeiner Teil

Stellvertretend für alkylsubstituierte Strukturen wurde das Vollacetal **8a**, welches einen Methylsubstituenten trägt, synthetisiert. Da es sich in diesem Fall um ein nahezu kugelförmiges Molekül handelt, wird die mäßige Ausbeute durch die hohe Flüchtigkeit der flüssigen Verbindung bedingt. Diese Beobachtung bestätigt sich auch für die Öle **8c-8e**. Die Umsetzung divers-substituierter aromatischer Alkinallylalkohole führte zur Isolierung mittlerer Ausbeuten, wobei auch sterisch-anspruchsvolle Substituenten, etwa die 2-Naphthylgruppe, eingesetzt werden konnten. Die elektronischen Eigenschaften der Arylsubstituenten zeigen einen geringen Einfluss auf den Verlauf der Dominosequenz. Das Substitutionsmuster der Aromaten umfasste Elektronendonoren wie auch -akzeptoren und heteroarylsubstituierte Strukturen, wie etwa die thienyl- und indolsubstituierten Acetale **8k** und **8l**. Die milden Reaktionsbedingungen erlauben darüber hinaus eine hohe Toleranz für funktionelle Gruppen, wie etwa aromatische Nitro- (**8g**) oder Estergruppen (**8h**). Die Acetale sind aufgrund ihres relativ unpolaren Charakters sehr gut in Diethylether, THF und chlorierten Lösemitteln löslich.

Charakterisierung der bicyclischen Vollacetale **8**

Abbildung 3.94: Lokantensatz der Acetale **8**.

Die Aufklärung der Acetalstrukturen erfolgte mithilfe ein- sowie zweidimensionaler NMR-Spektroskopie, Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie. Die Reinheit bzw. molekulare Zusammensetzung der Verbindungen wurde mittels Verbrennungsanalyse bzw. hochauflöste Massenspektrometrie belegt. Im Falle der als Feststoffe isolierten Verbindungen (*rac*)-**8b** und (*R,R,R*)-**8i** gelang die Züchtung qualitativ hochwertiger Einkristalle und deren röntgenografische Analyse (siehe Abb. 3.95). Im Falle der Verbindung (*rac*)-**8b** konnte das Phänomen der spontanen Resolution durch Kristallisation beobachtet werden. Die Elementarzelle des monoklinen Kristalls enthält nur (*S,S,S*)-konfigurierte Acetale der

Abbildung 3.95: ORTEP-Darstellungen der Verbindungen (S,S,S) -**8b** (links) sowie (R,R,R) -**8i** (rechts) im Kristall.

Raumgruppe $P2_1/c$. Im Falle des enantiomerenreinen (R,R,R) -**8i** wurde die Raumgruppe $P2_1$ ermittelt. Die Moleküle richten sich in beiden Fällen inversionssymmetrisch im Kristallgitter aus, wobei der bicyclische Grundkörper in Richtung der Kavität eines Nachbarmoleküles ausgerichtet ist. Eine nähere Betrachtung der Bindungsverhältnisse enthüllt mehrere Torsionswinkel mit Beträgen im Bereich von $80 - 90^\circ$ (siehe Tab. 3.10). Die vicinalen Kopplungen der betreffenden Protonen liegen somit nahe des absoluten Minimums der *Karplus*-Kurve für Alkane.

Tabelle 3.10: Tabellarische Zusammenfassung der Diederwinkel der Acetalstrukturen (S,S,S) -**8b** und (R,R,R) -**8i** (rechts).

Verknüpfung	8b	8i	Verknüpfung	8b	8i
$H^1-C^1-C^2-H^2$	64.4 °	69.9 °	$H^5-C^5-C^6-H^6$	55.6 °	54.9 °
	178.0 °	172.8 °		62.9 °	63.7 °
$H^2-C^2-C^3-H^3$	81.9 °	81.6 °	$H^6-C^6-C^7-H^7$	44.5 °	44.9 °
$H^2-C^2-C^5-H^5$	79.8 °	80.8 °		161.8 °	162.0 °
$H^5-C^5-C^4-H^4$	32.0 °	30.4 °		43.3 °	43.5 °
	88.8 °	90.1 °		74.0 °	73.7 °

3 Allgemeiner Teil

In den aufgenommenen ^1H -NMR-Spektren (exemplarisches Beispiel in Abb. 3.96, ausgewählte Daten siehe Tab. 3.12) können daher charakteristische Singulettssignale des stereogenen Vollacetalzentrums $\mathbf{H}^3$ identifiziert werden.

Abbildung 3.96: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **8a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

Der elektronische Einfluss der beiden gebundenen Sauerstoffatome verursacht eine starke Tieffeldverschiebung der Methinprotonenresonanz ($\delta\ 5.07\text{-}5.24$). In Anlehnung an die Röntgenstrukturanalysen, liegt der Betrag des Diederwinkels zwischen den Protonen $\mathbf{H}^3$ und $\mathbf{H}^2$ bei etwa $81\text{-}82^\circ$ und erklärt das Auftreten des augenscheinlich kopplungsfreien Singulettssignals. Die Auflösung der sehr kleinen, vicinalen Kopplung der Wasserstoffkerne ist in den aufgenommenen Spektren nicht zu erkennen. Gleiches gilt für die Wechselwir-

kungsverhältnisse der **C**²-**C**⁵-Bindung. Das Proton **H**² steht auch dem vicinalen Nachbarproton **H**⁵ in einem kopplungsschwachen 80-81 ° Torsionswinkel gegenüber. Lediglich die diastereotopen Methylenprotonen **H**¹ bzw. **H**^{1'} treten mit dem Wasserstoffkern des **C**²-Zentrums in Resonanz. Im Falle der arylsubstituierten Beispiele treten die Signale ausnahmslos im charakteristischen Bereich benzyli-scher Methylen-gruppen (δ 2.30-3.10) auf. Bedingt durch den diastereotopen Charakter der Protonen **H**¹/**H**^{1'} verursachen die geminale Kopplung zwischen den beiden Kernen und die ³*J*-Kopplung zum benachbarten, stereogenen Zentrum die Aufspaltung zu einem klar getrennten Signalsatz zweier Dubletts eines Dubletts. Gelegentlich treten hierbei Überlagerungen zu Signalen der α -Oxymethylenprotonen **H**⁴ des Tetrahydrofuranringes auf (δ 3.94-4.28). Das Signalsplitting dieser ebenfalls diastereotopen Wasserstoffkerne schwankt zwischen einfachen Dublettstrukturen (²*J* = 8.2-8.5 Hz) über Dubletts eines Dubletts (²*J* = 7.7-8.5 Hz, ³*J* = 3.4-4.2 Hz) bis hin zu nicht-aufgelösten Multipletts. Die zweiten Kopplungspartner des stereogenen Wasserstoffkernes **H**⁵, die Methylenprotonen **H**⁶, erscheinen in Form komplex aufgespaltener Signale (dt, td, tt, tdt, m) im typischen Bereich aliphatischer Brücken (δ 1.44-1.82). Die Resonanzen der verbleibenden α -Oxy-Methylenprotonen **H**⁷/**H**^{7'} des Tetrahydropyranringes erscheinen mit einer geringfügigen Hochfeldverschiebung, neben den Signalen der entsprechenden α -Oxy-Methylenprotonen des 5-Ringes, können jedoch in den meisten Fällen signifikant unterschieden werden. Auch in diesem Fall werden die Signale aufgrund des diastereotopen Charakters der Kerne zu Dubletts eines Dubletts bzw. Triplets eines Dubletts aufgespalten (δ 3.64-3.74 sowie 3.77-3.87). Die Resonanzen der Wasserstoffkerne der jeweiligen Substituenten R (**8a**: CH₃ δ 0.94, **8b-l**: CH_{Aryl} δ 6.84-8.14) wurden in den typischen Bereichen alkyli-scher bzw. arylischer Gruppen detektiert.

In den gemessenen ¹³C-NMR-Spektren (ausgewählte Daten in Tab. 3.11) zeigt sich der Kohlenstoffkern **C**³ als charakteristische Resonanz eines acetalischen Brückenkopfes in einem extrem engen Verschiebungsfenster (δ 102.0-102.9). Die Signale der Kohlenstoffkerne **C**¹, **C**⁵ und **C**⁶ sind im charakteristischen Bereich (δ 21.7-36.6) aliphatischer, C-gebundener CH₂-Gruppen lokalisiert. Anhand der ¹³C-NMR-Signale der Brückenkopfkerne zeigt sich deutlich der starke elektronische Einfluss der Vollacetal-funktionalität. Während das Signal des Kerns **C**² aufgrund der räumlichen Nähe eine starke Tieffeld-

3 Allgemeiner Teil

verschiebung erfährt (δ 50.0-52.3), verbleiben die Resonanzen der Kerne **C**⁵ weiter im hohen Feld innerhalb eines sehr schmalen Signalfensters (δ 35.9-36.6). Die Kohlenstoffkerne der α -Oxymethylengruppen **C**⁷ (δ 58.9-59.4) und **C**⁴ (δ 70.6-71.0) können aufgrund der relativ großen Verschiebungsdifferenz klar unterschieden und den Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydropyranringen zugeordnet werden. Bezüglich der Substituenten an der Position **C**¹ unterschieden sich die gemessenen Verschiebungen (**8a**: CH₃ δ 11.7, **8c-d**: OCH₃ δ 55.2, **8b-l**: CH_{Aryl} δ 113.9-129.7) nur marginal von den entsprechenden Literaturwerten. Alle ¹³C-NMR-Spektren wurden zudem mit ¹³C-DEPT 135- sowie C,H-Cosy-NMR Experimenten verglichen und somit die Zurodnung der Signale bestätigt.

Tabelle 3.11: Ausgewählte ¹³C-NMR-Signale der CIHIA-Produkte **8**.

Verbindung	C ¹ (δ)	C ² (δ)	C ³ (δ)	C ⁴ (δ)	C ⁵ (δ)	C ⁶ (δ)	C ⁷ (δ)
8a	31.5	52.2	102.6	70.8	36.4	21.7	59.1
8b	34.9	51.8	102.4	70.7	36.0	31.3	59.0
8c	32.1	50.9	102.8	71.0	36.5	31.4	59.1
8d	34.0	52.0	102.5	70.8	36.0	31.4	59.0
8e	31.4	50.3	102.9	71.0	36.2	29.7	59.1
8f	34.5	51.9	102.6	70.8	36.0	31.4	59.1
8g	34.8	51.4	102.0	70.7	36.2	31.3	59.0
8h	34.9	51.5	102.3	70.7	36.1	31.3	59.0
8i	34.2	51.5	102.1	70.6	35.9	31.2	58.9
8j	34.9	52.3	102.6	71.0	36.2	31.6	59.4
8k	31.3	52.2	102.3	70.7	36.1	29.1	59.1
8l	31.5	50.0	102.7	71.0	36.6	24.5	59.3

Tabelle 3.12: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Acetale **8** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	H^1 (δ)	H^2 (δ)	H^3 (δ)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	H^6 (δ)	H^7 (δ)
8a	1.54 (dt, 12.9, 4.3),	1.81 (t, 7.5)	5.14 (s)	3.95 (d, 1.6)	2.35 (s)	1.14 (tt, 14.6,	(dd,
	1.84-1.89 (m)					7.4), 1.29 (dt,	11.6, 6.9),
						22.5, 7.6)	3.81-3.86 (m)
8b	2.33 (dd, 13.9, 8.5),	2.14 (t, 8.0)	5.07 (s)	3.94 (d, 8.3),	2.34-2.25	1.44 (dt, 13.1,	3.64 (dd, 11.6,
	2.53 (dd, 13.9, 7.6)			4.04 (dddd, 8.3,	(m)	4.4), 1.73 (tdt,	6.8), 3.77 (td,
				4.2, 1.7)		12.8, 6.8, 2.0)	12.2, 12.1, 4.5)
8c	2.85 (dd, 14.3, 8.1),	2.38-2.42	5.24 (s)	4.04-4.13 (m),	2.38-2.42	1.50-1.54 (m),	3.71 (dd, 11.6,
	3.10 (dd, 14.3, 7.4)	(m, Ülg.)		4.26-4.28 (m)	(m, Ülg.)	1.79 (td, 12.8,	6.8), 3.86 (td,
						6.8)	12.1, 4.4)
8d	2.31-2.37 (m, Ülg.),	2.71 (t, 8.0)	5.15 (s)	4.01 (d, 8.3),	2.31-2.37	1.49-1.54 (m),	3.72 (dd, 11.6,
	2.55 (dd, 14.0, 7.6)			4.10 (dd, 8.1,	(m, Ülg.)	1.81 (td, 12.7,	6.8), 3.84 (td,
				4.0)		6.8)	12.2, 12.0, 4.5)
8e	2.45 (dd, 13.6, 8.4),	2.26-2.29	5.16 (s)	4.01 (d, 8.2),	2.26-2.29	1.50 (dt, 13.0,	3.71 (dd, 11.6,
	2.58 (dd, 13.6, 7.1)	(m, Ülg.)		4.17 (dd, 7.4,	(m, Ülg.)	4.3), 1.81 (td,	6.8), 3.82-3.87
				3.4)		12.8, 6.8)	(m, Ülg.)
8f	2.32-2.37 (m, Ülg.),	2.20 (t, 8.0)	5.14 (s)	4.02 (d, 8.3),	2.32-2.37	1.52 (dt, 13.0,	3.70-3.74 (m),
	2.58 (dd, 13.9, 7.4)			4.12 (dd, 7.5,	(m, Ülg.)	4.3), 1.81 (td,	3.85 (td, 12.2,
				3.5)		12.7, 6.8)	12.1, 4.5)

Fortsetzung - Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Acetale **8** mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	H^1 (δ)	H^2 (δ)	H^3 (δ)	H^4 (δ)	H^5 (δ)	H^6 (δ)	H^7 (δ)
8g	2.50 (dd, 14.0, 8.1),	2.22 (t, 8.0)	5.09 (s)	4.03 (d, 8.5),	2.30 (s)	1.55 (dt, 13.1,	3.71 (dd, 11.7,
	2.68 (dd, 14.0, 4.5)			4.08-4.11 (m)		4.3), 1.80 (dd,	6.8), 3.82 (td,
8h						19.6, 12.8)	12.2, 12.1, 4.5)
	2.46 (dd, 14.0, 8.4),	2.22 (t, 8.0)	5.12 (s)	4.03 (d, 8.4),	2.29 (s)	1.52 (dt, 13.1,	3.71 (dd, 11.6,
	2.65 (dd, 14.0, 7.7)			4.12 (dd, 7.7,		4.3), 1.81 (td,	6.8), 3.84 (td,
				3.5)		12.8, 6.8)	12.2, 12.1, 4.6)
8i	2.36 (dd, 14.0, 8.4),	2.17 (t, 8.0)	5.12 (s)	4.02 (d, 8.4),	2.28-2.30	1.53 (dt, 13.1,	3.72 (dd, 11.6,
	2.56 (dd, 14.0, 7.6)			4.08-4.10 (m)	(m)	4.3), 1.81	6.8), 3.84 (td,
						(12.8, 12.7,	12.2, 12.1, 4.5)
8j						6.8)	
	2.30 (dd, 13.7, 8.4,	2.13 (t, 8.0)	5.11 (s)	3.97-4.10 (m)	2.30 (dd,	1.47-1.55 (m),	3.65-3.88 (m)
	Ülg.), 2.51 (dd,				13.7, 8.4,	1.72-1.82 (m)	
	13.8, 7.6)				Ülg.)		
8k	2.64 (dd, 15.1, 8.3),	2.25 (t, 7.9)	5.10 (s)	4.02 (d, 8.4),	2.41 (s)	1.55 (dt, 13.1,	3.74 (dd, 11.6,
	2.82 (dd, 15.1, 7.5)			4.06-4.09 (m)		4.4), 1.86 (td,	6.8), 3.85 /td,
8l						12.7, 6.8)	12.2, 12.0, 4.5)
	2.41 (dd, 14.9, 8.0),	2.21-2.26	5.07 (s)	3.97 (d, 8.4),	2.21-2.26	1.46 (dt, 13.1,	3.66 (dd, 11.6,
	2.57 (dd, 15.0, 7.6)	(m, Ülg.)		4.04 (ddd, 8.3,	(m, Ülg.)	4.3), 1.72-1.78	6.7), 3.78 (td,
				4.1, 1.4)		(m)	12.1, 12.0, 4.5)

Die Analyse eines zweidimensionalen $^1\text{H}/^1\text{H}$ -Cosy-NMR-Spektrums untermauert die bicyclische Acetalgrundstruktur und lässt die Verknüpfung der Kohlenstoffketten $\text{C}^7\text{-C}^6\text{-C}^5\text{-C}^4$ sowie $\text{C}^2\text{-C}^1$ klar erkennen.

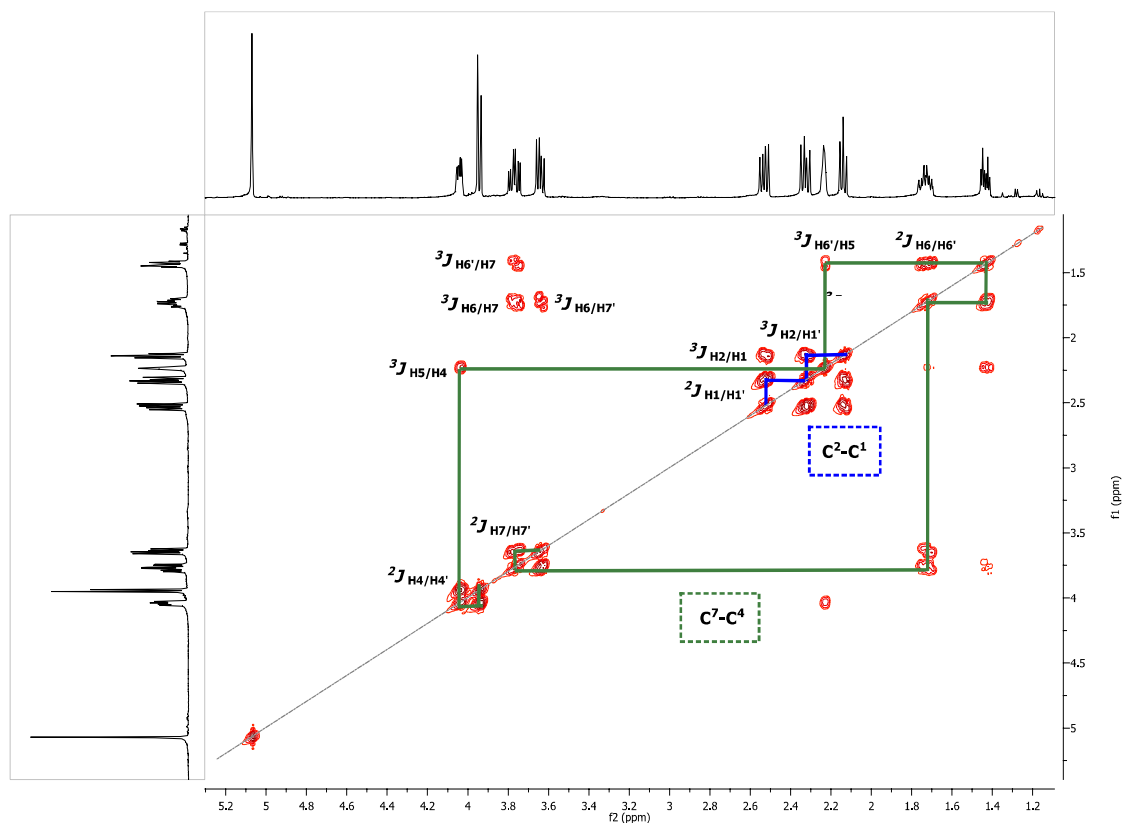


Abbildung 3.97: $^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY-NMR-Spektrum der Verbindung **8a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

Die NMR-Experimente sowie GC-MS-Messungen schließen eine Bildung eines Diastereomerengemisches im Rahmen der CIHIA-Sequenz aus. Die Synthesen mit dem Rhodium- (*rac*)-BINAP-System führen daher zu einem racemischen Gemisch der Vollacetale. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Konfigurationen der während der Dominokaskade aufgebauten Stereozentren C^2 und C^3 durch das initiale, im Rahmen der Cycloisomerisierung generierte stereogene Zentrum C^5 induziert wird. Die Durchführung der Dominosequenz

3 Allgemeiner Teil

in Kombination mit enantiomerenreinen (*R*)- bzw. (*S*)-BINAP-Liganden resultierte in der Gewinnung der entsprechend enantiomerenreinen Acetalstrukturen. Für die Ermittlung des Enantiomerenüberschusses wurden die entsprechenden racemischen Verbindungen als Standard für die Enantiomerentrennungen verwendet. Messungen mit einer analytischen HPLC und einer chiralen Cyclodextrinsäule lieferten in den meisten Fällen ((*rac*)-**8b-f**, (*rac*)-**8i**, (*rac*)-**8k-l**) eine klare Basislinientrennung der beiden enantiomeren Formen (siehe Abb. 3.98). Die Messungen der entsprechend enantiomeren Verbindungen lieferte, mit Ausnahme von (*R,R,R*)-**8k**, exzellente *ee*-Werte über 99 %.

Abbildung 3.98: Ein Vergleich der HPLC-Spektren des (*rac*)-**8b** (links), des (*R,R,R*)-**8b** (mitte) und des (*S,S,S*)-**8b** (rechts).

Die Verbindung (*rac*)-**8a** entzieht sich aufgrund der Abwesenheit UV-aktiver Molekülfragmente einer Trennung mittels chiraler HPLC. Versuche einer gaschromatografischen Trennung über chirale Cyclodextrinsäulen verliefen ebenfalls erfolglos.

Ungeklärt blieb bis zu diesem Punkt die absolute Konfiguration der drei stereogenen Zentren **C**², **C**³ sowie **C**⁵. Hierzu wurde der 4-bromphenylsubstituierte Alkinallylalkohol **1j** einer CIHIA-Sequenz mit dem Rhodium(I)/(*R*)-BINAP-Komplex unterzogen. Da sich nun am Arylsubstituent des Vollacetals ein Schweratom befand, konnte mittels anomaler Röntgenbeugung^[262] die absolute Struktur bestimmt werden. Das isolierte Enantiomer wies an allen stereogenen Zentren eine (*R*)-Konfiguration auf. Die Korrelation zwischen der Konfiguration des eingesetzten Liganden und der Induktion konfigurationsgleicher Stereozentren war somit entschlüsselt, kurzum die Verwendung des (*R*)-BINAP-Liganden führt zu (*R,R,R*)-konfigurierten Vollacetalen.

Mechanistisches Konzept der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz

Die Komplexität der Acetalstrukturen impliziert auf den ersten Blick eine mehrstufige Transformationskaskade. Betrachtet man die Massendifferenz des intermediären Enals und des korrespondierenden Acetals, so findet im Rahmen der CIHIA-Sequenz formal die Addition eines Wasserstoffmoleküls statt. Ein vernünftiger retrosynthetischer Ansatz wird durch einen Schnitt der Sauerstoff-Kohlenstoffbindung des Tetrahydropyrans eingeleitet (siehe Abb. 3.99). Das resultierende Dihydrofuran kann als reduziertes Isomer des intermediären Enals interpretiert werden. Im Falle der mehrstufigen Transformationskaskade könnte es sich daher um mindestens zwei rhodiumkatalysierte Schritte, eine katalytische Allylether-Vinylether-Isomerisierung sowie eine katalytische Reduktion der Carbonylfunktionalität, handeln.

Abbildung 3.99: Retrosynthetischer Ansatz der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz.

Dem Beweis dieses mechanistischen Konstrukts dienten Vergleichsexperimente mit Deuterium bzw. H/D-Austauschreaktionen, d. h. die CIHIA-Sequenz (siehe Experiment A in Abb. 3.100) wurde mit elementarem Deuterium anstelle elementaren Wasserstoffs durchgeführt (siehe Experiment B in Abb. 3.100). Die Analyse der Deuteriumpositionen im finalen Produkt gab Aufschluss über den reduzierenden Schlüsselschritt der Dominosequenz. Ebenso wurde ein entsprechendes Kreuzexperiment, die CIHIA-Sequenz mit Wasserstoff unter Einsatz eines selektiv deuterierten Eduktes **2c-d2** durchgeführt (siehe Experiment C in Abb. 3.100). Die NMR-spektroskopischen Daten der isolierten Verbindungen wurden jeweils mit denen der Referenzverbindung **8b** verglichen (siehe Abb. 3.102, Die markanten Signale sind in den Spektren jeweils farbig hinterlegt: Experiment A (grün), B (rot), C (gelb)). Im Rahmen des Experimentes B wurde eine 1:1-Mischung eines einfach-deuterierten Acetals **9a** und eines zweifach-deuterierten Analogons **9b** isoliert. Die Be-

Abbildung 3.100: Deuteriumexperimente im Rahmen mechanistischer Untersuchungen der CIHIA-Sequenz.

stimmung des Verhältnisses erfolgte über massenspektrometrische Untersuchungen. Das ^1H -NMR-Spektrum dieser Mischung zeigt im Vergleich zum entsprechenden ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **8b** deutlich einfachere Signalkomplexe der Methylenprotonen **H⁷**. Im relativen Vergleich zum Integral des charakteristischen Signals des Vollacetalsprotons betrug die Signalfäche der Methylenprotonen **H⁷** einen Wert von etwa 0.5. Das Deuteriumatom findet sich somit mit einer jeweils 50 %igen Verteilung sowohl in der axialen als auch äquatorialen Position **C⁷** des Tetrahydropyranringes. Das zweite Deuteriumatom der Verbindung **9b** zeigt eine Bindung zum stereogenen Zentrum **C²**. Der Wasserstoffanteil an dieser Position beträgt gemäß Integration der ^1H -NMR-Signalkurve etwa 40-50 %. In den

aufgenommenen ^{13}C -NMR-Spektren zeigt sich die Deuteriumsubstitution durch deutlich verringerte Signalintensitäten. Da die zu 100 % deuterierte Position **C⁷** in direkter Korrelation zum ehemaligen Kohlenstoffzentrum der Aldehydgruppe des Enals steht, liefert dieser Befund einen wichtigen Hinweis auf den Ablauf einer intermediären Deuterierung der Carbonylgruppe zur entsprechenden deuterierten Alkoholseitenkette.

Das Kreuzexperiment C (siehe Abb. 3.100), die CIHIA-Sequenz anhand des deuterierten Alkinallylkohols **1c-d2** (Synthese siehe Abb. 3.101), resultierte in der Isolierung einer ternären Mischung, bestehend aus einer bisdeuterierten Verbindung **10a** sowie zwei monodeuterierten Acetalen **10b** und **10c**. Das Verhältnis der Acetale wurde wiederum mittels Massenspektrometrie bestimmt und lag bei einem 1:8-Überschuss der bisdeuterierten Spezies. Im Gegensatz zum Ergebnis des Versuchs B wurden die Deuteriumsubstituenten zum einen am stereogenen Zentrum **C³** der Acetalbrücke sowie in der α -Position zum Phenylring (**C¹**) gefunden.

Abbildung 3.101: Synthese des deuterierten Alkinallylkohols **1c-d2**.

Der Signalvergleich der Methylenprotonen (**C¹**) zeigt deutliche Unterschiede in den ^1H -NMR-Spektren. Während die Integralfläche eines Signals der diastereotopen Protonen auf einen Wert von 0.3 fällt, verbleibt der Wert des korrespondierenden Signals bei 1.0. Folglich wurde nur eine der beiden diastereotopen Positionen deuteriert, während die andere weiterhin eine 100 %ige Wasserstoffsättigung aufweist. Nach der Cycloisomerisierung stellen die *endo*-cyclische und die allylische CD_2 -Gruppe des Tetrahydrofuranringes die einzige potentielle Deuteriumquelle dar.

Abbildung 3.102: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren (oben) und der ^{13}C -NMR-Spektren (unten) der Verbindung **8a** (A) und der Mischungen **9a-b** (B) sowie **10a-c** (C). Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz bzw. 125 MHz.

Der Transfer des Deuteriums erscheint in Form einer Isomerisierung des Allylalkohols zum entsprechenden Vinylalkohol als mögliche Teilreaktion der Dominokaskade. Da keinerlei Deuteriumaustausch bezüglich des Protons (**H**²) beobachtet wurde, schließt der stereospezifische Deuteriumtransfer eine Isomerisierung *via* Hydorrhodierungsschritt aus. Der geringe Wasserstoffgehalt der Position (**H**¹) spricht für das Auftreten eines H/D-Scramblings. Unter Annahme der Kombination einer rhodiumkatalysierten Hydrierung und einer Allylether-Vinylether-Isomerisierung wurden daraufhin spezielle Modellverbindungen synthetisiert und den Bedingungen des konsekutiven Hydrierungsschrittes unterworfen. Die strukturellen Eigenschaften der Modellverbindungen zielten darauf ab, selektiv eine der beiden genannten Reaktionsschritte zu unterbinden und somit den Ablauf der alternativen Reaktion zu beweisen. Als erste Modellverbindung diente der esterverbrückte Alkinallylalkohol **1q**. Nach der Cycloisomerisierungsreaktion zum korrespondierenden Lacton lieferte die Umsetzung unter den etablierten Bedingungen des sequenziellen Hydrierungsschrittes die Reduktion der *in situ* generierten Aldehydseitenkette (siehe Abb. 3.103).

Abbildung 3.103: Esterverbrückte Inallylalkohole führen unter CIHIA-Bedingungen zur Reduktion der Aldehydseitenkette.

Das 2-Hydroxyethylphenylidenlacton **11b** (**11a** und **11c-g** siehe Kap. 3.2.3.5) wurde in Form eines gelben Öls isoliert und dessen Struktur *via* NMR-Spektroskopie, hochaufgelöster Massenspektrometrie sowie IR-Spektroskopie eindeutig belegt. Wie erwartet verhindert das *Michael*-System des Lactongrundkörpers eine Migration der *exo*-cyclischen Doppelbindung und somit eine nachfolgende Ringschlussreaktion. Der präparative Ausbau dieser Reaktionssequenz wird eingehend in Kap. 3.124 beschrieben.

Als weitere Modellverbindung wurde die methylierte Form des Alkohols **3a** herangezo-

3 Allgemeiner Teil

gen. Der Methylether **12** wurde ebenso unter standardisierten Hydrierungsbedingungen umgesetzt (siehe Abb. 3.104). Die GC-MS-Analyse der Produktmischung (70 % bezogen auf den zurückisolierte Methylether **12**) bestätigte die Bildung dreier, neuer Substanzen **13a-c**. Dem GC-Spektrum konnten eindeutig drei basisliniengetrennte Signale entnommen werden, wobei in den gekoppelten EI-Massenspektren eindeutige Molekülionensignale zu erkennen waren. Neben zwei Verbindungen **13a** bzw. **13b** der Masse $m/z = 218$ ($R_f = 23.7$ min und 25.9 min), wurde eine weitere Verbindung **13c** der Masse $m/z = 220$ ($R_f = 24.6$ min) detektiert. Als Referenz wurde im Vorfeld ein GC-MS-Spektrum des Ethers **12** ($R_f = 26.8$ min, $m/z = 218$) aufgenommen.

Abbildung 3.104: Isomerisierungs- und Hydrierungsreaktionen am Beispiel (*rac*)-**12**.

Eine Trennung der Produkte konnte auf säulenchromatografischem Wege nicht bewerkstelligt werden. Das Hauptprodukt **13c** wird vermutlich durch eine rhodiumkatalysierte Hydrierung hervorgerufen. Obwohl die NMR-Daten der erhaltenen Mischung keine signifikanten Strukturbeweise lieferten, belegen sie dennoch eine Migration der *exo*-cyclischen Doppelbindung. Im Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Edukts **12** und des Produktgemisches **13a-c** (siehe Abb. 3.105) zeigte ein Verschwinden des Singulettsignals des ehemaligen *exo*-olefinischen Protons **C⁷** (δ 6.34). Ähnliches beobachtet man bezüglich der ehemals zwischen der Etherbrücke und der *exo*-cyclischen Doppelbindung vorliegenden Methylen-Gruppe **C⁵**. Das zugehörige Singulettsignal (δ 4.61) ist im Spektrum der Produktmischung nicht mehr zu sehen, stattdessen erscheint ein Multiplett im Bereich δ 5.01-5.10, welches ein klares Indiz für das Proton eines Vinylethers liefert. Die Bildung des Vinylethers **13a** und des achiralen Dihydrofurans **13b** wird auf eine Isomerisierungsreaktion zurückgeführt.

Abbildung 3.105: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren des Methylethers **12** und des Gemisches **13a-c**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

Da verlängerte Reaktionszeiten des Cycloisomerisierungsschrittes ohne weitere Variation der Reaktionsparameter zu keinerlei Dominotransformation der Enale **2** führten, liegt die Vermutung nahe, dass die aktive Rhodiumhydridspezies durch das Anlegen eines Wasserstoffüberdrucks generiert wird. Mechanistisch verläuft dies über eine oxidative Addition des elementaren Wasserstoffs an die kationische Rhodium(I)-BINAP-Spezies unter Ausbildung eines Rhodium(III)hydridkomplexes. Zur Untermauerung des Postulats eines rhodium(III)hydridkatalysierten Isomerisierungsschlüsselschrittes wurden Experimente mit dem Alkohol **3a** angeschlossen (siehe Abb. 3.106). Die Konversion wurde *via* GC verfolgt und lieferte in Anwesenheit des kationischen Rhodium(I)/(*rac*)-BINAP-Katalysators

3 Allgemeiner Teil

unter Argonatmosphäre nur Spuren des gewünschten Acetals **8**. Wird die Reaktion jedoch unter einem hohen Wasserstoffdruck durchgeführt, zeigt sich eine quantitative Bildung des Acetals.

Abbildung 3.106: Synthese des Acetals (*rac*)-**8b** ausgehend des Alkohols (*rac*)-**3a**.

Augenscheinlich nimmt die Isomerisierung unter Rhodium(I)katalyse einen sehr langsamen Verlauf, wohingegen unter Rhodium(III)hydridkatalyse eine signifikante Beschleunigung der Konversion eintritt. Das Isomerisierungspotential von Rhodiumhydridkomplexen *via* Rhodiumallylspezies wurde bereits in der Literatur beschrieben. In dem vorliegenden Fall der rhodium(III)katalysierten Isomerisierung des Allylethers zum entsprechenden Vinyl-ether setzt dies die Generierung eines Rhodium(V)allylhydridintermediates voraus.

Exkurs: Rhodiumallylkomplexe

Eines der ersten Postulate eines intermediären Rhodiumallylkomplexes geht auf *Rinehart* und *Lasky* und ihre Arbeiten zu einer rhodiumtrichloridkatalysierten Isomerisierung von 1,3-Cyclooctadien zu 1,5-Cyclooctadien zurück. Der Isomerisierungsschritt verläuft über einen Wasserstofftransfer *via* Ausbildung eines Rhodiumhydridkomplexes und Koordination eines Allylkomplexes.^[263] Bereits kurze Zeit danach präsentierte die Gruppe um *Shaw* die Synthese und Isolierung relativ stabiler $[\text{Rh}_2\text{Cl}_2(\text{all})_4]$ -Komplexe (all = Allyl, 1-Methylallyl, 2-Methylallyl, 2-Chloroallyl) sowie umfassende Studien ihres Reaktionsverhaltens.^[264] Ausführliche Erkenntnisse zur speziellen Anwendung der Allylmetallkomplexe als aktive Katalysatoren für Olefinisomerisierungen wurden jedoch erst durch *Nixon et al.* erbracht.^[265] Einleitend konnte gezeigt werden, dass die Behandlung diverser thermisch labiler π -Allyl-Rhodiumkomplexe mit Salzsäure ein breites Spektrum

alkylsubstituierter Olefine liefert. Mechanistisch wurde dies durch die Bildung einer π -Allylrhodium(III)hydridspezies erklärt, die sich durch oxidative Addition der Salzsäure bildet. Eine Gleichgewichtseinstellung *via* *H*-Migration sowie Abdissoziation des Olefinliganden generiert das freie Alken. Einen alternativen Zugang zu einer Rhodiumhydridspezies ermöglicht die Reaktion von $[\text{Rh}(\pi\text{-C}_3\text{H}_5)(\text{PF}_3)_3]$ mit elementarem Wasserstoff (siehe Abb. 3.107).^[266–268]

Abbildung 3.107: Synthese eines Rhodiumhydridkomplexes ausgehend von einer π -Allylrhodiumspezies.

Bereits *Shaw* wendete sich der Synthese kationischer Rhodiumallylkomplexe *via* Ligandenaustauschreaktionen an $[\text{RhCl}(\text{C}_3\text{H}_5)(\text{C}_5\text{H}_5)]$ zu, jedoch erhielt er die kationischen Allylrhodiumkomplexe nur in Form schwerlöslicher Tetraphenylboratsalze.^[264] *Green et al.* überwinden das Löslichkeitsproblem und ermöglichen umfassende NMR-spektroskopische Untersuchungen an $[\text{Rh}(\pi\text{-C}_4\text{H}_7)_2\text{L}_2]\text{BF}_4$ -Komplexen ($\text{L} = \text{THF}$, Phosphan, Phosphit).^[269] *Koenig* und *Knowles* untersuchten die Isomerisierungsreaktion als Nebenreaktion der rhodiumkatalysierten Olefinreduktion. Mechanistisch führten sie diese Konkurrenzreaktion auf die katalytische Aktivität einer *in situ* gebildeten Rhodium(III)hydridspezies zurück und postulierten einen π -Allyl-Mechanismus.^[270]

Exkurs: Rhodium(V)komplexe

Beispiele für stabile oder intermediäre Rhodium(V)komplexe, besonders im Rahmen von rhodium(III)- bzw. rhodium(V)katalysierten Prozessen, sind in der Literatur nur in geringer Zahl zu finden.^[271–274] Erstmalig wurde ein Rhodium(V)-Intermediat im Rahmen aromatischer Metallierungen von *Maitlis* diskutiert.^[275] Die Isolierung eines stabilen Komplexes sowie NMR-spektroskopische wie auch röntgenografische Kristallstrukturanalysen folgten bereits kurze Zeit später am Beispiel des Komplexes $[\eta\text{-Cp}^*\text{Rh}(\text{H}_2)(\text{SiEt}_3)_2]$.^[276]

3 Allgemeiner Teil

Reaktionen mit diversen Nucleophilen lieferten weitere interessante Hydridvertreter der Oxidationsstufe +V (siehe Abb. 3.109).^[277]

Abbildung 3.108: Synthese eines Rhodium(V)hydridkomplexes nach *Maitlis*.

Ein interessanter Befund ist die von *Beckett et al* geschilderte erhöhte Stabilität eines Rhodium(V)- gegenüber einem korrespondierenden Rhodium(III)-Komplex. Versetzt man den ungesättigten dimeren $[\text{Rh}_2\text{Cp}^*_2(\mu\text{-CO})_2]$ -Komplex (gelöst in Benzol) mit Triethyl- und Dimethylphenylsilan, bilden sich neben der $[\text{Rh}^{\text{III}}\text{Cp}^*(\text{CO})(\text{H})(\text{SiR}_3)]$ -Spezies zusätzlich stabile $[\text{Rh}^{\text{V}}\text{Cp}^*(\text{H})_2(\text{SiR}_3)_2]$ -Komplexe aus. Verlängerte Reaktionszeiten bewirken dabei eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes und die Begünstigung der Rhodium(V)-Bildung.^[278]

Abbildung 3.109: Rhodium(V)komplex als thermodynamisches Produkt nach *Beckett*.

Basierend auf den geschilderten Literaturangaben sowie den durchgeführten H/D-Austausch-Experimenten und gestützt durch weitere Untersuchungen zu Hydrierungs- und Isomerisierungsreaktionen an Modellverbindungen wird eine Aktivierung der kationischen Rhodium/BINAP-Spezies und die Generierung einer neuen, bezüglich Isomerisierungsreaktionen aktiveren, Rhodiumhydridkatalysatorspezies postuliert. Der mechanistische Ablauf der CIHIA-Sequenz gliedert sich in mehrere Katalyseschritte (siehe Abb. 3.110).

Nach der einleitenden Cycloisomerisierung mit dem $[\text{Rh}((R)\text{-BINAP})]^+$ -Katalysator und der Bildung des (*R*)-konfigurierten Enals **2** koordiniert die kationische Rhodiumspezies an die Doppelbindung des Olefins bzw. der Carbonylgruppe (**A**). Die folgende oxidative Addition des elementaren Wasserstoffs erzeugt eine kationische Rhodium(III)hydridspezies (**B**). Diese Transformation bewirkt die Aktivierung des vormaligen Rhodium(I)katalysators und leitet die Ausbildung einer Rhodium(V)allylhydridspezies (**C**) ein. Im Vergleich zu *Nixons* Experimenten^[267] verläuft die Bildung dieses Intermediats jedoch nicht über eine oxidative Addition von Wasserstoff an einen bestehenden Rh(I)-Allylkomplex, sondern in der inversen Reihenfolge. Der Rhodiumhydridkomplex koordiniert an das *exo*-cyclische Olefin und *via* Migration eines Wasserstoffs in α -oxy-Position des Tetrahydrofuranrings bildet sich der Allylrhodiumhydridkomplex aus. Ein alternativer Hydrorhodierungsmechanismus kann aufgrund des Hydrierungsexperiments B zur Bildung der Produkte **9a-c** ausgeschlossen werden. Läge diese Alternative vor, so müsste auch in der benzylichen Position des Acetals eine Deuteriumsubstitution zu finden sein (siehe Abb. 3.111).

Der Isomerisierungsschritt wird begleitet durch einen primären Isotopeneffekt wie auch einen bevorzugten, stereospezifischen *syn*-Transfer des Wasserstoffatoms. Dieses Konzept liefert eine schlüssige Erklärung für den alleinigen Wasserstofftransfer im Rahmen des Experimentes B (Produkte **9a-c**) sowie das Auftreten eines H/D-Scramblings im Falle des Hydrierungsexperiments des deuterierten Inallylalkohols **1c-d2** (Produkte **10a-c**). Eine reduktive Eliminierung des Rhodium(V)allylhydridkomplexes (**C**) setzt den entsprechenden Vinylether (**D**), welcher in geringen Mengen isoliert und charakterisiert wurde, frei. Die Koordination der Rhodium(III)hydridspezies an die Carbonyldoppelbindung leitet eine Aldehydreduktion zur entsprechenden primären Alkoholseitenkette *via* Insertion in die Kohlenstoff-Sauerstoff-Doppelbindung ein. Durch eine abschließende Eliminierung

Abbildung 3.110: Postulierter Mechanismus der enantioselektiven, rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz.

und Acetalisierung wird das (*R,R,R*)-konfigurierte bicyclische Vollacetal **8** sowie der initiale, kationische Rhodium/(*R*)-BINAP-Komplex erhalten. Da nicht genau geklärt werden konnte, ob auch der finale Acetalisierungsschritt unter Rhodiumkatalyse verläuft, kann eine formale Lewis- oder Brønstedsäurekatalyse nicht ausgeschlossen werden. Der faciale

Abbildung 3.111: Ausgeschlossene Variante eines Hydrorhodierungsschrittes innerhalb der CIHIA-Sequenz.

Angriff der Hydroxylgruppe innerhalb des Acetalisierungstransformation wird durch die Konfiguration des ersten Stereozentrums der Cycloisomerisierung gesteuert. Im Falle der Verwendung von (*R*)-BINAP wird das (*R*)-konfigurierte Enalintermediat und letztendlich das (*R,R,R*)-konfigurierte Acetal gebildet. Der Alkyl- bzw. Arylsubstituent ragt dabei immer auf die Seite des fünfgliedrigen Ringes, dem ehemaligen Tetrahydrofuransystem.

Transformation *via* reduktive Acetalspaltung

Funktionalisierte Tetrahydrofurane sind in vielen komplexen Strukturen und Naturstoffen, etwa Furanolignanen (siehe Abb. 3.112),^[279–281] als Grundbausteine zu finden.^[282–285]

Abbildung 3.112: Exemplarische Furanolignane.

Als wertvolle Synthesebausteine stellen sie daher ein interessantes präparatives Ziel dar. Der asymmetrische Zugang zu substituierten Tetrahydrofuranen, etwa durch eine asym-

3 Allgemeiner Teil

metrische Hydrierung der korrespondierenden Alkyliden- oder Arylidenderivate, wurde bislang nicht berichtet.

Die Gruppe um *Langer* beschäftigte sich intensiv mit heterogenen palladiumkatalysierten Hydrierungen an 2,3-, 2,4- und auch 2,5-disubstituierten Tetrahydrofuranen, wobei das Synthesekonzept jedoch nur zu Gemischen der jeweiligen Diastereomere führte. (siehe Abb. 3.113).^[286,287]

Abbildung 3.113: Hydrierungen an Alkyliden- und Arylidentetrahydrofuranen/pyrrolidinen nach *Langer*.

Ein enantioselektiver Zugang zu analogen Alkylidenbutenoliden gelang der gleichen Gruppe lediglich über eine enzymatische kinetische Racematspaltung (siehe Abb. 3.114).

Abbildung 3.114: Kinetische Resolution zur Gewinnung enantiomerenreiner Alkylidenbutenolide nach *Langer*.

Die Vollacetale erwiesen sich als erstaunlich stabil gegenüber der Einwirkung diverser Säuren. Sowohl unter Zugabe von Salzsäure wie auch TFA konnte keine säurekatalysierte Acetalspaltung beobachtet werden. Ebenso fand kein säurekatalysierter Austausch in An-

wesenheit von D₂O statt. Eine reduktive Öffnung der Vollacetalstrukturen **8**, d. h. der reduktive C,O-Bindungsbruch, offeriert einen alternativen Syntheseweg zu chiralen Tetrahydrofuran- bzw. Tetrahydro-2*H*-pyranbausteinen. In der Literatur finden sich zahlreiche Beispiele reduktiver Acetalöffnungen mittels BH₃-NMe₃ und katalytischer Mengen Aluminium(III)chlorids an diversen Vollacetalensystemen.^[288–290] Alternativ konnten Acetalstrukturen spirocyclischer Diole sowie Perhydrofuro[2,3-*b*]pyrane unter Verwendung von DIBAL-H (siehe Abb. 3.115) geöffnet werden.^[291,292]

Abbildung 3.115: Acetalöffnungen mittels DIBAL-H nach *Cossy* (oben) und *Contelles* (unten).

Besonders das Beispiel nach *Contelles* ist im Kontext der vorliegenden Arbeit von großem Interesse, da die selektive Öffnung eines Tetrahydrofuranringes gegenüber einem Tetrahydropyransystem beschrieben wird. Ließe sich dieses Konzept auf die Vollacetalstrukturen **8** übertragen, so ermögliche dies einen eleganten Zugang zu enantiomerenreinen (2*R*,3*R*)- bzw. (2*S*,3*S*)-Tetrahydropyranen **14**. Es wurden daher mehrere Versuche anhand des phenylsubstituierten Vertreters **8b** durchgeführt (siehe Tab. 3.116).

Lediglich mittels DIBAL-H konnte eine Konversion des Vollacetals **8b** erzielt werden, wobei die Produktbildung temperaturabhängig ist. Während die Umsetzung bei Raumtemperatur ein etwa äquimolares Verhältnis zweier neuer Verbindungen A und B lieferte, ermöglichte die Umsetzung bei tieferer Temperatur die selektive Acetalöffnung vermutlich zu Gunsten des kinetischen Produktes. Es wurde vermutet, dass es sich im Falle der beiden

3 Allgemeiner Teil

Tabelle 3.13: Versuche zu reduktiven Acetalspaltungen der Verbindung (*rac*)-**8b**.

Nr.	Hydridspezies	Additiv	T, t	Ausbeute
1	1.1 eq. Triethylsilan	1.1 eq. TFA	RT, 24 h	k. U.
2	2.2 eq. Triethylsilan	2.2 eq. TFA	RT, 24 h	k. U.
3	20 eq. BH ₃ *NMe ₃	20 eq. AlCl ₃	RT, 24 h	k. U.
4	3.0 eq. DIBAL-H	-	RT, 18 h	23 %, A (14) 25 %, B (15)
5	3.0 eq. DIBAL-H	-	-35 °C, 16 h	73 %, A (14)

isolierten Verbindungen um das entsprechende Tetrahydropyran **14** und das konstitutionsisomere Tetrahydrofuran **15** handelt (siehe Abb. 3.116).

Abbildung 3.116: Reduktive Acetalöffnung mittels DIBAL-H.

Die Strukturaufklärung beider literaturunbekannter Verbindungen gestaltete sich schwierig. Zwar belegten die spektroskopischen und spektrometrischen Analysen eindeutig die Bildung der Strukturen **14** und **15**, jedoch konnte keine eindeutige Zuordnung des Fünf- bzw. Sechsringes erfolgen. Da es sich in beiden Fällen um zähe Öle handelte, schied die Möglichkeit einer Röntgenstrukturanalyse aus. Der eindeutige Strukturbeweis gelang erst durch eine weitere Funktionalisierung. Die Idee war es, eine NMR-Sonde durch Transformation der Hydroxylgruppe, etwa einer Veresterung, einzuführen. Beide Alkohole **14** und **15** wurden demnach unter Standardbedingungen einer *Steglich*-Veresterung mit *p*-Nitrobenzoesäure umgesetzt (siehe Abb. 3.117).

Erfreulicherweise konnte ein Veresterungsprodukt, das Tetrahydropyrandderivat **16**, in Form eines kristallinen Feststoffs isoliert und einer röntgenografischen Strukturanalyse (siehe

Abbildung 3.117: *Steglich*-Veresterung der Alkohole **14** und **15**.

Abb. 3.118) unterzogen werden. Alternativ handelte es sich im Falle des isolierten Öls um das entsprechende Tetrahydrofuranderivat **17**.

Abbildung 3.118: ORTEP-Darstellung des veresterten Tetrahydropyranes (*rac*)-**16** (links) sowie intermolekulares Stacking (rechts) im Kristall.

Im Kristall nehmen die Moleküle der Verbindung **16** die Positionen einer I2/a-Raumgruppe ein. Die Moleküle sind dabei gegenläufig ausgerichtet. Der Abstand zwischen den Ebenen der aromatischen Systeme beträgt 3.94 Å und liegt somit im erwarteten Bereich gestapelter aromatischer Systeme.

Charakterisierung der Verbindungen **14** bzw. **16** und **15** bzw. **17**

Abbildung 3.119: Lokantensatz der Verbindungen **14** bzw. **16** und **15** bzw. **17**.

Im Rahmen der massenspektrometrischen Messungen konnten die Molekülionenpeaks ($m/z = 206$) der Alkohole **14** und **15** jeweils eindeutig identifiziert werden, ein Vergleich der Fragmentierungsmuster wies jedoch ebenso keine signifikanten Unterschiede auf. Im Falle der Esterderivate **16** und **17** konnte unter Analyse im EI-Modus nur der Molekülionenpeak des Sechsringsystemes detektiert werden. Das relativ labile Tetrahydrofuranderivat **17** wurde anhand eines $[M-OH]^+\bullet$ -Fragmentes nachgewiesen. Die 1H - (siehe Abb. 3.120 und Tab. 3.14) wie auch ^{13}C -NMR-Spektren (siehe Tab. 3.15) der Alkohole **14** und **15** zeigen im direkten Vergleich nur geringe Abweichungen auf. Die Resonanzen der Methylenprotonen **H^{3A}** wie auch **H^{2B}** treten aufgrund ihres diastereotopen Charakters als deutlich getrennte Signalpaare im hohen Feld auf (δ 1.46-1.67). Direkt benachbart und etwas tieffeldverschoben erscheinen die Signale der stereogenen Zentren **H^{6A}** und **H^{2A}** bzw. **H^{6b}** und **H^{3B}** (δ 1.95-2.15). Die Signale der Benzylprotonen **H^{7A}**/**H^{7B}** sind als deutliche Dubletts von Dubletts aufgrund der vicinalen Kopplungen ($^3J = 13.7$ Hz bzw. 13.3 Hz) im charakteristischen Bereich zu lokalisieren. Die Resonanzen der verbleibenden drei α -Oxymethylenprotonenpaare erscheinen sowohl im Falle des Tetrahydropyranes **14** wie auch Tetrahydrofurans **15** als z. T. stark überlagerte Multipletts.

Abbildung 3.120: Vergleich der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **14** (oben) und **15** (unten). Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

Auch anhand der entsprechenden zweidimensionalen NMR-Spektren konnten die Fünf- und Sechsringstrukturen nicht eindeutig unterschieden werden (siehe Abb. 3.121). In beiden Fällen lassen sich die Verknüpfungen der $\text{C}^{5\text{A/B}}\text{-C}^{6\text{A/B}}\text{-C}^{7\text{A/B}}$ -Kette (blau in Abb. 3.121) wie auch der $\text{C}^{1\text{A/B}}\text{-C}^{2\text{A/B}}\text{-C}^{3\text{A/B}}\text{-C}^{4\text{A/B}}$ -Kette (grün in Abb. 3.121) klar erkennen. Das signifikante Unterscheidungskriterium stellt jedoch die vicinale Kopplung der stereogenen Zentren $\text{H}^{6\text{A}}\text{-H}^{3\text{B}}$ bzw. $\text{H}^{6\text{B}}\text{-H}^{2\text{A}}$ dar. Zwar lassen sich die Kopplungen der stereogenen Zentren in den $^1\text{H}/^1\text{H}$ -Cosy-NMR-Spektren klar erkennen (siehe schwarzer Kreis in Abb. 3.121), doch entzieht sich die Möglichkeit einer klaren Signalzuordnung. Da die Kettenglieder $\text{C}^{1\text{A/B}}$ und $\text{C}^{4\text{A/B}}$ nicht eindeutig unterschieden und einem Signalsatz zugeordnet werden können, kann letztendlich auch keine Aussage darüber getroffen werden, welche vicinale Kopplung ($^3J_{(\text{H}^{6\text{A}}/\text{H}^{3\text{B}})}$ oder $^3J_{(\text{H}^{6\text{B}}/\text{H}^{2\text{A}})}$) entsprechend vorliegt.

Abbildung 3.121: Vergleich der $^1\text{H}/^1\text{H}$ -Cosy-NMR-Spektren der Verbindungen **14** (oben) und **15** (unten). Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

Die nachfolgende Veresterung bewirkte eine deutliche Tieffeldverschiebung der Resonanzen der Methylenprotonen **H^{1A}** bzw. **H^{1B}**. Das Signal dieses Protonenpaares kann daher als NMR-Sonde herangezogen werden und ermöglicht in den ¹H,¹H-Cosy-NMR-Spektren der Verbindungen **16** (siehe Abb. 3.122) und **17** eine signifikante Unterscheidung der stereogenen Zentren. Die Zuordnungen der Signale (siehe Tab. 3.14 und 3.15) und Strukturen decken sich mit dem Ergebnis der röntgenografischen Kristallstrukturanalyse.

Abbildung 3.122: ¹H/¹H-Cosy-NMR-Spektrum der Verbindung **16**. Aufnahme bei $T = 300$ K in CDCl₃, 500 MHz.

3 Allgemeiner Teil

Tabelle 3.14: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale Verbindungen **14**, **15**, **16** und **17** mit Signal-splitting.

Verb.	H ¹ δ	H ² δ	H ³ δ	H ⁴ δ	H ⁵ δ	H ⁶ δ	H ⁷ δ
14	3.64 (dtd, Ülg.)	1.95 (dd)	1.46 (dd), 1.61 (ddd)	3.43 (td), 3.97-4.00 (m)	3.24-3.27 (m), 3.64 (dtd, Ülg.)	2.02 (dtd)	2.61 (dd), 2.71 (dd)
15	3.42-3.58 (m, Ülg.)	1.47-1.52 (m), 1.67 (dt)	2.01 (dq)	3.42-3.58 (m, Ülg.), 4.04 (dd)	3.42-3.58 (m, Ülg.), 3.83 (dd)	2.15 (tt)	2.60 (dd), 2.79 (dd)
16	4.40 (d, 7.6)	2.37 (ddd)	1.57- (d), 1.71-1.79 (m)	3.48 (td), 4.01 (d)	3.31 (d), 3.68 (dd)	1.97-1.99 (m)	2.66 (dd), 2.81 (dd)
17	4.18 (dt), 4.23-4.27 (m)	1.69 (dt), 1.83 (dt)	2.00 (dd)	3.47 (dd, Ülg.), 4.03 (dd)	3.47 (dd, Ülg.), 3.83 (dd)	2.16 (dd)	2.61 (dd), 2.72 (dd)

Tabelle 3.15: Ausgewählte ^{13}C -NMR-Signale Verbindungen **14**, **15**, **16** und **17**.

Verb.	C ¹ δ	C ² δ	C ³ δ	C ⁴ δ	C ⁵ δ	C ⁶ δ	C ⁷ δ
14	68.1	40.8	25.4	69.9	64.9	38.1	31.3
15	61.7	36.3	42.0	73.4	73.9	47.1	39.5
16	67.5	38.4	25.5	67.7	69.6	37.6	31.4
17	64.9	32.2	42.2	73.7	73.3	47.1	39.4

3.2.3.5 Enantioselektive Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz

Die rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktion stellt eine wertvolle Methode zur Synthese der Alkyliden- und (Hetero)arylidenbutyrolactone **2p-u** dar. Auch anhand dieser Substanzklasse wurden sequenzielle Hydrierungsversuche im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens unternommen. Die Entwicklung und Untersuchung potentieller Transformationen unter relativ milden Bedingungen, d. h. unter geringen Druckverhältnissen, stand dabei im Vordergrund.

Der phenylsubstituierte, esterverbrückte Inallylalkohol **1q** diente bereits in Kap.3.2.3.4 im Rahmen der mechanistischen Untersuchungen der CIHIA-Sequenz als Modellverbindung. Nach der sequenziellen Reaktion unter erhöhtem Wasserstoffdruck konnte das entsprechende Butyrolacton **11b** isoliert werden. Das Verbrückungselement des fünfgliedrigen Ringes spielt dabei die entscheidende Rolle und lenkt den Verlauf der Hydrierungssequenz (siehe Abb. 3.123).

Abbildung 3.123: Ether- bzw. Esterverbrückung als entscheidendes Element des Reaktionsverlaufes.

Da im Falle der Alkyliden- und Arylidene lactone keine Allylethergruppe vorliegt, tritt alleinig die Reduktion der Aldehydseitenkette auf. Eine Verkürzung der Reaktionszeiten beeinträchtigt die vollständige Umsetzung und resultiert in der Reisolierung des Cycloisomerisierungsprodukts. Der reduktive Schritt verläuft daher relativ langsam und eine vollständige Konversion lässt sich erst nach 24 h Reaktionszeit feststellen.

Im Gegensatz zu den Versuchen der stöchiometrischen Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz am Beispiel des Lactons (siehe Kap. 3.2.3.1) werden mittels der katalytischen Variante keine Produktgemische erhalten. Die *via* oxidativer Addition von H₂ gebildete

3 Allgemeiner Teil

Rhodiumhydridspezies sowie die Abwesenheit einer nucleophilen Borhydridspezies unterbinden eine potentielle konjugierte Additionsreaktion.

In präparativer Analogie zur CIHIA-Sequenz konnte ein interessantes Spektrum an Alkylden- und Aryliden-2-hydroxyethylactonen **11a-f** sowie ein Vertreter aus der Reihe der Pyrrolidine **11g** dargestellt werden (siehe Abb. 3.124).

Abbildung 3.124: Enantioselektive CI-Hydrierungssequenz zu 2-Hydroxyethyldihydrofuranen **11a-f** und -pyrrolidin **11g**.

Die mäßige Ausbeute des Pyrrolidinbeispiels liegt in der nur mittelmäßigen Darstellung des Intermediates **2v** (56 %) begründet. Folglich erschwert sich die Abtrennung des Sequenzproduktes und beeinträchtigt zusätzlich die isolierte Produktmenge. Die Detektion der Alkohole **11a-g** erfolgte auf leichtem Wege *via* DC, da die Alkohole im Vergleich zu den Aldehyden einen deutlich polaren Charakter tragen. Da die Produkte jedoch mittels UV-Lampe nur schwach zu erkennen sind, empfiehlt sich ein Anfärben mit ethanolischer

KMnO₄-Lösung. Die Produkte wurden in Form farbloser bis gelber Öle erhalten und besaßen einen angenehm süßlich-aromatischen Geruch.

Charakterisierung der Cycloisomerisierungs-Hydrierungsprodukte **11**

Abbildung 3.125: Lokantensatz der Butyrolactone **11**.

Der Strukturbeweis wurde mittels ¹H-, ¹³C- sowie ¹³C-DEPT 135- und zweidimensionalen NMR-Spektren erbracht. Die Auswertungen wurden zudem mit IR-spektroskopischen Messungen sowie Massenspektrometrie (z. T. auch GC-MS) gestützt und die molekulare Zusammensetzung *via* HR-MS bestätigt. Die ¹H- und ¹³C-NMR-Daten (siehe Tab. 3.17 und 3.16) weichen nur geringfügig von denen der Verbindungen **2** bzw. **3** ab. Die Existenz der Hydroxylgruppe wird durch das Auftreten breiter Banden (3528-3417 cm⁻¹) in den IR-Spektren bewiesen. Ebenso zeigen die gemessenen EI-Massenspektren jeweils deutliche Molekülionenpeaks und charakteristische Massenfragmente, die auf eine Abspaltung der Seitenkette ([M-C₂H₅]^{+•}) bzw. eines Wassermoleküles zurückgeführt werden.

Tabelle 3.16: Ausgewählte ¹³C-NMR-Signale der Lactone **11** der CI-Hydrierungssequenz.

Verbindung	C ¹ (δ)	C ² (δ)	C ³ (δ)	C ⁴ (δ)	C ⁵ (δ)	C ⁶ (δ)	C ⁷ (δ)
11a	60.1	36.6	37.8	71.3	170.7	129.0	139.1
11b	59.4	36.5	39.4	70.8	169.4	133.4	139.8
11c	60.0	37.2	39.9	71.0	160.9	126.7	140.0
11d	60.1	37.0	39.8	71.0	169.5	127.1	140.2
11e	59.8	38.0	40.9	71.6	170.0	128.0	139.6
11f	59.9	38.0	39.8	72.0	170.4	125.4	136.0

Tabelle 3.17: Ausgewählte ^1H -NMR-Signale der Lactone **11** der Cl-Hydrierungssequenz mit Signalsplitting und Kopplungskonstanten [Hz].

Verbindung	OH (δ)	H ¹ (δ)	H ² (δ)	H ³ (δ)	H ⁴ (δ)	H ⁷ (δ)
11a	1.69-1.74 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)	3.69 (dd, 11.5, 5.4)	1.69-1.74 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.84 (dt, 17.5, 5.8)	3.10-3.17 (m)	3.99 (dd, 9.0, 5.3), 4.42 (dd, 14.7, 6.0)	6.26 (qd, 7.3, 2.1)
11b	2.30 (s)	3.65 (t, 6.0)	1.70-1.77 (m), 1.83-1.89 (m)	3.21-3.26 (m)	4.00 (dd, 9.0, 4.8), 4.40 (m)	6.86 (m)
11c	1.67-1.77 (m)	3.77-3.83 (m)	1.83-1.88 (m), 1.92-1.98 (m)	3.28-3.34 (m)	4.10 (dd, 9.0, 4.5), 4.48 (dd, 9.0, 7.8)	6.84-6.94 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)
11d	1.59 (s)	3.78 (t, 6.1)	1.79-1.89 (m)	3.25-3.39 (m)	4.11 (5.5, 3.5), 4.49 (9.0, 7.6)	6.89 (d, 1.9)
11e	1.61 (s)	3.78 (t, 6.0)	1.82-2.00 (m)	3.23-3.37 (m)	4.10 (dd, 9.0, 4.5), 4.48 (dd, 9.0, 7.5)	6.73-6.82 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)
11f	1.62 (s)	3.78 (t, 6.1)	1.76-1.98 (m)	3.23-3.42 (m)	4.12 (dd, 9.0, 4.7), 4.51 (dd, 9.0, 7.7)	7.02-7.07 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)
11g	1.61-1.68 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$)	3.71 (t, 6.3)	1.61-1.68 (m, $\ddot{\text{U}}\text{lg.}$), 1.88 (td, 12.4, 6.2)	2.92-2.94 (m)	4.04-4.14 (m)	6.28 (d, 1.8)

Die *ee*-Bestimmung war auch bezüglich dieser Verbindungen mit Hindernissen behaftet. Nachdem die Versuche einer Trennung der Racemate *via* chiraler GC und chiraler analytischer HPLC misslangen, wurde ein exemplarischer Vertreter ((*rac*)-**11b**) acyliert.

Abbildung 3.126: Exemplarische *ee*-Bestimmung *via* Esterderivat.

Mittels HPLC konnte eine Basislinientrennung des racemischen Esterderivates **18** erzielt und ein exzellenter Enantiomerenüberschuss über 99 % des korrespondierenden (*R*)-Enantiomers ermittelt werden.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 3.127: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**18** und (*R*)-**18**.

Die Versuche einer Cyclisierung dieser enantiomerenreinen Verbindungen, d. h. die nucleophile, konjugierte Addition der Hydroxylgruppe an das *Michaels*system waren nicht erfolgreich. Die Versuche mit einer sterisch anspruchsvollen Base (DBU), deren nicht-nucleophiler Charakter eine konkurrierende Additionsreaktion unterbindet, zeigte keinerlei Konversion im Rahmen der Reaktionskontrolle *via* DC. Auch in einem parallelen Versuch mit NBS zeigte sich keine Cyclisierungsreaktion (siehe Abb. 3.128).

Abbildung 3.128: Versuche einer Cyclisierung des Butyrolactons **11b**.

3.2.3.6 Enantioselektive Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungssequenz

In den vorangegangenen Kapiteln 3.2.3.4 und 3.2.3.5 konnte die Aktivität und das Hydrierungspotential des nach der Cycloisomerisierung verbleibenden Rhodiumkatalysators bewiesen werden. In Hinblick auf eine weitere sequenzielle Hydrierungsreaktion bietet sich die Nutzung der Rhodiumspezies im Sinne einer direkten reduktiven Aminierung (DRA, siehe Kap. 3.1) an. Das Ziel bestand in der konsekutiven Transformation des *in situ* generierten Enals unter Zugabe eines sekundärenamins zum korrespondierenden Iminiumion und abschließender rhodiumkatalysierter Hydrierung zum entsprechenden tertiären Amin. Präparativ wurde hierbei nach beendeter Cycloisomerisierung das entsprechende sekundäre Amin im Überschuss zugesetzt, das Reaktionsgefäß mit Wasserstoffgas geflutet und unter Wasserstoffnormaldruck 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach einer säulenchromatografischen Reinigung an Aluminiumoxid der Aktivitätsstufe IV konnten die Produkte **19** in Form gelber bis roter Öle isoliert werden (siehe Abb. 3.129).

Nach der Cycloisomerisierung wurde die Aminkomponente zugegeben, wobei sich die Reaktionslösung stets dunkelbraun färbte. Das Reaktionsgefäß wurde mit einem starken Wasserstoffstrom gespült und nach wenigen Minuten unter Wasserstoffatmosphäre ($p = 1 \text{ atm}$) bildete sich ein schwarzer Niederschlag. Die Amine wurden vor Verwendung einer destil-

Abbildung 3.129: Enantioselektive Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungssequenz.

lativen Reinigung unterzogen und unter Luftausschluss gelagert. Die Reaktionskontrolle des reduktiven Aminierungsschrittes zeigte auch nach längeren Reaktionszeiten eine nur unvollständige Konversion an, d.h. neben dem entsprechenden unpolaren Amin war auch stets das Cycloisomerisierungsprodukt auf der DC-Platte zu erkennen. Die Zugabe von Molsieb zeigte keine signifikante Erhöhung der Ausbeute. Um zu klären welcher Reaktionsschritt die limitierende Rolle spielt, wurde das Enal **2** in einer stöchiometrischen reduktiven Aminierung, d. h. unter Zugabe des Piperidins und einer stöchiometrischen Menge Natriumcyanoborhydrid umgesetzt. Die Ausbeute belief sich in diesem Fall auf 74 % und lag somit im annähernd gleichen Bereich wie die katalytische Variante. Folglich wurde auch **19c** im Rahmen der stöchiometrischen reduktiven Aminierung synthetisiert und in 78 % Ausbeute isoliert. Dem gegenüber deutet die geringe Ausbeute (12 %) der katalytischen Variante auf eine unvollständige rhodiumkatalysierte Hydrierung der Iminzwischenstufe hin. Da neutrale Rhodiumkomplexe tendenziell eine höhere Hydrierungsaktivität als ihre korrespondierenden kationischen Analoga aufweisen, wurde versucht den kationischen Rhodium/BINAP-Komplex nach der Cycloisomerisierung in die entsprechend neutrale Form überzuführen. Dazu wurde das Reaktionsgemisch mit Tetrabutylammoniumchlorid

3 Allgemeiner Teil

versetzt ehe die reduktive Aminierung durchgeführt wurde. Auch diese Abwandlung lieferte kein besseres Ergebnis.

Charakterisierung der Substanzklasse **19**

Abbildung 3.130: Lokantensatz der Amine **19**.

Der Strukturbeleg wurde durch ^1H -, ^{13}C -NMR- und IR-Spektroskopie sowie massenspektrometrische Messungen erbracht. Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale der Tetrahydrofurangrundkörper sowie Arylsubstituenten unterscheiden sich nur gering von den Signalen der entsprechenden Cycloisomerisierungsprodukte **2**. Lediglich anstelle des Singulettsignals des Carbonylprotons erscheinen die Protonen der Aminsubstituenten im jeweils charakteristischen Bereich.

Die entsprechenden Molekülionenpeaks sind in den EI-Massenspektren klar zu erkennen. Im Falle des Amins **19a** konnten aus der Chloroform-*d*-Lösung der NMR-Probe Kristalle des korrespondierenden Hydrochlorids gewonnen einer röntgenografischen Kristallstrukturanalyse (siehe Abb. 3.131) unterzogen werden.

Abbildung 3.131: OTREP-Darstellung des entsprechenden Hydrochlorids der Verbindung (*S*)-**19a** im Kristall.

Analog zu den bereits diskutierten Verbindungen **3**, **5** und **8** konnten auch die Amine **19** in der (*S*)- und (*R*)-Konfiguration, begleitet von exzellenten Enantiomerenüberschüssen,

Abbildung 3.132: ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **19a**. Aufnahme bei $T = 300\text{ K}$ in CDCl_3 , 500 MHz.

dargestellt werden. Die Bestimmung der *ee*-Werte gelang erneut mittels analytische HPLC mit einer chiralen Cyclodextrinsäule.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 3.133: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**19c** und (*R*)-**19c**.

3.3 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierung mit dem kationischen Rh(BINAP)-Komplex eignet sich für ein breites Substratspektrum alkyl- und (hetero)arylsubstituierter Alkinallylkohole und stellt eine wertvolle Methode zum chemo- wie auch stereoselektiven Aufbau von Alkyliden- und Arylidenfünfringsystemen in guten bis sehr guten Ausbeuten und exzellenten Enantiomerenüberschüssen dar.

Basierend auf dieser Initialreaktion konnten erfolgreich neue Konsektivreaktionen angeschlossen und sequenzielle Rhodiumkatalysen im Sinne eines Ein-Topf-Verfahrens entwickelt werden. Der Rhodiumkatalysator konnte hierbei sequenziell für weitere Transformationen wie Hydrierungen, reduktive Aminierungen und konjugierte 1,4-Additionsreaktionen genutzt werden.

Die Exploration neuer Hydrierungssequenzen zeigte eine hohe Chemo Selektivität des sequenziellen Reduktionsschrittes. So lieferte die Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz ausgehend von den esterverbrückten Alkinallylkoholen die korrespondierenden seitenkettenreduzierten Lactone, wohingegen die Verwendung der etherverbrückten Substrate in der Bildung neuartiger Vollacetal *via* CIHIA-Sequenz resultierte.

Im Falle der intermediären Tetrahydrofuranstrukturen ermöglicht die Generierung einer Rhodium(III)hydridspezies die Isomerisierung des Allylethersystems zum korrespondierenden Vinylethersystem. Dieser ungewöhnliche Rh(III)/Rh(V)-katalysierte Prozess über eine Rhodium(V)allylspezies stellt einen interessanten Ausgangspunkt für nachfolgende Studien dar. Neben der Isolierung der intermediären Rhodium(V)spezies eröffnet besonders die Übertragung dieses neuartigen Isomerisierungsschrittes ein neues Feld präparativer Möglichkeiten (siehe Abb. 3.134).

Abbildung 3.134: Rhodium(III)/Rhodium(V)-katalysierte Isomerisierung eines Allylethers zum korrespondierenden Vinylether.

4 Experimenteller Teil

4.1 Vorbemerkungen

Alle Reaktionen, besonders die Katalyse- und Tieftemperaturreaktionen wurden, falls nicht anders angegeben, mittels *Schlenk*-, Septum- und Kanülentechnik durchgeführt. Die Handhabung und Lagerung luft- sowie feuchtigkeitssensitiver Substanzen erfolgte in einer UniLab Glovebox der Firma *MBraun* unter Argonatmosphäre. Absolute Lösemittel wurden nach Standardmethoden getrocknet und destilliert. Ausnahmen bildeten hierbei trockenes Dichlorethan, Dichlormethan, Tetrahydrofuran sowie Diethylether, welche einer MB-SPS-800 Lösungsmitteltrocknungsanlage der Firma *MBraun* entnommen wurden. Alle weiteren Lösemittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Die verwendeten, nicht selbst hergestellten Chemikalien wurden von den Firmen *Acros Organics*, *Sigma-Aldrich*, *Fluka*, *ABCR* und *Merck* kommerziell erworben. Im Falle der Hydrierungsreaktionen bei Atmosphärendruck wurde der Wasserstoff einer Gasflasche entnommen. Für Reaktionen unter erhöhtem Wasserstoffdruck (p bis zu 5 bar) diente ein Wasserstoffgenerator des Typus UHP-40H der Firma *Domnick-Hunter* als Wasserstoffquelle. Die Reinigung der Rohprodukte erfolgte durch Flash-Chromatographie an Kieselgel 60, Korngröße 0.04-0.063 mm der Firma *Macherey* und *Nagel* (Düren) bzw. Aluminiumoxid, Typ 5016 A der Firma *Merck KGaA* (Darmstadt). Im Falle des basischen Aluminiumoxids wurde die Aktivitätsstufe IV der *Brockmann*-Skala durch Zugabe an 10 % Wasser eingestellt. Alle säulenchromatografischen Trennungen wurden mittels Flash-Technik durchgeführt, wobei ein Überdruck von 2 bar (Druckluft) angelegt wurde. In Ausnahmefällen erfolgte die säulenchromatografische Reinigung mit Hilfe eines *Biotage SP4* Aufreinigungssystems und wurde an gegebener Stelle mit dem Kürzel *IsoleraTM Flash Purification Sy-*

4 Experimenteller Teil

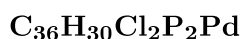
stem, *Biotage* vermerkt. Der Reaktionsfortschritt wurde qualitativ bei allen Reaktionen *via* Dünnschichtchromatographie verfolgt. Verwendet wurden Aluminiumfertigfolien (beschichtet mit Kieselgel 60 F₂₅₄) sowie Aluminiumfertigfolien (beschichtet mit Aluminiumoxid 60 F₂₅₄ neutral) der Firma *Merck KGaA* (Darmstadt). Die Detektion der Substanzen erfolgte durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm sowie Anfärben mit ethanolischer Molybdätdiäthylphosphorsäurelösung oder wässriger Kaliumpermanganatlösung. Angegeben sind hierbei die R_f -Werte mit den jeweiligen Laufmittelgemischen. In einigen Fällen wurde der Reaktionsverlauf zusätzlich mittels GC-MS-Messungen beobachtet. Hierfür diente ein GC-2010 gekoppelt mit einer GC-MS-QP2010S-Einheit der Firma *Shimadzu* (DB-5-MS Säule, Helium als Trägergas). Die Auswertung der Daten erfolgte mittels GC-MS Solution der Firma *Shimadzu*. ¹H-NMR Spektren wurden auf den Geräten AC 300, Avance DRX 300, Avance DRX 500 und Avance DRX 250 der Firma *Bruker* gemessen. Die chemische Verschiebung mit der Bezeichnung δ bezieht sich auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bzw. auf das verwendete, deuterierte Lösungsmittel und wird in ppm angegeben. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett; m: Multiplett. ¹³C-NMR Spektren wurden an einem AC 300 und Avance DRX 500 der Firma *Bruker* gemessen. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ bezieht sich auf Tetramethylsilan ($\delta = 0$) bzw. das verwendete, deuterierte Lösungsmittel und wird in ppm angegeben. Die Signale werden wie folgt abgekürzt: CH₃, CH₂, CH, C_{quart}. Die massenspektrometrischen Untersuchungen wurden in der massenspektrometrischen Abteilung des Organisch-Chemischen Instituts der *Ruprecht-Karls* Universität Heidelberg und in der massenspektrometrischen Abteilung der Anorganischen und Organischen Chemie der *Heinrich-Heine*-Universität Düsseldorf durchgeführt. Besonders die Durchführung der HR-MS Messungen wurde in den massenspektrometrischen Abteilungen der *Ruprecht-Karls* Universität Heidelberg sowie des MPI für Bioanorganische Chemie in Mülheim durchgeführt. Die UV/Vis-Spektren wurden auf einem 84252 A Diode Array Spectrophotometer der Firma *Hewlett Packard* durchgeführt. Die IR-Spektren wurden mit einem *Bruker* Vector 22 FT-IR aufgenommen. Hierbei wurden die Feststoffe mit Kaliumbromid zu Presslingen verarbeitet sowie Öle als Filme aufgenommen. Die Elementaranalysen wurden im Mikroanalytischen Labor des Chemischen Instituts der *Ruprecht-Karls* Uni-

versität Heidelberg und im Mikroanalytischen Labor des Pharmazeutischen Instituts der *Heinrich-Heine-Universität* Düsseldorf durchgeführt. Die Röntgenstrukturanalysen wurden von Dr. Frank Rominger (*Ruprecht-Karls Universität* Heidelberg) sowie Prof. Walter Frank (*Heinrich-Heine-Universität* Düsseldorf) durchgeführt. Die GC-Messungen wurden unter Verwendung einer DB-5 Säule auf einem GC-2010 der Firma *Shimadzu* (Duisburg) durchgeführt, wobei Wasserstoff als Trägergas diente. Ein Wasserstoffgenerator des Typus UHP-40H der Firma *Domnick-Hunter* diente hierbei als Wasserstoffquelle. Die Auswertung der Daten erfolgte mittels GC Solution der Firma *Shimadzu*. Alle Bestimmungen der Enantiomerenüberschüsse erfolgte *via* chirale HPLC-Technik mittels eines HP 1090 Liquid Chromatograph (Serie II) der Firma *Hewlett-Packard* unter Verwendung einer Chiralpak IA-Säule (*DAICEL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.*). Die Auswertung der Daten erfolgte mittels HP ChemStations der Firma *Hewlett-Packard*. Die Messung der optischen Rotation chiraler Verbindungen erfolgte mittels eines Polarimeter 341 der Firma *Perkin-Elmer* (Wellenlänge $\lambda = 589$ nm).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

4.2.1 Synthese der eingesetzten Katalysatoren

Dichlorobis(triphenylphosphan)palladium(II)^[293]



[701.91]

In einem sekurierten 250 ml *Schlenk*kolben wurden 70 ml Methanol vorgelegt und unter Rühren im Stickstoffgegenstrom 2.03 g (11.4 mmol) Palladium(II)chlorid eingetragen. Zu der roten Suspension wurden 2.20 g (51.9 mmol) Lithiumchlorid gegeben und der Ansatz unter Rühren auf 60 °C erhitzt. Nach 1.5 h bei 60 °C entstand eine dunkelrote, klare Lösung, zu der im Stickstoffgegenstrom eine Lösung aus 7.40 g (28.2 mmol) Triphenylphosphan in 20 ml trockenem THF gegeben wurde. Es fiel ein gelber Feststoff aus. Die Suspension wurde noch 20 min bei lang 60 °C gerührt, der Feststoff anschließend über eine Glasfritte filtriert, zweimal mit je 10 ml Methanol und einmal mit 10 ml Diethylether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Umkristallisation (Methanol/Diethylether).

Gelber Feststoff (quantitativ). **Smp.** 265 °C (Lit.: 267-270 °C)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.09-7.99 (m, 30H). **³¹P-NMR** (CDCl₃, 200 MHz): δ 24.5 (s), 34.0 (s). **ESI MS** (m/z (%)): 339.6 ([M]⁺, 100), 340.5 (25).

Bis- μ -chloro-[1,2:5,6-(1,5-cyclooctadien)]-rhodium(I) ^[293]



[493.08]

In einem 50 ml Schlenkkolben wurden 16 ml Wasser mit 4 ml Ethanol gemischt und unter Rühren 2.0 g (7.6 mmol) Rhodium(III)chlorid-Trihydrat zugegeben. Zu der roten Lösung wurden 2.2 g (7.7 mmol) Natriumcarbonat-Decahydrat gegeben, wobei die Lösung sich kurz gelb verfärbte, sofort jedoch wieder dunkelrot wurde. Man gab 3 ml (24.5 mmol) 1,5-Cyclooctadien hinzu, erhitze auf 80 °C und ließ die Reaktionsmischung 17 h bei dieser Temperatur rühren. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, welcher filtriert, mit *n*-Pentan und Methanol/Wasser (5:1) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet wurde.

Gelber Feststoff (1.5 g, 3.0 mmol, 80 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.73 (q, ³*J* = 7.4 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 8H), 2.28-2.85 (m, 8H), 4.20 (s, 8H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.1 (CH₂), 78.9 (CH).

4.2.2 Synthese der Vorstufen

5-Iodobenzo-[1,3]dioxol ^[294]



[247.93]

In einem 100 ml Zweihalskolben wurden 24.4 g (0.20 mol) Benzo-[1,3]-dioxol in 30 ml Essigsäure gelöst und über eine 1 h bei Raumtemperatur 100 ml einer 2.5 *M* Iodmonochloridlösung (40.0 g, 0.25 mol auf 100 ml Essigsäure) zugetropft. Die klare Lösung färbte

4 Experimenteller Teil

sich dabei tiefbraun. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt, wobei sich eine tiefbraune Lösung bildete. Nach etwa 16 h wurden 300 ml Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung mit 600 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumsulfitlösung gewaschen, wobei sich die organische Phase vollständig entfärbte. Anschließend wurde die organische Phase vorsichtig und tropfenweise mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt (starke CO₂-Entwicklung!) und die Phasen getrennt. Abschließend wurde nochmals mit Wasser und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration erfolgte die Destillation der Lösemittel bei vermindertem Druck. Der orange-braune Rückstand wurde fraktioniert destilliert.

Oranges Öl (31.8 g, 0.128 mol, 64 %), Sdp. 110-120 °C (p = 7 mbar).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 5.93 (s, 2H), 6.57 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 82.4 (C_{quart}), 101.6 (CH₂), 110.7 (CH), 117.9 (CH), 130.8 (CH), 148.0 (C_{quart}), 149.9 (C_{quart}).

GC-MS: R_f = 6.35 min, m/z = 247.9 ([M]⁺).

3-Iodindol^[295]



[242.95]

In einem 500 ml Dreihalskolben wurden 12.3 g (0.16 mol) 85%iges Kaliumhydroxid und 7.67 g (65.5 mmol) Indol unter Rühren in 120 ml DMF gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 16.5 g (64.4 mmol) Iod in 140 ml DMF getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde 1 h lang bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 1 l Wasser, welches 0.7 % Ammoniakwasser und 0.1 % Natriumsulfit enthielt, gegeben. Der gebildete Niederschlag

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

wurde abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Das Produkt wurde im Hochvakuum über Nacht getrocknet.

Hellgelber Feststoff (12.0 g, 49.5 mmol, 75 %). Das Produkt wurde direkt für die anschließende Reaktion eingesetzt.

3-Iodo-1-tosyl-1*H*-indol^[296]



[396.96]

In einem 250 ml Zweihalskolben wurden 6.00 g (24.7 mmol) 3-Iodindol mit 2.5 g (62 mmol) Natriumhydroxid in 100 ml Dichlormethan vorgelegt. Die Lösung wurde unter Rühren bei RT langsam mit 12.2 g (64.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 24 h lang bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser und wässriger Kochsalzlösung gewaschen, die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Nach Destillation der Lösemittel *in vacuo*, wurde der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel gereinigt.

Heller, beiger Feststoff (Ausbeute n. b.). **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:1 (SiO₂), R_f = 0.60).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 397 ([M]⁺, 100), 242 ([M-C₇H₇O₂S]⁺, 77), 155 ([C₇H₇O₂S]⁺, 44), 139 (12), 115 ([C₈H₅N]⁺, 38), 91 ([C₇H₇]⁺, 70), 88 (12), 65 (17).

(*Z*)-4-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol^[297]



[172.11]

In einem 1 l Dreihalskolben wurde 88.0 g (1.0 mol) 2-Buten-1,4-diol in 700 ml trockenes Dichlormethan gelöst, 528 mg (0.04 mmol) *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat zugegeben und die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden langsam 84.6 g (1.0 mmol) Dihydropyran zugetropft. Nach beendeter Zugabe ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte über Nacht. Anschließend wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zur Reinigung einer Flash-Chromatografie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Farbloses Öl (99.0 g, 0.57 mol, 57 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.33).

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ 1.47-1.56 (m, 4H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.75-1.81 (m, 1H), 2.91 (br, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 4.04-4.26 (m, 4H), 4.56-4.63 (m, 1H), 5.62-5.81 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 19.4 (CH₂), 25.5 (CH₂), 30.7 (CH₂), 58.6 (CH₂), 62.3 (CH₂), 62.6 (CH₂), 97.7 (CH), 128.3 (CH), 132.6 (CH).

3-Phenylprop-2-in-1-ol

[132.06]

In einem sekurierten 250 ml *Schlenk*kolben wurden 50 ml trockenes THF vorgelegt und 4.19 g (41.0 mmol) Phenylacetylen gelöst. Die klare Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und bei dieser Temperatur rasch 28.1 ml *n*-Buli (45.0 mmol, $c = 1.6\text{ M}$, Lösung in *n*-Hexan) zugetropft. Es bildete sich eine gelbe Lösung aus. Nach 30 min Rühren bei -78 °C folgte die Zugabe an 0.82 g (27.3 mmol) Paraformaldehyd. Das Polymer löste sich nicht, so dass man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen ließ und über Nacht bei RT rührte. Am nächsten Morgen zeigte sich eine leicht getrübbte, gelbe Mischung. Es war kein Niederschlag zu erkennen, der Aldehyd hatte vollständig reagiert. Die Reaktionskontrolle *via* DC zeigte eine vollständige Produktbildung an. Es folgte Hydrolyse der Mischung mit etwa 200 ml Aqua dest. und dreimalige Extraktion mit Diethylether. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Filtration, wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Dichlormethan 1:2) an Kieselgel unterzogen.

Gelbes Öl (3.11 g, 23.5 mmol, 86 %), TLC (*n*-Hexan/Dichlormethan 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.12$).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.83 (br, 1H), 4.48 (s, 2H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.38-7.45 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 51.9 (CH₂), 85.9 (C_{quart}), 87.4 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 131.9 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 132 ([M]⁺, 58), 131 ([M-H]⁺, 100), 115 ([M-OH]⁺, 20), 104 (25), 103 (55), 102 ([C₈H₆]⁺, 14), 78 (30), 77 (44), 63 (13).

GC-MS: $R_f = 14.7\text{ min}$, $m/z = 132.0$ ([M]⁺).

3-Phenylprop-2-in-1-ol- d_2 **[134.07]**

In einem sekurierten 500 ml *Schlenk*kolben wurden 250 ml trockenes THF vorgelegt und 3.83 g (37.4 mmol) Phenylacetylen gelöst. Die klare Lösung wurde auf -78 °C gekühlt und bei dieser Temperatur rasch 25.7 ml *n*-Buli (41.2 mmol, $c = 1.6$ M, Lösung in *n*-Hexan) zugetropft. Es bildete sich eine gelbe Lösung aus. Nach 30 min Rühren bei -78 °C folgte die Zugabe an 1.00 g (31.2 mmol) Paraformaldehyd- d_2 . Das Polymer löste sich nicht, so dass man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen ließ und über Nacht bei RT rührte. Am nächsten Morgen zeigte sich eine leicht getrübbte, gelbe Mischung. Es war kein Niederschlag zu erkennen, der Aldehyd hatte vollständig reagiert. Die Reaktionskontrolle *via* DC zeigte eine deutliche Produktbildung. Es folgte Hydrolyse der Mischung mit etwa 300 ml Aqua dest. und dreimalige Extraktion mit Diethylether. Nach Trocknung mit Natriumsulfat und Filtration, wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Dichlormethan 1:2) an Kieselgel unterzogen.

Gelbes Öl (3.95 g, 29.4 mmol, 79 %), TLC (*n*-Hexan/Dichlormethan 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.12$).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.73 (br, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.38-7.47 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 68.3 (CD₂), 85.9 (C_{quart}), 87.3 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.7 (CH), 131.9 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 134 ([M]⁺, 71), 133 ([M-H]⁺, 100), 132 (13), 117 ([M-OH]⁺, 25), 106 (27), 105 (35), 104 (27), 103 (9), 80 (11), 79 (31), 78 (31), 77 ([C₆H₅]⁺, 20).

GC-MS: $R_f = 14.6$ min, $m/z = 134.1$ ([M]⁺).

3-Bromoprop-1-inylbenzol**[193.97]**

In einem sekurierten 250 ml *Schlenk*kolben wurden 6.48 g (24.7 mmol) Triphenylphosphan in 100 ml Dichlormethan gelöst und die klare Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur folgte die langsame Zugabe an 3.95 g (24.7 mmol, 1.27 ml) Brom. Die Lösung färbte sich dabei allmählich gelb und wurde 15 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Bereits nach wenigen Minuten trat die Bildung einer gelb-milchigen Suspension ein. Anschließend wurden 3.10 g (23.5 mmol) 3-Phenylprop-2-in-1-ol zugetropft, wobei sich die Suspension allmählich wieder in eine intensiv gelbe Lösung wandelte. Die Reaktionskontrolle nach 30 min Reaktionszeit zeigte einen vollständigen Umsatz an. Die Reaktionslösung wurde auf 600 ml *n*-Hexan gegossen, wobei das gebildete Triphenylphosphanoxid ausfiel. Der Niederschlag wurde filtriert, das Lösemittel unter vermindertem Druck destilliert und das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel unterzogen.

Gelbes Öl (4.42 g, 22.7 mmol, 96 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.63).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 4.15 (s, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 196 ([M(⁸¹Br)]⁺, 5), 194 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 5), 116 ([M-(⁷⁹Br)]⁺, 10), 115 ([C₉H₇]⁺, 100), 114 ([M-⁸¹Br]⁺, 4), 89 ([C₇H₅]⁺, 10), 57 (9).

GC-MS: R_f = 16.9 min, m/z = 193.9 ([M(⁷⁹Br)]⁺) und m/z = 195.9 ([M(⁸¹Br)]⁺).

3-Bromoprop-1-ynylbenzol- d_2 **[195.99]**

In einem sekurierten 500 ml *Schlenk*kolben wurden 6.69 g (25.5 mmol) Triphenylphosphan in 150 ml Dichlormethan gelöst und die klare Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur folgte die langsame Zugabe an 4.08 g (25.5 mmol, 1.32 ml) Brom. Die Lösung färbte sich dabei allmählich gelb und wurde 30 min lang bei dieser Temperatur gerührt. Bereits nach wenigen Minuten trat die Bildung einer gelb-milchigen Suspension ein. Anschließend wurden 3.26 g (24.3 mmol) 3-Phenylprop-2-in-1-ol- d_2 zugetropft, wobei sich die Suspension allmählich wieder in eine intensiv gelbe Lösung wandelte. Die Reaktionskontrolle nach 30 min Reaktionszeit zeigte eine vollständige Umsetzung an. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterzogen.

Gelbes Öl (4.51 g, 22.9 mmol, 94 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.63).

1H -NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 7.27-7.34 (m, 3H), 7.37-7.46 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 15.2 (CD₂), 84.3 (C_{quart}), 86.9 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 128.5 (CH), 129.1 (CH), 132.1 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 198 ([M(^{81}Br)⁺, 5), 196 ([M(^{79}Br)⁺, 5), 118 (9), 117 ([C₉H₅D₂]⁺, 100), 59 (8).

GC-MS: R_f = 16.8 min, m/z = 196.0 ([M(^{79}Br)]⁺) und m/z = 198.0 ([M(^{81}Br)]⁺).

(Z)-4-(Prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol^[298,299]**C₇H₁₀O₂****[126.07]**

In einem 1 l Zweihalskolben mit Schliffolive wurden 350 ml THF vorgelegt und 11.0 g (1.10 eq, 0.28 mol) 60%iges Natriumhydrid suspendiert. Es wurden langsam 44.1 g (0.50 mol) (Z)-2-Buten-1,4-diol zugetropft und bis zum Ende der zu beobachtenden Wasserstoffentwicklung bei Raumtemperatur gerührt. Danach erwärmte man etwa 30 min lang auf 60-65 °C, ließ etwas abkühlen und gab vorsichtig und langsam 40.88 g (0.275 mol, 30%ige Lösung in THF) 3-Brom-propin zu. Die erhaltene Mischung wurde 18 h lang unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch durch Zugabe an 300 ml Wasser hydrolysiert, mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Destillation der Lösemittel unter vermindertem Druck erfolgte ein säulenchromatografische Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (28.4 g, 225 mmol, 45 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.30 (s, 1H), 2.43 (t, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 4H), 4.17 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H), 5.60-5.65 (m, 1H), 5.77-5.82 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 57.4 (CH₂), 58.6 (CH₂), 65.1 (CH₂), 75.0 (C_{quart}), 79.6 (CH), 127.4 (CH), 133.3 (CH).

4.2.2.1 Terminale Arylalkine

Die Synthese der terminalen Arylalkine erfolgte ausgehend der entsprechenden Aryliodide nach zweierlei Varianten. Variante A) erfolgte gemäß einer *Sonogashira-Hagihara*-Kupplung mit Trimethylsilylacetylen und anschließender Entschützung mittels Fluorid.^[300] Nach Variante B) wurden die Arylalkine auf direktem, einstufigem Weg mittels einer *Kumada-Corriu*-Kupplung erhalten.^[301]

Variante A : Allgemeine Vorschrift für die *Sonogashira-Hagihara*-Kupplungen:

In einem sekurierten Zweihalskolben wurde trockenes THF vorgelegt und das Arylhalogenid sowie TMSA gelöst. Nach Zugabe des Kupferiodids und des $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ bildete sich eine gelbe Suspension. Die Reaktion wurde durch die Zugabe an Triethylamin gestartet und die Suspension wandelte sich dabei rasch in eine gelb-braune Lösung. Die Reaktionsmischung wurde entsprechend des in der Tabelle angegebenen Zeitraums gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte *via* GC-MS. Nach vollständiger Umsetzung wurde das ausgefallene Ammoniumsalz filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether gewaschen. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, auf Celite adsorbiert und einer säulenchromatografischen Reinigung an Kieselgel unterzogen. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in Tabelle 4.1.

Allgemeine Vorschrift für die Entschützung mittels Fluoriden: In einem Einhalskolben unter Luftatmosphäre wurde das entsprechende Trimethylsilylarylethynylaren in Methanol (p.A.) vorgelegt. Unter Rühren wurde Kaliumfluorid zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte *via* DC sowie GC-MS. Nach vollständiger Umsetzung wurde die Reaktionsmischung mit Aqua dest. hydrolysiert und es folgte mehrmalige Extraktion mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel *in vacuo* destilliert. Der ölige Rückstand wurde mittels Flash-Chromatografie an Kieselgel (*n*-Hexan) gereinigt. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in Tabelle 4.2.

Variante B: Allgemeine Vorschrift für die *Kumada-Corriu*-Kupplungen): In einem sekurierten Schlenkkolben wurde trockenes THF vorgelegt und das Arylhalogenid

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.1: Überblick der *Sonogashira-Hagihara*-Kupplungen

Nr.	Arylhalogenid	TMSA	a) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ b) CuI c) Triethylamin d) THF	T, t	Ausbeute
1	2-Iodthiophen	1.5 eq	a) 1.5 %, 1.5 mmol, 1.05 g	RT→	14.1 g
	21.0 g	150 mmol	b) 1.5 %, 1.5 mmol, 288 mg	55 °C,	78.2 mmol
	100 mmol	14.7 g	c) 3 eq, 300 mmol, 30.4 g	27 h	74 %
			d) 500 ml		
2	5-Iodobenzo-	1.1 eq	a) 2 %, 0.6 mmol, 420 mg	RT,	6.42 g
	[d]-[1,3]dioxol	33 mmol	b) 2 %, 0.6 mmol, 114 mg	69 h	29.4 mmol
	7.44 g	3.24 g	c) 2 eq, 60 mmol, 6.07 g		98 %
	30 mmol		d) 250 ml		

Tabelle 4.2: Überblick der Entschützungen mittels Fluorid

Nr.	Arylhalogenid	Kaliumfluorid	Methanol	T, t	Ausbeute
1	2-Iodthiophen	76.5 mmol	150 ml	RT,	6.18 g
	13.8 g, 76.5 mmol	4.4 g		16 h	57.1 mmol
					74 %
2	5-Iodobenzo-	58.8 mmol	200 ml	RT,	3.94 g
	[d]-[1,3]-dioxol	3.42 g		18 h	27.0 mmol
	29.4 mmol, 6.40 g				92 %

gelöst. Zu der farblosen Lösung wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ zugegeben, wobei sich eine sofortige Gelbfärbung der Lösung einstellte. Es folgte rasches Zutropfen einer 0.5 M Ethinylmagnesiumbromidlösung (in THF) und Rühren bei RT. Nach etwa 5 min trat bereits eine deutliche milchig-gelbe Trübung der Reaktionsmischung auf. Es wurde bei RT weitergerührt und die quantitative Umsetzung *via* GC-MS kontrolliert. Es folgte Hydrolyse der Reak-

4 Experimenteller Teil

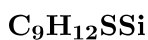
tionsmischung mit einer gesättigten, wässrigen NH_4Cl -Lösung, Extraktion mit *n*-Pentan und Trocknung mit Natriumsulfat. Nach Filtration und Destillation der Lösemittel wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in den Tabellen 4.3 und 4.2.

Tabelle 4.3: Überblick der *Kumada-Corriu*-Kupplungen

Nr.	Arylhalogenid	Grignard-	a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	Ausbeute
		lösung	b) THF	
1	4-Anisyl	75 mmol	a) 5 %, 2.5 mmol, 2.89 g	6.30 g, 47.7 mmol
		50.0 mmol, 11.70 g	150 ml	b) 100 ml 95 %
2	4-Tolyl	75 mmol	a) 5 %, 2.5 mmol, 2.89 g	4.12 g, 35.5 mmol
		50.0 mmol, 10.9 g	150 ml	b) 150 ml 71 %

Alle terminalen Alkine wurden nur für kurze Zeit im Kühlschrank gelagert und relativ rasch weiter funktionalisiert. Besonders im Fall des thienylsubstituierten Vertreters zeigte sich auch bei Lagerung unter Lichtausschluss bereits nach kurzer Zeit eine deutliche Braunfärbung.

Trimethyl(thiophen-2-ylethynyl)silan



[180.04]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

Orange-rotes Öl (14.1 g, 78.2 mmol, 74 %), TLC (*n*-Hexan (SiO_2), $R_f = 0.51$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.25 (s, 9H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.24-7.25 (m, 1H).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 0.1 (CH_3), 97.7 (C_{quart}), 99.0 (C_{quart}), 123.4 (C_{quart}), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 132.8 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 180 ($[\text{M}]^+$, 27), 167 (9), 166 (15), 165 ($([\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 107 ($[\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$, 1), 97 ($[\text{C}_5\text{H}_9\text{Si}]^+$, 2), 82 ($[\text{C}_4\text{H}_2\text{S}]^+$, 8), 73 ($[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$, 1).

2-Ethynylthiophen



[108.00]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (n -Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

Braunes Öl (6.18 g, 57.1 mmol, 74 %), **TLC** (n -Hexan (SiO_2), $R_f = 0.62$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 3.26 (s, 1 H), 6.90 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.7$ Hz, 1 H), 7.17-7.22 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 76.9 (C_{quart}), 81.2 (CH), 122.0 (C_{quart}), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 133.0 (CH).

Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylethynyltrimethylsilan



[218.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (n -Hexan $\rightarrow$ n -Hexan/Diethylether 5:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Orange-rotes Öl (6.42 g, 29.4 mmol, 98 %), **TLC** (n -Hexan (SiO_2), $R_f = 0.33$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 0.21 (s, 9H), 5.94 (s, 2H), 6.71 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H),

4 Experimenteller Teil

6.89 (d, $^4J = 1.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 0.2 (CH_3), 92.5 (C_{quart}), 101.5 (CH_2), 105.2 (C_{quart}), 108.5 (CH), 112.1 (CH), 116.6 (C_{quart}), 127.0 (CH), 147.5 (C_{quart}), 148.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 218 ($[\text{M}]^+$, 37), 205 (5), 204 (17), 203 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 145 ($[\text{M}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3]^+$, 2), 101 (22), 93 (3), 77 (3).

GC-MS: $R_f = 21.2$ min, $m/z = 218.0$ ($[\text{M}]^+$).

5-Ethynylbenzo[*d*][1,3]dioxol



[146.04]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

Oranges Öl (3.94 g, 27.0 mmol, 92 %), **TLC** (*n*-Hexan (SiO_2), $R_f = 0.33$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.95 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.73 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.00 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 75.8 (CH), 83.7 (C_{quart}), 101.6 (CH_2), 108.6 (CH), 112.2 (CH), 115.5 (C_{quart}), 127.1 (CH), 147.6 (C_{quart}), 148.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 146 ($[\text{M}]^+$, 100), 145 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 69), 89 (13), 88 (18), 87 (12), 86 (6), 73 (12), 63 (8), 62 (36).

GC-MS: $R_f = 12.3$ min, $m/z = 146.0$ ($[\text{M}]^+$).

1-Ethynyl-4-methoxybenzol



[132.06]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl (2.44 g, 18.5 mmol, 93 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 2:1 (SiO₂), R_f = 0.67).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.92 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.75-6.77 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 55.5 (CH₃), 76.0 (CH), 83.9 (C_{quart}), 114.1 (CH), 114.4 (C_{quart}), 133.8 (CH), 160.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 132 ([M]⁺, 100), 117 ([M-CH₃]⁺, 35), 102 ([M-CH₂O]⁺, 6), 89 ([C₇H₅]⁺, 48), 63 (23), 62 (11).

GC-MS: R_f = 10.1 min, m/z = 132.1 ([M]⁺).

1-Ethynyl-4-methylbenzol



[116.06]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

Braunes Öl (4.12 g, 35.5 mmol, 71 %), **TLC** (*n*-Hexan (SiO₂), R_f = 0.67).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.34 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 7.05-7.17 (m, 2H), 7.26-7.44 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.7 (CH₃), 76.7 (C_{quart}), 84.0 (CH), 119.2 (C_{quart}),

4 Experimenteller Teil

129.3 (CH), 132.2 (CH), 139.2 (C_{quart}).

4.2.2.2 Arylpropionsäuren

Allgemeine Vorschrift: In einem ausgeheizten *Schlenk*kolben wurde trockenes THF und das terminale Arylalkin vorgelegt. Die farblose Lösung wurde mittels Aceton/Trockeneisbad auf -78 °C gekühlt. Innerhalb 5 min erfolgte die Zugabe an *n*-Butyllithium und die Reaktionsmischung wurde bei -78 °C weitergerührt, wobei sich die Lösung individuell stark gelb bis orange-braun färbte und vereinzelt etwas eintrübte. Anschließend wurde CO₂-Gas (aus einer Gasflasche) durch die Reaktionsmischung geblasen, wobei sich die Lösung in allen Fällen entfärbte. Vereinzelt schied sich während der Gaseinleitung ein farbloser Niederschlag ab. Die Reaktionsmischung wurde mit Natronlauge basisch gestellt und die Reaktionsmischung mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase mit verdünnter HCl sauer gestellt und wiederum mit CH₂Cl₂ extrahiert. Es folgte Waschen der organischen Phase mit wässriger Kochsalzlösung und Trocknen mit wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Filtration der organischen Phase wurde das Lösemittel *in vacuo* entfernt und das Produkt als in Form eines festen Rückstandes erhalten. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in Tabelle 4.4.

Tabelle 4.4: Synthese der Arylpropionsäuren

Nr.	Arylalkin	<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in <i>n</i> -Hexan)	THF	a) t ₁ (-78 °C), b) t ₂ (-78 °C → RT)	Ausbeute
1	Phenyl	24.0 mmol	200 ml	a) 15 min	2.45 g
	20 mmol	15.0 ml		b) 2.5 h	16.8 mmol
	2.0 g				84 %
2	4-Anisyl	62.0 mmol	500 ml	a) 30 min	8.39 g
	47.7 mmol	38.8 ml		b) 19 h	47.6 mmol
	6.30 g				99 %
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Synthese der Arylpropionsäuren - Fortsetzung

Nr.	Arylalkin	<i>n</i> -Butyllithium (1.6 M in <i>n</i> -Hexan)	THF	a) t_1 (-78 °C), b) t_2 (-78 °C → RT)	Ausbeute
3	4-Tolyl	43.9 mmol	500 ml	a) 30 min	4.16 g
	33.8 mmol	27.5 ml		b) 18 h	26.0 mmol
	3.92 g				77 %
4	2-Thienyl	74.3 mmol	200 ml	a) 30 min	8.36 g
	57.1 mmol	46.4 ml		b) 18 h	55.0 mmol
	6.18 g				96 %
5	5-Benzo-	35.0 mmol	250 ml	a) 15 min	4.98 g
	dioxol	21.9 ml		b) 18 h	26.2 mmol
	27.0 mmol				97 %
	3.94 g				

3-Phenylpropionsäure



[146.04]

Farbloser Feststoff (2.45 g, 16.8 mmol, 84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.38 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H), 7.46 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $^3J = 7.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 80.3 (C_{quart}), 89.1 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 128.9 (CH), 131.3 (CH), 133.5 (CH), 158.2 (C_{quart}).

3-(4-Methoxyphenyl)propionsäure



[176.05]

Gelber-oranger Feststoff (8.39 g, 47.6 mmol, 99 %), Smp. 121 °C (Zersetzung ab 119 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 500 MHz): δ 3.87 (s, 3 H), 7.2 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 7.58 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H), 11.66 (br, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 125 MHz): δ 56.0 (CH_3), 81.1 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 112.1 (C_{quart}), 115.5 (CH), 135.7 (CH), 155.8 (C_{quart}), 162.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 176 ($[\text{M}]^+$, 100), 159 ($[\text{M-OH}]^+$, 21), 133 (10), 132 (33), 117 (12), 89 (12).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3424 (m), 2967 (m), 2201 (s), 1672 (s), 1602 (s), 1510 (s), 1511 (s), 1419 (m), 1318 (m), 1297 (m), 1254 (s), 1216 (m), 1169 (s), 1026 (m), 914 (w), 838 (m), 801 (w), 744 (w), 608 (w), 564 (w), 543 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$ (176.1): [%] C 68.18, H 4.58, gef.: C 68.43, H 4.59.

3-(4-Tolyl)propionsäure



[160.05]

Gelber-oranger Feststoff (4.16 g, 26.0 mmol, 77 %), Smp. 131 °C (Zersetzung ab 129 °C).

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton- d_6 , 500 MHz): δ 2.38 (s, 3H), 7.29 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 11.51 (br, 1H).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 125 MHz): δ 21.7 (CH_3), 81.4 (C_{quart}), 86.4 (C_{quart}), 117.4 (C_{quart}), 130.4 (CH), 133.7 (CH), 142.4 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 160 ($[\text{M}]^+$, 100), 157 (14), 143 ($[\text{M-OH}]^+$, 52), 132 (14), 129 ($[\text{C}_9\text{H}_5\text{O}]^+$, 19), 128 ($[\text{C}_9\text{H}_4\text{O}]^+$, 13), 116 (19), 115 ($[\text{M-CO}_2\text{H}]^+$, 41), 73 (18), 60 (40).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3423 (w), 2960 (w), 2581 (w), 2232 (s), 2198 (s), 1764 (w), 1677 (s), 1603 (w), 1509 (w), 1416 (m), 1302 (m), 1209 (m), 1179 (w), 918 (w), 819 (w), 743 (w), 699 (w), 608 (w), 537 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2 + 0.09 \cdot \text{C}_4\text{H}_{10}\text{O} + 0.04 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (160.1+6.7+4.0): [%] C 73.10, H 5.37. gef.: C 73.28, H 5.58.

3-(Thiophen-2-yl)propionsäure



[151.99]

Hellgelber Feststoff (8.36 g, 55.0 mmol, 96 %), **Smp.** 133 °C (Zersetzung ab 132 °C).

^1H -NMR (Aceton- d_6 , 500 MHz): δ 7.13-7.23 (m, 1 H), 7.56-7.70 (m, 1 H), 7.71-7.84 (m, 1 H), 11.84 (br, 1 H).

^{13}C -NMR (Aceton- d_6 , 125 MHz): δ 126.1 (C_{quart}), 129.3 (CH), 133.2 (CH), 138.1 (CH), 139.6 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}), 162.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 152 ($[\text{M}]^+$, 100), 135 ($[\text{M-OH}]^+$, 29), 124 (14), 108 (36), 69 ($[\text{C}_3\text{HO}_2]^+$, 16), 63 (15), 58 ($[\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2]^+$, 10), 45 ($[\text{CHO}_2]^+$, 10).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3431 (m), 3095 (m), 2208 (s), 1666 (s), 1528 (w), 1466 (m), 1402 (m), 1261 (m), 1221 (m), 1177 (w), 1104 (w), 1041 (w), 877 (w), 827 (w), 751 (w), 713 (w), 695 (w), 601 (w), 511 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2\text{S} + 0.09 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (152.0+9.0): [%] C 53.36, H 2.74. gef.: C 53.45, H 2.63.

3-(Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-propionsäure



[190.03]

Gelber Feststoff (4.98 g, 26.2 mmol, 97 %), Smp. 163 °C (Zersetzung ab 157 °C).

¹H-NMR (Aceton-*d*₆, 500 MHz): δ 6.11 (s, 2H), 6.94 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $^4J = 1.5$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (Aceton-*d*₆, 125 MHz): δ 80.6 (C_{quart}), 86.4 (C_{quart}), 103.1 (CH₂), 109.8 (CH), 112.9 (C_{quart}), 113.6 (CH), 129.6 (CH), 149.0 (C_{quart}), 151.2 (C_{quart}), 154.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 190 ([M]⁺, 100), 187 (11), 173 ([M-OH]⁺, 29), 172 (14), 170 (33), 159 (18), 157 (11), 146 (13), 145 ([M-CO₂H]⁺, 22), 129 (8), 115 (10), 87 (12), 86 (10).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3449 (s), 2964 (w), 2346 (w), 2210 (s), 1678 (s), 1543 (w), 1491 (s), 1448 (m), 1412 (m), 1345 (w), 1308 (m), 1246 (s), 1099 (m), 1038 (s), 926 (m), 861 (m), 815 (m).

Analyse ber. für C₁₀H₆O₄ (190.0): [%] C 63.16, H 3.18, gef.: C 62.98, H 3.35.

4.2.3 Synthese der Alkyl- sowie (Hetero)arylinallylalkohole

4.2.3.1 Alkinallylalkohole des Ethertypus

(*Z*)-4-(But-2-inyloxy)but-2-en-1-ol (1a)^[88]



[140.08]

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

In einem 500 ml *Schlenk*kolben wurden 200 ml DMF (analytical grade, Acros) vorgelegt und 3.8 g (1.7 eq, 96 mmol) 60%iges Natriumhydrid suspendiert. Langsam wurden unter Wasserbadkühlung 9.96 g (2.00 eq, 0.11 mmol) 2-Buten-1,4-diol zugetropft, wobei eine starke Wasserstoffentwicklung zu beobachten war. Nach dem Abklingen der Gasentwicklung erhitzte man 1 h lang auf 65 °C, wobei die Suspension eintrübte. Anschließend wurden 7.50 g (56.3 mmol) 1-Brom-2-butan in der Hitze zugegeben und weitere 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die gelbe Reaktionsmischung 24 h lang bei RT gerührt und anschließend mit destilliertem Wasser gewaschen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Trockenmittel filtriert. Nach Destillation der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel gereinigt.

Gelbes Öl (4.35 g, 31.1 mmol, 55 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.27).

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ 1.81 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 4.05-4.07 (m, 4H), 4.15 (d, ³J = 4.1 Hz, 2H), 5.57-5.64 (m, 1H), 5.73-5.79 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 3.7 (CH₃), 57.9 (CH₂), 58.6 (CH₂), 64.9 (CH₂), 74.9 (C_{quart}), 82.9 (C_{quart}), 127.6 (CH), 133.1 (CH).

(*Z*)-4-(3-Phenylprop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1c)^[88]



[202.20]

In einem 500 ml Dreihalskolben wurden 1.36 g (34.1 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 250 ml trockenem THF suspendiert. Unter Wasserkühlung wurden langsam 3.99 g (45.4 mmol, 2.00 eq) (*Z*)-2-Buten-1,4-diol zugegeben (Wasserstoffentwicklung!) und 30 min

4 Experimenteller Teil

bei RT gerührt. Die graue Natriumhydridsuspension färbte sich dabei allmählich beige. Die Mischung wurde 1 h lang auf 65 °C erhitzt. Nach kurzem Abkühlen wurde die Mischung tropfenweise mit 4.42 g (22.7 mmol) (3-Brom-prop-1-ynyl)-benzol versetzt, wobei sich die Suspension braun färbte. Die Reaktionsmischung wurde weitere 18 h auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung erfolgte Hydrolyse durch Zugabe von ca. 150 ml Wasser (es bildete sich eine ockerfarbene Lösung), Extraktion mit Diethylether und Trocknung mit Natriumsulfat. Nach der Destillation der Lösemittel unter vermindertem Druck erfolgte eine säulenchromatografische Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

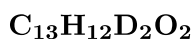
Gelbes Öl (3.20 g, 15.8 mmol, 70 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.33).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.72 (s, 1H), 4.22 (ddd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, ⁴*J* = 3.6 Hz, 4H), 4.37 (s, 2H), 5.69-5.74 (m, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 58.3 (CH₂), 58.9 (CH₂), 65.2 (CH₂), 84.9 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 122.7 (C_{quart}), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 132.0 (CH), 133.2 (CH).

GC-MS: *R_f* = 26.9 min, *m/z* = 201.0 ([M-H]⁺)

(*Z*)-4-(3-Phenylprop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol-*d*₂ (1c)-*d*₂



[204.11]

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurden 1.37 g (34.4 mmol) 60%iges Natriumhydrid in 250 ml trockenem THF suspendiert. Unter Wasserkühlung wurden langsam 4.03 g (45.8 mmol, 2.00 eq) (*Z*)-2-Buten-1,4-diol zugegeben (Wasserstoffentwicklung!) und 45 min bei RT gerührt. Die graue Natriumhydridsuspension färbte sich dabei allmählich beigefarben.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Die Mischung wurde 1 h lang auf 65 °C erhitzt. Bei dieser Temperatur wurde die Mischung tropfenweise mit 4.51 g (22.9 mmol) (3-Brom-prop-1-ynyl)-benzol-*d*₂ versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weitere 18 h auf 65 °C erhitzt, wobei sich die Suspension intensiv gelb färbte. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung erfolgte Hydrolyse durch Zugabe von ca. 150 ml Wasser (es bildete sich eine orange-gelbe Lösung), Extraktion mit Diethylether und Trocknung mit Natriumsulfat. Nach der Destillation der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterzogen.

Gelbes Öl (3.95 g, 19.4 mmol, 85 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.33).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.78 (s, 1H), 4.21 (dd, ³*J* = 6.5 Hz, ⁴*J* = 0.6 Hz, 2H), 4.24 (d, ³*J* = 6.5 Hz, 2H), 5.68-5.74 (m, 1H), 5.83-5.88 (m, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.42-7.44 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 58.9 (CH₂), 65.1 (CH₂), 84.9 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 122.6 (C_{quart}), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (CH), 132.0 (CH), 133.2 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 202 ([M-D]⁺/[M-2H]⁺, 1), 171 (12), 149 (10), 133 ([C₉H₅D₂O]⁺, 15), 122 (16), 118 (24), 117 ([C₉H₅D₂]⁺, 100), 116 (16), 115 (10), 105 (71), 77 ([C₆H₅]⁺, 34).

(*Z*)-(3-(4-Methoxybut-2-enyloxy)prop-1-ynyl)benzol (12)



[216.12]

Variante A: In einem 50 ml *Schlenk*kolben werden 25 ml THF unter Stickstoffatmosphäre vorgelegt und langsam 0.3 g (7.5 mmol) 60%iges Natriumhydrid zugegeben, wobei eine leichte Gasentwicklung zu beobachten war. Es bildete sich eine graue Suspension aus zu der langsam 1.0 g (5.0 mmol) (*Z*)-4-(3-phenylprop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol zugetropft

4 Experimenteller Teil

wurden. Die Reaktionsmischung wurde 15 min lang bei RT gerührt ehe langsam 1.26 g (10.0 mmol) Dimethylsulfat zugetropft wurden. Die Reaktionsmischung wurde 18 h zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf RT mit 150 ml Wasser versetzt. Die Mischung wird mit 250 ml Diethylether extrahiert und die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelbes Öl (1.0 g, 4.6 mmol, 92 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.77$).

Variante B: In einem 100 ml *Schlenk*kolben wurden 40 ml trockenes THF unter Schutzgasatmosphäre vorgelegt und 0.53 g (15.0 mmol) 60%iges Natriumhydrid suspendiert. Bei RT wurde langsam und vorsichtig der Alkohol zugetropft, wobei eine heftige Wasserstoffentwicklung eintrat. Es bildete sich ein farbloser Niederschlag aus und die Suspension färbte sich allmählich gelb. Anschließend wurde für eine Stunde auf 65 °C erhitzt (bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten war) und man ließ die Reaktionsmischung auf RT abkühlen. Es erfolgte die rasche Zugabe des Bromids und weiteres Kochen über Nacht bei 65 °C. Nach Abkühlen auf RT wurde über das Wochenende bei RT gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe an 50 ml Wasser hydrolysiert und mit 500 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 5:1) an Kieselgel unterworfen.

Gelbes Öl (2.1 g, 9.7 mmol, 65 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.77$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 3.25 (s, 1H), 3.97 (d, $^3J = 5$ Hz, 2H), 4.14 (d, $^3J = 5$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.62-5.78 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.36-7.38 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 57.8 (CH₂), 58.0 (CH₃), 65.0 (CH₂), 68.1 (CH₂), 84.9 (C_{quart}), 86.4 (C_{quart}), 122.5 (C_{quart}), 128.3 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH), 130.3 (CH), 131.7 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 215 ([M-H]⁺, 1), 214 ([M-2H]⁺, 2), 213 ([M-3H]⁺, 3), 185 ([M-CH₃O]⁺, 11), 184 (16), 169 (19), 155 (19), 154 (15), 153 (22), 152 (14), 141 (33), 129 (11), 128 (14), 116 (15), 115 ([C₉H₇]⁺, 100), 105 (10), 103 (22), 102 (15), 91 (7), 89 (19), 77

([C₆H₆]⁺, 37).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2935 (m), 2898 (m), 2852 (m), 2365 (w), 2238 (m), 1981 (w), 1899 (w), 1722 (m), 1659 (w), 1599 (m), 1572 (w), 1548 (w), 1529 (w), 1513 (w), 1491 (m), 1443 (m), 1350 (m), 1258 (m), 1188 (m), 1138 (m), 1140 (m), 1119 (m), 1097 (s), 1073 (s), 1028 (w), 1001 (w), 964 (w), 906 (m), 758 (s), 692 (s), 586 (m), 527 (m), 508 (w).

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der arylsubstituierten Alkinallylkohole (1d-y) via Sonogashira-Hagihara-Kupplung: In einen sekurierten *Schlenk*kolben wurde trockenes THF vorgelegt, bei RT die entsprechende Menge (*Z*)-4-Prop-2-inyloxybut-2-en-1-ol sowie das entsprechende Arylhalogenid gelöst. Zu der klaren, gegebenenfalls leicht gelb gefärbten Lösung wurden anschließend die entsprechenden katalytischen Mengen der Katalysatoren, Dichlorobis(triphenylphosphan)palladium(II) sowie Kupfer(I)iodid, zugegeben, wobei sich die Feststoffe nicht vollständig lösten. Die Reaktion wurde durch Zugabe an Triethylamin gestartet. Die Niederschläge lösten sich schlagartig bei Zugabe der Base, es bildete sich sofort eine gelbe bis zum Teil braune Lösung. Die Reaktionsmischung wurde die angegeben Zeit bei RT gerührt, wobei sich bereits nach einigen Minuten ein deutlicher, farbloser bis gelber Niederschlag des Triethylammoniumsalzes bildete. Die Reaktionskontrolle erfolgte *via* Dünnschichtchromatografie bzw. GC-MS-Detektion. Nach vollständiger Umsetzung wurden die Niederschläge filtriert und das Filtrat auf Wasser gegossen. Es folgte mehrmalige Extraktion mit ausreichend Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen wurden erschöpfend mit dest. Wasser sowie wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Abschließend wurde die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in Tabelle 4.5.

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.5: Überblick der Synthesen der Arylalkinallalkohole des Ethertypus **1d-o**.

Nr.	Arylhalogenid	(Z)-But-2-en-1,4-diol	a) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ b) CuI c) NEt ₃ , THF	T, t	Ausbeute
1	1-Naphthyl 34.2 mmol 5 ml	0.9 eq, 30.8 mmol 3.88 g	a) 1%, 0.34 mmol, 240 mg b) 1%, 0.34 mmol, 65 mg c) 28.5 ml, 86 ml	RT, 4 h	4.74 g, 18.8 mmol 60 %, 1d
2	4-Iodanisol 50.0 mmol 11.6 g	0.9 eq, 45.0 mmol 5.68 g	a) 1%, 0.45 mmol, 316 mg b) 1%, 0.45 mmol, 86 mg c) 40 ml, 125 ml	RT, 72 h	7.35 g, 31.6 mmol 70 %, 1e
3	2-Iodanisol 21.4 mmol 5.0 g	0.9 eq 19.2 mmol 2.42 g	a) 1%, 0.21 mmol, 147 mg b) 1%, 0.21 mmol, 40 mg c) 18 ml, 55 ml	RT, 18 h	1.82 g 7.8 mmol 40 %, 1f
4	4-Iodtoluol 22.9 mmol 5.0 g	0.9 eq 20.8 mmol 2.62 g	a) 1%, 0.23 mmol, 160 mg b) 1%, 0.23 mmol, 44 mg c) 20 ml, 55 ml	RT, 18 h	2.98 g 13.8 mmol 66 %, 1g
5	Methyl-4-iod-benzoat 19.1 mmol, 5.0 g	0.9 eq 17.2 mmol 2.17 g	a) 1%, 0.19 mmol, 133 mg b) 1%, 0.19 mmol, 36 mg c) 15 ml, 50 ml	RT, 18 h	3.11 g 12.0 mmol 69 %, 1i
6	1-Brom-4-iod-benzol 17.7 mmol, 5.0 g	0.9 eq 16.1 mmol 2.03 g	a) 1%, 0.16 mmol, 112 mg b) 1%, 0.16 mmol, 31 mg c) 15 ml, 45 ml	RT, 24 h	2.17 g 7.7 mmol 73 %, 1j
7	5-Iod-1,2,3-trimethoxybenzol 16.8 mmol, 2.0 g	1.03 eq 7.0 mmol 0.88 g	a) 1%, 0.07 mmol, 49 mg b) 1%, 0.07 mmol, 14 mg c) 20 ml, 30 ml	RT, 18 h	1.73 g 5.9 mmol 84 %, 1l
8	5-Iodobenzo-[1,3]dioxol 40.0 mmol, 9.92 g	1.0 eq 40.0 mmol 5.05 g	a) 2%, 0.8 mmol, 562 mg b) 2%, 0.8 mmol, 152 mg c) 4.44 g (3 eq), 150 ml	RT, 18 h	5.17 g 21.0 mmol 53 %, 1m
<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>					

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Synthese der Arylalkinallalkohole des Ethertypus – Fortsetzung

Nr.	Arylhalogenid	(Z)-But-2-en-1,4-diol	a) PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ b) CuI c) NEt ₃ , THF	T, t	Ausbeute
9	2-Iodthiophen	1.0 eq	a) 1%, 0.51 mmol, 350 mg	RT, 24 h	7.30 g
	51.4 mmol	51.4 mmol	b) 1%, 0.51 mmol, 95 mg		35.0 mmol
	10.8 g	10.7 g	c) 150 ml, 100 ml		70 %, 1n
10	3-Iodo-1-tosyl-1H-indol	0.9 eq	a) 1%, 0.05 mmol, 35 mg	RT, 24 h	1.34 g
	5.0 mmol	5.0 mmol	b) 1%, 0.05 mmol, 9.5 mg		3.39 mmol
	5.5 mmol, 1.98 g	1.26 g	c) 15 ml, 5 ml		68 %, 1o
11	4-Iod-benzonitril	1.0 eq	a) 1%, 0.07 mmol, 49 mg	RT, 18 h	1.30 g
	7.0 mmol	7.0 mmol	b) 1%, 0.07 mmol, 14 mg		5.7 mmol
	7.0 mmol, 1.6 g	0.88 g	c) 15 ml, 20 ml		82 %, 1x
12	2-Bromthiazol	1.0 eq	a) 1%, 0.15 mmol, 105 mg	50 °C, 20 h	0.65 g
	15.0 mmol	15.0 mmol	b) 1%, 0.15 mmol, 29 mg		3.1 mmol
	2.46 g	1.89 g	c) 25 ml, 50 ml		21 %, 1y

(Z)-4-(3-(Naphthalen-1-yl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1d)

C₁₇H₁₆O₂

[252.12]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Braunes Öl (4.74 g, 18.8 mmol, 60 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.20).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.92 (br, 1H), 4.30 (dd, ³J = 15.2 Hz, ⁴J = 6.5 Hz,

4 Experimenteller Teil

4H), 4.54 (s, 2H), 5.75-5.80 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.53 (dd, $^3J = 11.0$ Hz, $^3J = 4.0$ Hz, 1H), 7.57- 7.60 (m, 1H), 7.70 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 8.33 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 58.2 (CH_2), 58.7 (CH_2), 65.1 (CH_2), 84.6 (C_{quart}), 89.6 (C_{quart}), 120.1 (C_{quart}), 125.1 (CH), 126.0 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (CH), 130.7 (CH), 133.1 (CH), 133.2 (C_{quart}).

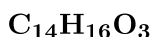
EI MS (70 eV, m/z (%)): 252 ($[\text{M}]^+$, 1), 221 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 5), 181 ($[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}]^+$, 13), 166 (20), 165 ($[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$, 100), 164 (23), 163 (22), 153 (19), 152 (32), 151 (10), 139 ($[\text{C}_{11}\text{H}_7]^+$, 10), 127 ($[\text{C}_{10}\text{H}_7]^+$, 4), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 7), 87 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 3).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3395 (s), 3058 (m), 2852 (s), 2225 (m), 1936 (w), 1818 (w), 1586 (m), 1508 (m), 1461 (w), 1439 (w), 1396 (s), 1354 (m), 1277 (w), 1209 (w), 1177 (w), 1157 (w), 1101 (s), 1075 (s), 1030 (s), 943 (w), 923 (w), 865 (w), 801 (s), 775 (s), 737 (w), 682 (w), 594 (w), 567 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 289 nm (9800), 300 nm (12900), 314 nm (9400).

Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252.1): [%] C 80.93, H 6.39. gef.: C 80.77, H 6.35.

(*Z*)-4-[3-(4-Methoxyphenyl)-prop-2-inyloxy]-but-2-en-1-ol (**1e**)^[302]



[232.11]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether, 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Oranges Öl (7.35 g, 31.6 mmol, 70 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.21$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.38 (br, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.22 (t, $^3J = 7.6$ Hz, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.66-5.75 (m, $^3J = 36.5$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 5.80-5.90 (m, $^3J = 36.5$ Hz,

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

$^3J = 6.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 55.3 (CH_3), 58.1 (CH_2), 58.5 (CH_2), 64.9 (CH_2), 83.4 (C_{quart}), 86.6 (C_{quart}), 114.0 (CH), 114.5 (C_{quart}), 127.5 (CH), 133.0 (CH), 133.3 (CH), 159.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 232 ($[\text{M}]^+$, 1), 216 ($[\text{M-O}]^+$, 1), 189 ($[\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 80), 161 (33), 144 ($[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}]^+$, 53), 118 (11), 117 ($[\text{C}_9\text{H}_9]^+$, 100), 115 (8), 90 (10), 89 ($[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 33), 72 ($[\text{C}_4\text{H}_8\text{O}]^+$, 19), 63 (20).

GC-MS: $R_f = 24.7$ min, $m/z = 232.0$ ($[\text{M}]^+$)

(Z)-4-(3-(2-Methoxyphenyl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1f)



[232.11]

Der Rückstand zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Orange-braunes Öl (1.82 g, 7.8 mmol, 40 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.31$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.12 (br, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.16-4.19 (m, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.64 (dd, $^3J = 24.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 5.76-5.81 (m, 1H), 6.79-6.84 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.34 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 55.7 (CH_3), 57.9 (CH_2), 58.4 (CH_2), 64.5 (CH_2), 82.9 (C_{quart}), 88.8 (C_{quart}), 110.6 (CH), 111.5 (C_{quart}), 120.4 (CH), 127.5 (CH), 129.9 (CH), 133.2 (CH), 133.7 (CH), 160.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 232 ($[\text{M}]^+$, 1), 201 ($[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$, 7), 171 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 9), 169 ($[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}]^+$, 10), 159 (11), 147 (39), 145 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}]^+$, 34), 144 (11), 135 (38), 132 (14), 131 ($[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 86), 128 (12), 121 (12), 118 (22), 117 (29), 116 (27), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 100),

4 Experimenteller Teil

105 (27), 103 (30), 102 (37), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 88), 89 ($[\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 42), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 53).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3409 (s), 3022 (m), 2938 (m), 2839 (m), 2244 (m), 2067 (w), 1722 (w), 1597 (m), 1577 (m), 1493 (s), 1464 (s), 1435 (m), 1357 (m), 1264 (s), 1182 (m), 1163 (m), 1117 (m), 1025 (m), 913 (m), 797 (w), 755 (m), 733 (m), 648 (w), 594 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 255 nm (15700), 283 nm (12000).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\cdot\text{Na}$: 255.0992, gef.: 255.0993.

(Z)-4-(3-*para*-Tolylprop-2-inyloxy)-but-2-en-1-ol (1g)^[302]

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$

[216.12]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/ Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelb-oranges Öl (2.98 g, 13.8 mmol, 66 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.33$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.33 (s, 3H), 2.59 (br, 1H), 4.21 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 4H), 4.35 (s, 2H), 5.65-5.74 (m, $^3J = 44.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 5.80-5.88 (m, $^3J = 41.1$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, $^4J = 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 21.5 (CH_3), 58.0 (CH_2), 58.4 (CH_2), 64.9 (CH_2), 84.0 (C_{quart}), 86.7 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 127.3 (CH), 129.0 (CH), 131.6 (CH), 133.1 (CH), 138.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 216 ($[\text{M}]^+$, 3), 201 ($[\text{M-CH}_3]^+$, 3), 188 ($[\text{M-CO}]^+$, 1), 185 ($[\text{M-CH}_4\text{O}]^+$, 6), 171 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 19), 169 (11), 145 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}]^+$, 11), 143 (10), 130 (21), 129 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9]^+$, 100), 128 ($[\text{C}_{10}\text{H}_8]^+$, 25), 127 (10), 119 ($[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}]^+$, 35), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 33), 101 ($[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 3), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 14).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3386 (s), 3027 (m), 2922 (s), 2854 (s), 2239 (w), 1909 (w), 1609 (w), 1510 (s), 1441 (m), 1409 (m), 1356 (s), 1260 (m), 1181 (w), 1076 (s), 1031 (s), 926 (w), 818 (s), 709 (w), 670 (w), 527 (s), 510 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 216.1150, gef.: 216.1165.

(Z)-Methyl-4-(3-(4-hydroxybut-2-enyloxy)prop-1-ynyl)benzoat (1i)



[260.10]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Orange-braunes Öl (3.11 g, 12.0 mmol, 69 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.21$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.90 (br, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.24 (dd, $^3J = 17.9$ Hz, $^4J = 6.5$ Hz, 4H), 4.39 (s, 2H), 5.70-5.74 (m, 1H), 5.84-5.89 (m, 1H), 7.49 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 52.2 (CH_3), 57.9 (CH_2), 58.7 (CH_2), 65.2 (CH_2), 85.7 (C_{quart}), 87.8 (C_{quart}), 127.5 (CH), 129.5 (CH), 131.6 (CH), 133.1 (CH), 166.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 242 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 1), 229 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 9), 191 (21), 183 (10), 174 (15), 173 ($[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 76), 171 (27), 163 (14), 159 ($[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 14), 157 (17), 155 (23), 145 (31), 143 ($[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}]^+$, 48), 131 (26), 129 ($[\text{C}_9\text{H}_5\text{O}]^+$, 38), 116 (12), 115 (64), 114 ($[\text{C}_9\text{H}_6]^+$, 100), 113 (31), 102 (26), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 14), 88 ($[\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 33), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 22).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3432 (s), 3024 (w), 2952 (m), 2850 (m), 2393 (w), 1937 (w), 1721 (s), 1607 (m), 1560 (w), 1507 (w), 1436 (m), 1406 (w), 1356 (w), 1309 (m), 1277 (s), 1193 (w), 1177 (m), 1109 (m), 1019 (m), 966 (w), 927 (w), 859 (m), 829 (w), 770 (s), 736 (w), 696 (m), 610 (w), 527 (w), 505 (w).

4 Experimenteller Teil

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 265 nm (17200), 275 nm (15200).

Analyse ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (260.1): [%] C 69.22, H 6.20, gef.: C 69.06, H 6.27.

(Z)-4-(3-(4-Bromophenyl)prop-2-inyloxy)but-2-en-1-ol (1j)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$

[280.01]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:4) an Kieselgel unterworfen.

Gelbes Öl (2.17 g, 7.70 mmol, 73 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:4 (SiO_2), $R_f = 0.45$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.84 (br, 1H), 4.21 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.25 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 5.69-5.75 (m, 1H), 5.84-5.89 (m, 1H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.44-7.46 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 58.0 (CH_2), 58.6 (CH_2), 65.1 (CH_2), 85.5 (C_{quart}), 85.9 (C_{quart}), 121.4 (C_{quart}), 122.8 (C_{quart}), 127.5 (CH), 131.6 (CH), 133.1 (CH), 133.2 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 281 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})+1]^+$, 1), 279 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})+1]^+$, 1), 235 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 5), 233 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 3), 225 (11), 211 (10), 209 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 14), 196 (17), 195 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 84), 193 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 84), 185 (17), 183 (25), 182 (11), 171 (32), 155 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 24), 153 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 11), 147 (16), 143 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 17), 141 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 13), 131 ($[\text{M}(^{81}\text{Br})-\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 16), 129 ($[\text{M}(^{79}\text{Br})-\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 18), 115 ($[\text{C}_3\text{H}_2^{81}\text{Br}]^+$, 100), 113 ($[\text{C}_3\text{H}_2^{79}\text{Br}]^+$, 32), 103 (19), 101 (18), 89 (7), 87 (10).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3383 (s), 3025 (m), 2854 (s), 2241 (w), 1904 (w), 1647 (w), 1586 (w), 1486 (s), 1395 (m), 1258 (m), 1072 (s), 824 (s), 741 (m), 524 (m). **UV/Vis** (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 252 nm (20601), 262 nm (18830).

GC-MS: $m/z = 281$ $[\text{M}+1]^+$, 279 $[\text{M}-\text{H}]^+$; $R_f = 10.3$ min.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Analyse ber. für C₁₃H₁₃BrO₂ (281.1): [%] C 55.54, H 4.66. gef.: C 55.42, H 4.54.

(Z)-4-(3-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)prop-2-inyloxy)but-2-en-1-ol (11)

C₁₆H₂₀O₅

[292.13]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel unterworfen.

Gelber Feststoff (1.73 g, 5.90 mmol, 84 %), TLC (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.35), **Smp.** 54 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.73 (s, 1H), 3.82 (s, 9H), 4.20 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 4.24 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.69-5.73 (m, 1H), 5.82-5.87 (m, 1H), 6.67 (s, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 56.3 (CH₃), 58.3 (CH₂), 58.9 (CH₂), 61.2 (CH₃), 65.3 (CH₂), 84.0 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 109.2 (CH), 117.6 (C_{quart}), 127.9 (CH), 133.2 (CH), 139.2 (C_{quart}), 153.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 292 ([M]⁺, 22), 261 ([M-CH₃O]⁺, 12), 231 ([M-C₂H₅O]⁺, 34), 222 ([M-C₄H₆O]⁺, 15), 215 (20), 207 (14), 206 (30), 205 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 100), 195 (35), 193 (11), 192 (18), 191 ([M-C₅H₉O₂]⁺, 84), 189 ([C₁₁H₉O₃]⁺, 18), 181 ([C₁₀H₁₃O₃]⁺, 27), 179 (12), 177 (14), 176 (18), 175 ([C₁₁H₁₁O₂]⁺, 15), 173 ([C₁₁H₉O₂]⁺, 12), 172 (42), 169 (19), 168 ([C₉H₁₂O₃]⁺, 16), 163 (37), 162 (22), 161 (20), 160 ([C₁₀H₈O₂]⁺, 18), 149 (16), 148 (34), 147 (23), 145 (13), 134 (10), 133 (10), 131 (20), 119 (19), 115 ([C₆H₁₁O₂]⁺, 12), 105 (18), 103 (25), 102 ([C₅H₁₀O₂]⁺, 18), 91 (31), 89 ([C₄H₉O₂]⁺, 19), 77 (21), 71 ([C₄H₇O]⁺, 6).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3364 (br), 2943 (m), 2838 (m), 2365 (w), 2345 (w), 2228 (w), 1577 (s), 1543 (w), 1508 (s), 1459 (m), 1438 (w), 1411 (m), 1341 (m), 1238 (s), 1184

4 Experimenteller Teil

(w), 1130(s), 1082 (m), 1026 (m), 993 (m), 933 (w), 834 (m), 772 (w), 676 (w), 631 (m), 527 (w).

Analyse ber. für C₁₆H₂₀O₅ (292.1): [%] C 65.74, H 6.90, gef.: C 65.70, H 6.73 .

(Z)-4-(3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1m)

C₁₄H₁₄O₄

[246.09]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel unterworfen.

Braun-rotes Öl (5.17 g, 21.0 mmol, 53 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:1 (SiO₂), R_f = 0.14).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.77 (s, 1H), 4.19 (d, ³J = 6.1 Hz, 2H), 4.23 (d, ³J = 5.9 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 5.68-5.73 (m, 1H), 5.82-5.87 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 6.73 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.95 (d, ³J = 7.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 58.3 (CH₂), 58.9 (CH₂), 65.2 (CH₂), 83.3 (C_{quart}), 86.7 (C_{quart}), 101.5 (CH₂), 108.6 (CH), 111.9 (CH), 115.9 (C_{quart}), 126.7 (CH), 127.9 (CH), 133.2 (CH), 147.6 (C_{quart}), 148.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 216 ([M-CH₂O]⁺, 3), 215 ([M-CH₃O]⁺, 1), 192 (6), 177 (7), 175 ([M-C₄H₇O]⁺, 8), 173 (7), 160 ([C₁₀H₈O₂]⁺, 34), 150 ([C₉H₁₀O₂]⁺, 100), 149 (31), 146 (12), 145 ([C₉H₅O₂]⁺, 9), 135 (21), 130 (10), 129 ([C₉H₅O]⁺, 8), 122 ([C₇H₆O₂]⁺, 10), 117 (22), 103 (16), 102 (71), 101 ([C₅H₉O₂]⁺, 28), 89 (45), 77 (25), 76 (12), 75 (59), 74 (11), 70 ([C₄H₆O]⁺, 12).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3397 (br), 2893 (m), 2363 (w), 2223 (w), 2018 (br), 1604 (w), 1504 (s), 1488 (s), 1442 (s), 1332 (m), 1249 (s), 1212 (s), 1138 (w), 1074 (m), 1037 (s), 933 (m), 879 (w), 813 (m), 723 (w), 615 (w), 515 (w).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Analyse ber. für C₁₄H₁₄O₄ (246.0): [%] C 68.28, H 5.73, gef.: C 68.21, H 5.91.

(Z)-4-(3-(Thiophen-2-yl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1n)

C₁₁H₁₂OS

[208.06]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Braunes Öl (7.30 g, 35.0 mmol, 70 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.30).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.18 (br, 1H), 4.19 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H), 4.23 (d, ³J = 6.3 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.65-5.74 (m, 1H), 5.80-5.89 (m, 1H), 6.96 (dd, ³J = 5.2 Hz, ³J = 3.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, ³J = 3.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 58.1 (CH₂), 58.6 (CH₂), 65.1 (CH₂), 79.9 (C_{quart}), 88.8 (C_{quart}), 122.3 (C_{quart}), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 127.5 (CH), 132.5 (CH), 133.1 (CH).

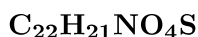
EI MS(70 eV, m/z (%)): 208 ([M]⁺, 1), 177 ([M-OCH₃]⁺, 12), 153 ([C₈H₉OS]⁺, 14), 147 (13), 136 (11), 122 (33), 120 ([C₇H₆S]⁺, 100), 111 (12), 109 ([C₆H₅S]⁺, 19), 87 ([C₄H₇O₂]⁺, 1), 77 (13), 70 ([C₄H₆O]⁺, 3).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3400 (s), 3103 (m), 3023 (m), 2864 (s), 2220 (s), 1426 (s), 1359 (s), 1191 (s), 1082 (s), 1030 (s), 938 (w), 849 (s), 705 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 272 nm (11700).

HR MS ber. für C₁₁H₁₂O₂S: 208.0558, gef.: 208.0521.

(*Z*)-4-(3-(1-Tosyl-1*H*-indol-3-yl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1o)



[395.12]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelber Feststoff (1.34 g, 3.39 mmol, 68 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.33), **Smp.:** 66 °C. **¹H-NMR** (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.02 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 4.18 (dd, ³*J* = 9.7 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.64-5.69 (m, 1H), 5.78-5.83 (m, 1H), 7.15 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.54 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68-7.71 (m, 3H), 7.89 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.6 (CH₃), 58.1 (CH₂), 58.7 (CH₂), 65.1 (CH₂), 77.7 (C_{quart}), 89.0 (C_{quart}), 104.4 (C_{quart}), 113.6 (CH), 120.4 (CH), 123.8 (CH), 125.5 (CH), 126.9 (CH), 127.6 (CH), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 130.7 (CH), 133.0 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 145.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 395 ([M]⁺, 2), 309 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 7), 308 ([M-C₄H₈O₂]⁺, 21), 324 ([M-C₄H₇O]⁺, 2), 298 (17), 271 ([M-C₇H₉O₂]⁺, 7), 240 ([M-C₇H₇O₂S]⁺, 27), 222 (25), 210 (28), 196 (12), 195 (10), 91 ([C₇H₇]⁺, 100).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3348 (s), 3126 (w), 2849 (m), 2219 (w), 1919 (w), 1719 (m), 1628 (w), 1595 (m), 1552 (w), 1492 (w), 1449 (s), 1376 (s), 1303 (m), 1290 (m), 1232 (m), 1190 (s), 1176 (s), 1134 (m), 1104 (m), 1087 (w), 1030 (w), 997 (w), 933 (w), 815 (s), 761 (m), 721 (s), 665 (s), 610 (w), 569 (s), 537 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 263 nm (10909), 288 nm (7669), 295 nm (8108).

Analyse ber. für C₂₂H₂₁NO₄S (395.1): [%] C 66.82, H 5.35, N 3.54, gef.: C 66.61, H 5.38,

N 3.36.

(Z)-4-(3-(4-Hydroxybut-2-enyloxy)prop-1-ynyl)benzonitril (1x)

C₁₄H₁₃NO₂

[227.10]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelber Feststoff (1.3 g, 5.7 mmol, 82 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.15), **Smp.** 56 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.78 (s, 1H), 4.19 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 4.23 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.67-5.73 (m, 1H), 5.82-5.88 (m, 1H), 7.40 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 57.9 (CH₂), 58.7 (CH₂), 65.4 (CH₂), 84.8 (C_{quart}), 89.4 (C_{quart}), 111.9 (C_{quart}), 118.3 (C_{quart}), 127.3 (C_{quart}), 127.4 (CH), 132.0 (CH), 132.2 (CH), 133.2 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 226 ([M-1]⁺, 1), 197 ([M-C₄H₂O]⁺, 10), 180 (12), 173 (6), 167 (9), 156 ([M-C₄H₇O]⁺, 13), 141 (32), 140 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 100), 130 (9), 128 (11), 113 (23), 70 (10), 63 (10), 54 (14), 41 (16).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3325 (s), 2899 (m), 2229 (s), 1935 (w), 1686 (w), 1604 (s), 1499 (s), 1471 (m), 1433 (m), 1413 (m), 1362 (s), 1334 (m), 1272 (m), 1258 (m), 1234 (w), 1176 (m), 1089 (s), 1017 (s), 989 (m), 946 (w), 921 (m), 845 (s), 709 (m), 654 (w), 596 (w), 559 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 261 nm (39994), 272 nm (36888).

Analyse ber. für C₁₄H₁₃NO₂ (227.0): [%] C 73.99, H 5.77, N 6.16, gef.: C 73.75, H 5.80, N 6.14.

(Z)-4-(3-(Thiazol-2-yl)prop-2-ynyloxy)but-2-en-1-ol (1y)



[209.05]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/ Diethylether 1:4) an Kieselgel unterworfen.

Braunes Öl (0.65 g, 3.10 mmol, 21 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.16$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.83 (br, 1H), 4.24 (dd, $^3J = 14.0$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 4H), 4.41 (s, 2H), 5.63-5.68 (m, 1H), 5.84-5.89 (m, 1H), 7.35 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $^3J = 3.2$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 57.4 (CH₂), 58.3 (CH₂), 65.1 (CH₂), 79.3 (C_{quart}), 90.2 (C_{quart}), 121.0 (CH), 126.7 (CH), 133.7 (CH), 143.4 (CH), 148.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 210 ([M+1]⁺, 3), 180 (15), 178 (20), 162 ([M-CH₃S]⁺, 29), 152 ([M-C₂HS]⁺, 16), 150 ([M-C₂H₃S]⁺, 44), 149 (15), 148 (13), 138 ([M-C₄H₇O]⁺, 20), 136 (16), 127 (10), 125 ([M-C₃H₂NS]⁺, 10), 124 (12), 123 (43), 122 ([C₆H₄NS]⁺, 85), 110 (36), 99 (10), 96 (19), 85 ([C₃H₃NS]⁺, 10), 78 (20), 70 ([C₄H₆O]⁺, 15), 69 (10), 58 ([C₂H₂S]⁺, 100), 51 (19).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3387 (s), 3116 (m), 3024 (m), 2858 (s), 2233 (m), 1719 (s), 1653 (s), 1480 (s), 1406 (s), 1354 (s), 1246 (w), 1216 (m), 1133 (m), 1077 (m), 940 (w), 875 (w), 734 (m), 667 (w), 622 (w).

4.2.3.2 Alkinallylalkohole des Estertypus

Allgemeine Vorschrift für die *Steglich*-Veresterungen: In einem Dreihalskolben wurde der entsprechende Alkohol, DCC sowie 4-DMAP in Tetrahydrofuran bzw. Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es folgte langsame Zugabe der entsprechenden Carbonsäure (gelöst in Tetrahydrofuran bzw. Dichlormethan) über einen Tropftrichter. Die zu Beginn klare, farblose Lösung wandelte sich dabei in eine gelbe Suspension mit einem zum Teil sehr deutlich erkennbaren, farblosen Niederschlag. Man ließ die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und rührte über Nacht bei RT. Der farblose Niederschlag wurde filtriert und die Reaktionsmischung mit *n*-Hexan versetzt, worauf sich erneut ein farbloser Niederschlag ausbildete. Nach erneuter Filtration wurden die Lösemittel am Rotationsverdampfer destilliert und der ölige Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und einer säulenchromatografischen Reinigung unterzogen.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in Tabelle 4.6.

Tabelle 4.6: Überblick der Synthese der Alinallylalkohole des Estertypus

Nr.	Arylpropiol- säure R =	(<i>Z</i>)-But-2- en-1,4-diol	a) DCC b) 4-DMAP c) THF	T,t	Ausbeute
1	Methyl 40.0 mmol, 3.36 g	1 eq, 40 mmol 6.88 g ^{a)}	a) 40.0 mmol, 8.28 g b) 10%, 4.0 mmol, 488 mg c) 400 ml (CH ₂ Cl ₂)	0 °C - RT, 48 h	6.74 g 28.3 mmol 71%
2	Phenyl 34 mmol, 5.0 g (100 ml)	10 eq, 340 mmol 30 g	a) 34 mmol, 7.02 g b) 10%, 3.4 mmol, 415 mg c) 800 ml	0 °C - RT, 18 h	5.88 g 27.2 mmol 80%, 1q
3	4-Anisyl 39.8 mmol, 7.01 g, (110 ml)	10 eq, 398 mmol 35.1 g	a) 39.8 mmol, 8.21 g b) 10%, 3.98 mmol, 486 mg c) 600 ml	0 °C - RT, 61 h	4.96 g 20.2 mmol 51 %, 1r
4	4-Tolyl 24.5 mmol, 3.92 g, (75 ml)	10 eq, 245 mmol 21.6 g	a) 24.5 mmol, 5.06 g b) 10%, 2.45 mmol, 299 mg c) 500 ml	0 °C - RT, 18 h	3.26 g 14.2 mmol 58 %, 1s
<i>Fortsetzung auf der nächsten Seite</i>					

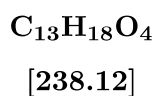
4 Experimenteller Teil

Übersicht der *Steglich*-Veresterungen zur Synthese der Alkinallylalkohole des Estertypus - Fortsetzung.

Nr.	Arylpropiol- säure R =	(<i>Z</i>)-But-2- en-1,4-diol	a) DCC b) 4-DMAP c) THF	T,t	Ausbeute
5	5-Iodobenzo- [1,3]dioxol, 26.1 mmol, 4.95 g, (120 ml)	10 eq, 261 mmol 23.0 g	a) 26.1 mmol, 5.39 g b) 10%, 2.61 mmol, 319 mg c) 500 ml	0 °C - RT, 18 h	3.43 g 13.2 mmol 51 %, 1t
6	2-Thienyl 49.9 mmol, 7.60 g, (150 ml)	10 eq, 499 mmol 44.0 g	a) 49.9 mmol, 10.3 g b) 10%, 4.99 mmol, 610 mg c) 1000 ml	0 °C - RT, 18 h	5.54 g 24.9 mmol 50 %, 1u

a) Anstelle des (*Z*)-But-2-en-1,4-diol wurde (*Z*)-4-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-en-1-ol eingesetzt. Die THP-Schutzgruppe wurde anschließend mittels *p*-PTSA abgespalten.

(*Z*)-4-(Tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)but-2-enyl but-2-inoat



Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:3) an Kieselgel.

Farbloses Öl (6.74 g, 28.3 mmol, 71 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.74).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.48-1.59 (m, 4H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.77-1.81 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 3.46-3.51 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H),

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

4.60 (t, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 4.73 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 2H), 5.65-5.72 (m, 1H), 5.76-5.82 (m, 1H).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 155 ([M-C₅H₇O]⁺, 1), 154 ([M-C₅H₈O]⁺, 1), 137 ([M-C₅H₉O₂]⁺, 5), 86 ([C₄H₆O₂]⁺, 12), 85 ([C₅H₉O]⁺, 100), 67 ([C₄H₃O]⁺, 77), 57 (13), 55 (8), 54 ([C₄H₆]⁺, 13), 43 (19) 41 (17).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3400 (w), 2943 (m), 2871 (m), 2500 (br), 2242 (s), 1869 (w), 1714 (s), 1509 (w), 1456 (m), 1340 (w), 1249 (s), 1202 (m), 1184 (w), 1120 (m), 1065 (m), 1026 (m), 905 (m), 870 (w), 815 (w), 752 (m), 575 (w), 514 (w).

(Z)-4-Hydroxybut-2-enylbut-2-inoat (1p)^[75]



[154.06]

In einem 1l-Zweihalskolben werden 6.35 g (26.7 mmol) (Z)-4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-enyl but-2-inoat in 500 ml Methanol (p.A.) gelöst und mit 629 mg (2.67 mmol) Pyridinium-*para*-toluolsulfonat versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h lang bei 50 °C gerührt. Nach Destillation des Lösemittels wird die Rohmischung direkt einer säulenchromatografischen Reinigung (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterzogen.

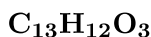
Farbloses Öl (1.94 g, 12.6 mmol, 47 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.30$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.96 (s, 3H), 4.22 (d, $^3J = 6.4$ Hz, 2H), 4.72 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 5.61 (dtt, $^3J = 9.9$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H), 5.78-5.92 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 4.0 (CH₃), 58.6 (CH₂), 61.4 (CH₂), 72.3 (C_{quart}), 86.4 (C_{quart}), 124.7 (CH), 134.3 (CH), 153.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 121 ([M-H₂O-CH₃]⁺, 1), 85 ([M-C₄H₅O]⁺, 8), 70 ([C₄H₆O]⁺, 15), 69 (6), 67 ([C₄H₃O]⁺, 100), 43 (15).

(Z)-4-Hydroxybut-2-enyl-3-phenylpropiolat (1q)^[75]



[216.08]

Alternative Variante: In einem 1 l-Dreihalskolben wurde 30.0 g (340 mmol) 2-Buten-1,4-diol in 700 ml trockenem THF gelöst und die klare Lösung auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe an 5.00 g (34.0 mmol) Phenylpropionsäure und 415 mg (3.40 mmol) 4-DMAP zu der Reaktionslösung wurde etwa 10 min gerührt ehe innerhalb von 10 min 7.02 g (34.0 mmol) DCC (gelöst in 100 ml THF) langsam zugetropft wurden. Nach beendeter Zugabe ließ man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und 18 h bei RT rühren. Der gebildete farblose Niederschlag wurde filtriert und die Reaktionsmischung mit 100 ml *n*-Hexan versetzt. Der erneut ausgefallene Feststoff wurde filtriert und das Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (5.88 g, 27.2 mmol, 80 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, $R_f = 0.31$).

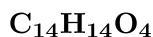
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2.19 (br, 1H), 4.29 (d, $^3J = 6.5$ Hz, 2H), 4.82 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 2H), 5.67-5.72 (m, 1H), 5.88-5.93 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): 58.4 (CH₂), 61.4 (CH₂), 80.3 (C_{quart}), 86.8 (C_{quart}), 119.3 (C_{quart}), 124.4 (CH), 128.5 (CH), 130.7 (CH), 132.9 (CH), 134.2 (CH), 153.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 215 ([M-1]⁺, 1), 130 (11), 129 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 100), 111 (10), 102 (31), 101 ([C₈H₅]⁺, 8), 75 (18), 70 ([C₄H₆]⁺, 13).

GC-MS: $R_f = 29.5$ min, $m/z = 215$ ([M-H]⁺).

(Z)-4-Hydroxybut-2-enyl-3-(4-methoxyphenyl)propiolat (1r)



[246.09]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelblicher Feststoff (4.96 g, 20.2 mmol, 51 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.19), **Smp.** 56 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.96 (br, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.27 (d, ³J = 6.5 Hz, 2H), 4.80 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.86-5.91 (m, 1H), 6.86 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, ³J = 8.8 Hz, 2H).

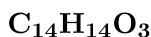
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 55.6 (CH₃), 58.6 (CH₂), 61.5 (CH₂), 80.0 (C_{quart}), 87.9 (C_{quart}), 111.3 (C_{quart}), 114.5 (CH), 124.8 (CH), 134.4 (CH), 135.2 (CH), 154.4 (C_{quart}), 161.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 246 ([M]⁺, 8), 215 ([M-CH₃O]⁺, 45), 176 ([C₁₀H₈O₃]⁺, 10), 160 (12), 159 ([C₁₀H₇O₂]⁺, 100), 144 (15), 136 (7), 135 (14), 133 (10), 132 ([C₉H₈O]⁺, 54), 121 (9), 117 (10), 116 ([C₅H₆O₃]⁺, 12), 111 (17), 108 ([C₇H₈O]⁺, 37), 89 ([C₄H₈O₂]⁺, 10), 88 (9), 77 (4), 71 ([C₄H₇O]⁺, 20).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3336 (s), 2931 (m), 2215 (s), 2196 (s), 1705 (s), 1603 (s), 1570 (w), 1509 (s), 1456 (w), 1440 (m), 1365 (w), 1336 (w), 1305 (m), 1287 (s), 1253 (s), 1183 (m), 1165 (s), 1044 (m), 1015 (w), 980 (w), 920 (w), 838 (s), 809 (w), 744 (m), 640 (w), 574 (m), 538 (m).

Analyse ber. für C₁₄H₁₄O₄ (246.0): [%] ber.: C 68.28, H 5.73, gef.: C 68.24, H 5.89.

(Z)-4-Hydroxybut-2-enyl 3-(4-tolyl)propiolat (1s)



[230.09]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelbes Öl (3.26 g, 14.2 mmol, 58 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.83 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.24-4.33 (m, 2H), 4.81 (d, ³J = 7.1 Hz, 2H), 5.66-5.71 (m, 1H), 5.87-5.92 (m, 1H), 7.16 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, ³J = 8.2 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.9 (CH₃), 58.7 (CH₂), 61.6 (CH₂), 80.2 (C_{quart}), 87.6 (C_{quart}), 116.5 (C_{quart}), 124.9 (CH), 129.6 (CH), 133.2 (CH), 134.4 (CH), 141.7 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 230 ([M]⁺, 5), 215 ([M-CH₃]⁺, 13), 205 (20), 204 (15), 203 (8), 143 ([C₁₀H₇O]⁺, 100), 119 (11), 116 (25), 115 ([C₅H₇O₃]⁺/[C₉H₇]⁺, 21), 111 (29), 91 ([C₇H₇]⁺, 4), 89 (9), 87 ([C₄H₇O₂]⁺, 2).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3392 (br), 3033 (m), 2924 (m), 2572 (w), 2487 (w), 2219 (s), 1915 (w), 1702 (s), 1606 (s), 1509 (s), 1450 (m), 1411 (w), 1361 (m), 1289 (m), 1243 (m), 1172 (s), 1118 (m), 1022 (s), 877 (m), 818 (s), 748 (s), 708 (w).

Analyse ber. für C₁₄H₁₄O₃ (230.0): [%] C 73.03, H 6.13, gef.: C 72.86, H 6.32.

(Z)-4-Hydroxybut-2-enyl 3-(benzo[d][3]dioxol-5-yl)propiolat (1t)



[260.07]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelber Feststoff, (3.43 g, 13.2 mmol, 51 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.29), **Smp.** 41 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 4.28 (d, ³*J* = 5.7 Hz, 2H), 4.80 (d, ³*J* = 7.0 Hz, 2H), 5.61-5.75 (m, 1H), 5.83-5.96 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 6.78 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, ⁴*J* = 0.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 0.9 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 58.7 (CH₂), 61.6 (CH₂), 79.5 (C_{quart}), 87.6 (C_{quart}), 102.0 (CH₂), 109.0 (CH), 112.6 (C_{quart}), 112.7 (CH), 124.9 (CH), 129.2 (CH), 134.4 (CH), 147.8 (C_{quart}), 150.3 (C_{quart}), 154.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 260 ([M]⁺, 18), 229 ([M-CH₃O]⁺, 36), 224 (10), 190 (17), 189 (10), 174 (12), 173 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 100), 149 (20), 146 (53), 145 ([C₉H₅O₂]⁺, 25), 143 (13), 135 (14), 122 ([C₇H₆O₂]⁺, 31), 115 ([C₅H₇O₃]⁺, 10), 111 (19), 99 ([C₈H₃]⁺, 9), 87 ([C₄H₇O₂]⁺, 25), 71 (18), 56 ([C₃H₄O]⁺, 15)

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3424 (s), 2926 (m), 2210 (s), 1701 (s), 1655 (m), 1618 (m), 1500 (m), 1442 (m), 1302 (m), 1245 (s), 1099 (m), 1038 (m), 931 (m), 806 (m).

Analyse ber. für C₁₄H₁₂O₅ (260.0): [%] C 64.61, H 4.65, gef.: C 64.86, H 4.89.

(*Z*)-4-Hydroxybut-2-enyl 3-(thiophen-2-yl)propiolat (1u)



[222.04]

Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel unterworfen.

Gelbes Öl (5.54 g, 24.9 mmol, 50 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.31).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.91 (s, 1H), 4.27 (d, ³*J* = 6.4 Hz, 2H), 4.81 (d, ³*J* = 7.1 Hz, 2H), 5.65-5.70 (m, 1H), 5.87-5.91 (m, 1H), 7.03 (dd, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 3.9 Hz, 1H), 7.45 (d, ³*J* = 5.1 Hz, 1H), 7.47 (d, ³*J* = 3.7 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 58.7 (CH₂), 61.7 (CH₂), 81.1 (C_{quart}), 84.8 (C_{quart}), 119.4 (C_{quart}), 124.7 (CH), 127.8 (CH), 131.6 (CH), 134.5 (CH), 136.9 (CH), 154.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 222 ([M]⁺, 2), 221 ([M-1]⁺, 3), 195 (8), 191 ([M-CH₃O]⁺, 17), 152 (10), 147 (8), 137 (7), 135 ([C₇H₃OS]⁺, 100), 124 (6), 111 (38), 108 (39), 107 (10), 97 (6), 84 ([C₄H₄S]⁺, 23), 81 (7), 70 ([C₄H₆O]⁺, 10), 69 ([C₃HO₂]⁺, 15), 63 (19).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3350 (br), 2933 (w), 2361 (w), 2206 (s), 1704 (s), 1419 (m), 1366 (m), 1267 (s), 1218 (s), 1160 (s), 1046 (m), 744 (m), 712 (s), 515 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₁₀O₃S (222.0): [%] C 59.44, H 4.53, gef.: C 59.38, H 4.73.

4.2.4 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungsreaktionen

Allgemeine Versuchsvorschrift: In einer Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein Schlenkrohr eingewogen. Die Feststoffe wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordinierte dabei an das Rhodiumzentrum und es bildete sich eine weinrote Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach fügte man das Silbersalz (AgBF_4 , gelöst in DCE, hinzu, wobei eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten war. Nach kurzer Zeit bildete sich ein gelber AgCl -Niederschlag, der aktive Katalysator wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde die Reaktion durch Gießen der Reaktionsmischung auf 100 ml Diethylether gestoppt. Nach 10 min wurden alle ausgefallenen Niederschläge filtriert und die Lösemittel destilliert. Der Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

Die Bestimmung des jeweiligen Enantiomerenüberschusses wurde *via* analytischer GC- sowie HPLC-Messungen versucht. Als Referenz diente hierbei die entsprechende racemische Mischung, die unter gleichen Bedingungen mit dem (*rac*)-BINAP-Liganden erhalten wurde. Eine Trennung der Enantiomere gelang leider nicht. In Analogie zu *Zhang* und *Hashmi* wurde über die Bestimmung des Drehwertes auf die Konfiguration der Stereozentren geschlossen. Unter Verwendung des (*R*)-konfigurierten BINAP-Liganden wurde das (*R*)-konfigurierte Hauptprodukt erhalten. Analog hierzu liefert der Einsatz des (*S*)-BINAP das (*S*)-konfigurierte Hauptprodukt. Eine direkte Bestimmung der Konfiguration sowie des Enantiomerenüberschusses gelang im Rahmen der CIHA-Sequenz (siehe 4.2.8).

4.2.4.1 Tetrahydrofurane

Die Umsetzung der Alinallylalkohole des Ethertypus **1a-o** im Sinne einer rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion führte zu den entsprechenden Alkyliden- bzw. Arylidetetrahydrofuranen **2a-o** (siehe Tab. 4.7).

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.7: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI zur Bildung der Alkyliden- sowie Arylidentetrahydrofurane **2a-o**.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ , b) BINAP, c) AgBF ₄	DCE	T,t	Ausbeute
1	1a	2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT	130 mg
	1 mmol,	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.93 mmol
	140 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml			93 % , 2a
2	1b	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	114 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.62 mmol
	184 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml			62 % , 2b
3	1c	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	79 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.39 mmol
	102 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			78 % , 2c
4	1c	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	129 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.64 mmol
	202 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml			64 % , 2c
5	1c	a) 1.0%, 6.25*10 ⁻³ mmol, 3.1 mg	6.0 ml	RT,	119 mg
	0.625 mmol	b) 2.0%, 12.5*10 ⁻³ mmol, 7.8 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.59 mmol
	126 mg	c) 2.0%, 12.5*10 ⁻³ mmol, 0.25 ml			94 % , 2c
6	1d	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	143 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.57 mmol
	252 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			57 % , 2d
7	1d	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	4.0 ml	RT,	103 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.41 mmol
	126 mg	c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml			81 % , 2d
8	1e	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	102 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.44 mmol
	116 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml			88 % , 2e

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI - Fortsetzung

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ , b) BINAP, c) AgBF ₄	DCE	T,t	Ausbeute
9	1e	a) 1.0%, 6.25*10 ⁻³ mmol, 3.1 mg	6.0 ml	RT,	109 mg
	0.625 mmol	b) 2.0%, 12.5*10 ⁻³ mmol, 7.8 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.47 mmol
	145 mg	c) 2.0%, 12.5*10 ⁻³ mmol, 0.25 ml			75 %, 2e
10	1f	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	189 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.81 mmol
	232 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			81 %, 2f
11	1g	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	83 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.39 mmol
	108 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			77 %, 2g
12	1g	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 5.6 mg	4.0 ml	RT,	102 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.47 mmol
	108 mg	c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml			94 %, 2g
13	1h	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	220 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.89 mmol
	247 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			89 %, 2h
14	1i	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	2.0 ml	RT,	89 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.34 mmol
	130 mg	c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml			68 %, 2i
15	1j	a) 1.0%, 0.005 mmol, 2.5 mg	4.8 ml	RT,	112 mg
	0.5 mmol	b) 2.0%, 0.01 mmol, 6.3 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.40 mmol
	140 mg	c) 2.0%, 0.01 mmol, 0.2 ml			79 %, 2j
16	1j	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	218 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.78 mmol
	282 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			78 %, 2j
17	1j	a) 1.0%, 0.005 mmol, 2.5 mg	4.8 ml	RT,	112 mg
	0.5 mmol	b) 2.0%, 0.01 mmol, 6.3 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.40 mmol
	140 mg	c) 2.0%, 0.01 mmol, 0.2 ml			79 %, 2j

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4 Experimenteller Teil

Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI - Fortsetzung

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ , b) BINAP, c) AgBF ₄	DCE	T,t	Ausbeute
18	1j	a) 1.0%, 0.005 mmol, 2.5 mg	4.8 ml	RT,	120 mg
	0.5 mmol	b) 2.0%, 0.01 mmol, 6.3 mg, (<i>S</i>)		5 min	0.43 mmol
	140 mg	c) 2.0%, 0.01 mmol, 0.2 ml			86 % , 2j
19	1k	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	179 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.76 mmol
	237 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			76 % , 2k
20	1l	a) 2.5%, 0.0062 mmol, 3.1 mg	2.25 ml	RT,	53 mg
	0.25 mmol	b) 5%, 0.0125 mmol, 7.8 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.18 mmol
	73 mg	c) 5%, 0.0125 mmol, 0.25 ml			73 % , 2l
21	1m	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	164 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.67 mmol
	246 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			67 % , 2m
22	1n	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	197 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.95 mmol
	208 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			95 % , 2n
23	1o	a) 10%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	52 mg
	0.25 mmol	b) 20%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.13 mmol
	99 mg	c) 20%, 0.05 mmol, 1.0 ml			53 % , 2o
24	1o	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	127 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.42 mmol
	149 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1.0 ml			85 % , 2o
25	1v	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	100 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		30 min	0.28 mmol
	172 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1.0 ml			56 % , 2v
26	1w	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	94 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		30 min	0.30 mmol
	118 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1.0 ml			60 % , 2w

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI - Fortsetzung

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ , b) BINAP, c) AgBF ₄	DCE	T,t	Ausbeute
27	1x	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	k. U.
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		24 h	–
	114 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1.0 ml			1x
28	1y	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	k. U.
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		24 h	–
	105 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1.0 ml			1y

(*rac*)-(Z)-2-(4-Ethylidentetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (**2a**)^[88]



[140.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbliches Öl (130 mg, 0.93 mmol, 93 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.51-1.55 (m, 3H), 2.58 (ddd, ²J = 12.4 Hz, ³J = 5.3 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 1H), 3.45 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 5.26-5.28 (m, 1H), 9.75 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 14.6 (CH₃), 37.7 (CH), 47.2 (CH₂), 69.0 (CH₂), 73.4 (CH₂), 115.1 (CH), 141.7 (C_{quart}), 201.0 (CH).

(rac)-(Z)-Methyl 2-(4-(2-oxoethyl)dihydrofuran-3(2H)-yliden)acetat (2b)^[88]



[184.07]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (114 mg, 0.62 mmol, 62 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.24).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.74-2.93 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 1H), 3.61 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 6.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.22 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.86-4.88 (m, 2H), 5.87-5.90 (m, 1H), 9.81 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 39.3 (CH), 46.5 (CH₂), 51.4 (CH₃), 71.8 (CH₂), 72.2 (CH₂), 111.4 (CH), 165.1 (C_{quart}), 166.4 (C_{quart}), 199.3 (CH).

(rac)-(Z)-2-(4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2c)^[88]



[202.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Farbloser, kristalliner Feststoff (119 mg, 0.59 mmol, 94 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.42).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.70 (ddd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.56 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 5.5$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 6.3$ Hz, 1H), 4.62-4.64 (m, 2H), 6.34-6.36 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 9.85 (t, $^3J = 1.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 39.6 (CH), 47.5 (CH_2), 69.9 (CH_2), 72.4 (CH_2), 121.5 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 136.8 (C_{quart}), 143.6 (C_{quart}), 200.6 (CH).

(rac)-(Z)-2-(4-(Naphthalen-1-ylmethyl)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2d)



[252.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether) an Kieselgel.

Gelbes Öl (103 mg, 0.41 mmol, 81 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.20$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.82 (dd, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 8.5$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $^2J = 17.9$ Hz, $^3J = 4.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.41-7.50 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 9.92 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 39.1 (CH), 47.9 (CH_2), 70.0 (CH_2), 73.2 (CH_2), 119.1 (CH), 124.4 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 126.4 (CH), 128.0 (CH), 128.8 (CH), 131.5 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 134.1 (C_{quart}), 145.8 (C_{quart}), 200.8 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 252 ($[\text{M}]^+$, 2), 209 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 1), 181 ($[\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}]^+$, 9), 179 (10), 165 ($[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$, 19), 153 (11), 152 ($[\text{C}_{12}\text{H}_8]^+$, 10), 141 (11), 127 ($[\text{C}_{10}\text{H}_7]^+$, 3), 83 ($[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$, 4), 73 (22).

4 Experimenteller Teil

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3059 (m), 2938 (s), 2855 (s), 2727 (w), 1950 (w), 1722 (s), 1591 (m), 1508 (m), 1442 (m), 1397 (m), 1378 (w), 1263 (w), 1063 (s), 929 (m), 874 (w), 780 (s), 735 (w), 615 (w), 558 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (252.1): [%] C 80.93, H 6.39, gef.: C 80.87, H 6.29.

(rac)-(Z)-2-(4-(4-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2e) ^[302]



[232.11]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelber, nadelförmiger Feststoff (204 mg, 0.88 mmol, 88 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.32$), **Smp.** 53 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.70 (ddd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 2.85 (ddd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.56 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 5.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^4J = 6.5$ Hz, 1H), 4.60-4.63 (m, 2H), 6.29-6.31 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 9.85 (t, $^3J = 1.2$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 39.5 (CH), 47.6 (CH_2), 55.3 (CH_3), 69.9 (CH_2), 72.5 (CH_2), 114.0 (C_{quart}), 121.0 (CH), 129.2 (CH), 129.7 (CH), 141.1 (C_{quart}), 158.5 (C_{quart}), 200.8 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 232 ($[\text{M}]^+$, 73), 201 ($[\text{M-OCH}_3]^+$, 7), 189 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 13), 188 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 100), 173 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}]^+$, 14), 163 (16), 161 (41), 159 (66), 157 (17), 145 (17), 134 (36), 131 (25), 124 ($[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 13), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^+$, 72), 115 (22), 108 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 9), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 13).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2835 (m), 1715 (s), 1607 (s), 1573 (w), 1512 (s), 1463 (w),

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

1387 (w), 1343 (w), 1297 (m), 1252 (s), 1179 (m), 1065 (m), 1033 (s), 931 (m), 873 (m), 822 (w), 764 (m), 558 (m), 531 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 266 nm (21900), 274 nm (18300).

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232.1): [%] C 72.39, H 6.94, gef.: C 72.17, H 7.03.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

(rac)-(Z)-2-(4-(2-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2f)



[232.11]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (189 mg, 0.81 mmol, 81 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.23$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.70 (ddd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $^2J = 18.0$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, $^3J = 1.2$ Hz, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.54 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.11 (dd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H), 4.52-4.59 (m, 2H), 6.62-6.63 (m, 1H), 6.85 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 3.4$ Hz, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.99 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^3J = 1.6$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H), 8.85 (t, $^3J = 1.2$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 39.7 (CH), 47.8 (CH_2), 55.7 (CH_3), 70.0 (CH_2), 72.8 (CH_2), 110.8 (CH), 116.2 (CH), 120.6 (CH), 126.0 (C_{quart}), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 143.4 (C_{quart}), 156.8 (C_{quart}), 201.1 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 232 ($[\text{M}]^+$, 1), 189 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 1), 131 (17), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 26), 115 (18), 107 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 4), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 55), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 21), 73 (24), 69 ($[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}]^+$, 13).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2941 (s), 2840 (s), 2728 (w), 1723 (s), 1674 (m), 1598 (s), 1579 (m),

4 Experimenteller Teil

1489 (s), 1464 (s), 1438 (s), 1362 (m), 1290 (m), 1247 (s), 1178 (m), 1112 (s), 1051 (s), 1028 (s), 929 (m), 755 (s), 679 (w), 607 (w), 571 (w).

Analyse ber. für C₁₄H₁₆O₃ (232.1): [%] C 72.39, H 6.94, gef.: C 72.39, H 7.09.

(rac)-(Z)-2-(4-(4-Methylbenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2g)^[302]



[216.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (102 mg, 0.47 mmol, 94 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.41).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.67 (ddd, ²J = 18.0 Hz, ³J = 8.7 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1 H), 2.84 (ddd, ²J = 18.0 Hz, ³J = 5.0 Hz, ³J = 1.2 Hz, 1H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.55 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H), 4.61-4.63 (m, 2H), 6.31 (dd, ³J = 4.6 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H), 7.02 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H) 9.75 (t, , ³J = 1.2 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 21.1 (CH₃), 39.5 (CH), 47.6 (CH₂), 69.9 (CH₂), 72.4 (CH₂), 121.3 (CH), 127.9 (CH), 129.3 (CH), 134.1 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 142.5 (C_{quart}), 200.7 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 216 ([M]⁺, 18), 215 ([M-H]⁺, 54), 214 ([M-2H]⁺, 14), 208 (15), 201 ([M-CH₃]⁺, 13), 185([M-CH₃O]⁺, 23), 173 ([M-C₂H₃O]⁺, 49), 169 (18), 159 ([C₁₁H₁₁O]⁺, 14), 157 ([C₁₁H₉O]⁺, 29), 143 ([C₁₀H₇O]⁺, 60), 142 ([C₁₁H₁₀]⁺, 24), 129 (43), 115 ([C₉H₇]⁺, 28), 112 ([C₆H₈O₂]⁺, 3), 105 ([C₈H₉]⁺, 100), 103 ([C₈H₇]⁺, 10), 91 ([C₇H₇]⁺, 45), 77 (15), 69 (16).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2842 (s), 2728 (m), 2247 (w), 1722 (s), 1513 (s), 1404 (m), 1065 (s),

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

934 (s), 808 (s), 732 (s), 518 (s).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 252 nm (18900), 260 (21900), 270 nm (16100).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 216.1150, gef.: 216.1146.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Nitrobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2h)

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$

[247.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether) an Kieselgel.

Gelblicher Feststoff (220 mg, 0.89 mmol, 89 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.10$). **Smp.** 67 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.68-2.78 (m, 1H), 2.84-2.89 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.58 (dd, $^2J = 8.9$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H), 4.59-4.67 (m, 2H), 6.42-6.43 (m, 1H), 7.22 (dd, $^3J = 19.3$ Hz, $^3J = 10.5$ Hz, 2H), 8.16-8.19 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 40.1 (CH), 47.5 (CH_2), 70.2 (CH_2), 72.7 (CH_2), 120.1 (CH), 124.1 (CH), 128.7 (CH), 143.4 (C_{quart}), 146.4 (C_{quart}), 149.5 (C_{quart}), 200.1 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 247 ($[\text{M}]^+$, 4), 204 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 7), 203 (10), 142 (16), 141 (26), 137 (11), 136 (19), 131 (10), 130 (27), 129 (71), 128 ($[\text{C}_{10}\text{H}_8]^+$, 100), 127 (27), 116 (22), 115 (59), 111 ($[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 16), 106 (12), 103 (25), 102 (25), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 20), 90 ($[\text{C}_7\text{H}_6]^+$, 15), 83 ($[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$, 11), 81 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}]^+$, 11), 78 (28), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 50).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3109 (w), 3077 (w), 2976 (m), 2938 (m), 2853 (s), 2732 (w), 2459 (w), 1723 (s), 1659 (m), 1595 (s), 1516 (s), 1445 (w), 1339 (s), 1185 (m), 1109 (m), 1066 (m), 935 (m), 886 (m), 858 (m), 750 (m), 693 (m), 508 (m).

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31.4^\circ$ ($c = 4.5$ mg/ml, CHCl_3).

(rac)-(Z)-Methyl 4-((4-(2-oxoethyl)dihydrofuran-3(2H)-yliden)methyl)benzoat (2i)

C₁₅H₁₆O₄

[260.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (89.0 mg, 0.34 mmol, 68 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.20), **Smp.** 85 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.65-2.92 (m, 2H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.56 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.11 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 2H), 6.38 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (d, ³*J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96-8.02 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 40.0 (CH), 47.7 (CH₂), 52.3 (CH₃), 70.2 (CH₂), 72.7 (CH₂), 121.1 (CH), 128.0 (CH), 128.5 (C_{quart}), 130.1 (CH), 141.5 (C_{quart}), 147.0 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}), 200.5 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 260 ([M]⁺, 95), 232 (17), 230 (20), 229 ([M-CH₃O]⁺, 78), 228 ([M-CH₄O]⁺, 89), 217 ([M-C₂H₃O]⁺, 65), 216 ([M-C₂H₄O]⁺, 87), 215 (14), 214 (14), 210 (58), 200 ([M-C₂H₄O₂]⁺, 27), 199 (14), 192 (18), 191 (49), 189 (14), 188 (18), 187 (41), 186 ([M-C₂H₃O-CH₃O]⁺, 17), 185 (18), 150 (55), 149 ([C₉H₉O₂]⁺, 98), 143 (60), 141 (68), 131 (96), 129 ([C₁₀H₉]⁺, 100), 128 ([C₁₀H₈]⁺, 88), 127 (37), 121 (18), 111 ([C₆H₇O₂]⁺, 72), 91 (39), 89 ([C₇H₅]⁺, 15), 77 ([C₆H₅]⁺, 34).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3417 (w), 2958 (w), 2897 (w), 2859 (w), 2346 (w), 1717 (s), 1655 (w), 1638 (w), 1608 (m), 1560 (w), 1548 (w), 1509 (m), 1439 (m), 1431 (w), 1411 (w), 1384 (w), 1279 (s), 1187 (m), 1113 (s), 1106 (s), 1065 (m), 1019 (m), 964 (w), 884 (m), 876 (w), 801 (w), 766 (m), 732 (m).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Analyse ber. für C₁₅H₁₆O₄ (260.1): [%] C 69.22, H 6.20, gef.: C 69.02, H 6.37.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Bromobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2j)

C₁₃H₁₃BrO₂

[280.01.]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (112 mg, 0.40 mmol, 79 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.38).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.69 (ddd, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 0.9 Hz, 1H), 2.82 (ddd, ²*J* = 18.1 Hz, ³*J* = 5.0 Hz, ³*J* = 0.9 Hz, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.54 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H), 4.08 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H), 4.52-4.59 (m, 2H), 6.26 (d, ⁴*J* = 2.2 Hz, 1H), 6.95 (d, ³*J* = 2.2 Hz, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 9.84 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 39.8 (CH), 47.6 (CH₂), 70.0 (CH₂), 72.6 (CH₂), 120.7 (CH), 121.0 (C_{quart}), 129.7 (CH), 131.9 (CH), 135.9 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 200.6 (CH).

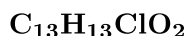
EI MS (70 eV, m/z (%)): ([M(⁸¹Br)]⁺, 23), 280 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 25), 239 ([M(⁸¹Br)-C₂H₃O]⁺, 12), 238 ([M(⁸¹Br)-C₂H₄O]⁺, 39), 237 ([M(⁷⁹Br)-C₂H₃O]⁺, 16), 236 ([M(⁷⁹Br)-C₂H₄O]⁺, 42), 213 ([M(⁸¹Br)-C₄H₅O]⁺, 12), 211 ([M(⁷⁹Br)-C₄H₅O]⁺, 16), 209 (11), 183 (16), 181 (33), 169 (33), 157 ([C₁₁H₉O]⁺, 31), 155 (12), 142 (21), 141 (39), 131 (36), 130 (21), 129 ([C₉H₅O]⁺, 100), 128 (76), 127 (21), 116 (10), 115 ([C₉H₇]⁺, 28), 111 ([C₆H₉O₂]⁺, 19), 103 (16), 102 (11), 89 ([C₇H₅]⁺, 6), 77 ([C₆H₅]⁺, 7), 69 ([C₄H₅O]⁺, 9).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2940 (s), 2851 (s), 2726 (w), 1723 (s), 1587 (w), 1488 (s), 1405 (m), 1380 (w), 1074 (s), 1008 (s), 934 (s), 880 (m), 814 (m), 651 (w), 516 (s).

Analyse ber. für C₁₃H₁₃OBr₂ (280.0): [%] C 55.54, H 4.66, gef. C 55.13, H 4.71.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -11.4 ° (*c* = 5.0 mg/ml, CHCl₃).

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Chlorobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2k)



[236.06]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/ Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (179 mg, 0.76 mmol, 76 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.72 (ddd, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H), 2.86 (ddd, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 1.2 Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.57 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H), 4.11 (dd, ²*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H), 4.58-4.61 (m, 2H), 6.31 (dd, ³*J* = 4.6 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 9.75 (t, ³*J* = 1.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 39.6 (CH), 47.5 (CH₂), 69.8 (CH₂), 72.5 (CH₂), 120.4 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 132.7 (C_{quart}), 135.3 (C_{quart}), 144.5 (C_{quart}), 200.4 (CH).

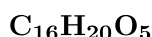
EI MS (70 eV, m/z (%)): 238 ([³⁷Cl-M]⁺, 15), 236 ([³⁵Cl-M]⁺, 63), 194 ([M-C₂H₃O]⁺, 23), 193 ([M-C₂H₄O]⁺, 29), 192 ([M-CHO₂]⁺, 100), 183 ([M-H₂ClO]⁺, 15), 167 (36), 162 (55), 157 (48), 142 (15), 141 (40), 129 (74), 125 ([C₇H₉O₂]⁺, 83), 115 ([C₆H₁₀O₂]⁺, 41), 111 ([C₆H₇O₂]⁺, 39), 103 ([C₅H₁₁O₂]⁺, 18), 89 (13), 77 (13), 69 (22).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3420 (s), 2943 (s), 2847 (s), 1898 (w), 1722 (s), 1671 (m), 1591 (m), 1492 (s), 1407 (m), 1355 (m), 1183 (w), 1092 (s), 1064 (s), 1012 (s), 933 (s), 880 (m), 819 (s), 677 (m), 628 (w), 546 (s), 519 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 264 nm (17400).

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -10.6 ° (*c* = 4.7 mg/ml, CHCl₃).

**(rac)-(Z)-2-(4-(3,4,5-Trimethoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd
(21)**



[292.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel.

Gelbliches Harz (53 mg, 0.18 mmol, 73 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.46).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.62-2.90 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.55 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 4.05-4.09 (m, 1H), 4.63 (d, ⁴*J* = 1.5 Hz, 2H), 6.27 (d, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1H), 6.32 (s, 2H), 9.84 (s, 1H).

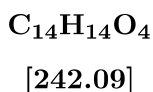
¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 39.7 (CH), 47.8 (CH₂), 56.3 (2*CH₃), 61.1 (CH₃), 70.0 (CH₂), 72.7 (CH₂), 105.4 (CH), 121.8 (CH), 132.8 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 143.2 (C_{quart}), 153.4 (C_{quart}), 200.8 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 293 ([M(¹³C)]⁺, 18), 292 ([M]⁺, 100), 261 ([M-OCH₃]⁺, 9), 249 ([M-C₂H₃O]⁺, 6), 233 ([M-OCH₃-CO]⁺, 10), 189 (23), 181 (13), 168 ([C₉H₁₂O₃]⁺, 11), 149 ([C₉H₉O₂]⁺, 15), 91 (5).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2940 (m), 2823 (m), 2722 (m), 1718 (s), 1655 (w), 1581 (s), 1508 (s), 1465 (m), 1428 (m), 1384 (w), 1338 (m), 1321 (m), 1246 (s), 1184 (m), 1136 (s), 1063 (s), 997 (m), 940 (m), 892 (m), 816 (m), 786 (m), 745 (w), 689 (w), 657 (w), 640 (m), 562 (w), 524 (w).

Analyse ber. für C₁₆H₂₀O₅ (292.1): [%] C 65.74, H 6.90, gef.: C 65.56, H 7.13.

(*rac*)-(Z)-2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylen)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2m)



Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/ Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (164 mg, 0.67 mmol, 67 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.37).

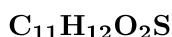
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 2.67 (ddd, ²*J* = 18.0 Hz, ³*J* = 8.5 Hz, ³*J* = 1.2 Hz, 1H), 2.81 (ddd, ²*J* = 18.0 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 1.2 Hz, 1H), 3.22-3.36 (m, 1H), 3.53 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.49-4.65 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.22-6.27 (m, 1H), 6.58 (dt, ³*J* = 4.3 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H), 6.75-6.79 (m, 1H), 9.82 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 39.7 (CH), 47.8 (CH₂), 70.0 (CH₂), 72.6 (CH₂), 101.3 (CH₂), 108.1 (CH), 108.6 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 131.4 (C_{quart}), 141.9 (C_{quart}), 146.7 (C_{quart}), 148.1 (C_{quart}), 200.9 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 246 ([M]⁺, 100), 202 ([M-C₂H₄O]⁺, 35), 176 (11), 175 (11), 173 (32), 150 (19), 149 (32), 148 (16), 147 (10), 145 (12), 136 (13), 135 ([C₈H₇O₂]⁺, 39), 128 (12), 115 (16), 111 (11), 81 (16), 77 (9), 69 ([C₄H₅O]⁺, 13).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3424 (w), 2843 (s), 2727 (m), 1722 (s), 1605 (m), 1504 (s), 1490 (s), 1444 (s), 1384 (w), 1344 (w), 1314 (w), 1257 (s), 1242 (s), 1202 (m), 1064 (m), 1037 (s), 930 (s), 881 (m), 809 (m), 781 (w).

Analyse ber. für C₁₄H₁₄O₄ (246.1): [%] C 68.28, H 5.73, gef.: C 68.13, H 5.95.

(*R*)-(*Z*)-4-(1-Thiophen-2-ylmeth-(*Z*)-yliden)-tetrahydrofuran-3-ylacetaldehyd (2n)^[302]

[208.06]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/ Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (197 mg, 0.95 mmol, 95 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.43).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.70 (ddd, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 1.1 Hz, 1H), 2.84 (ddd, ²*J* = 18.2 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 1.2 Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.59 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.13 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.59-4.61 (m, 2H), 6.55-6.58 (m, 1H), 6.88 (d, ³*J* = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 9.84 (t, ³*J* = 1.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 39.2 (CH), 47.4 (CH₂), 70.4 (CH₂), 73.1 (CH₂), 114.3 (CH), 125.6 (CH), 126.2 (CH), 127.5 (CH), 140.6 (C_{quart}), 142.0 (C_{quart}), 200.5 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 208 ([M]⁺, 59), 179 ([M-(CHO)]⁺, 6), 165 ([C₉H₉O₂]⁺, 15), 164 ([M-(CO₂)]⁺, 84), 151 ([C₈H₇OS]⁺, 18), 149 ([C₈H₆OS]⁺, 21), 138 ([C₇H₆OS]⁺, 22), 135 ([C₈H₇S]⁺, 67), 123 ([C₇H₇S]⁺, 15), 113 ([C₆H₉O₂]⁺, 100), 110 ([C₆H₆S]⁺, 36), 109 ([C₆H₅S]⁺, 16), 97 ([C₅H₅S]⁺, 96), 91 ([C₇H₇]⁺, 18), 85 ([C₄H₅S]⁺, 20), 84 ([C₄H₄S]⁺, 17), 69 ([C₄H₅O]⁺, 27).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3411 (s), 3104 (m), 2939 (s), 2846 (s), 2727 (m), 2364 (w), 2248 (w), 1722 (s), 1675 (m), 1514 (w), 1474 (w), 1429 (m), 1403 (m), 1385 (m), 1310 (m), 1231 (m), 1065 (s), 933 (s), 854 (m), 702 (s), 666 (w), 509 (m).

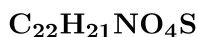
UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 272 nm (11200), 282 nm (14700), 292 (11000).

HR MS ber. für C₁₁H₁₂O₂S: 208.0558, gef.: 208.0564.

4 Experimenteller Teil

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.4^\circ$ ($c = 4.1$ mg/ml, CHCl_3).

(*rac*)-(Z)-2-(4-((1-Tosyl-1*H*-indol-3-yl)methylen)tetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2o)



[395.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (127 mg, 0.42 mmol, 85 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.17$). **Smp.** 132°C .

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.24 (s, 3H), 2.66 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 8.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $^2J = 18.1$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.54 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 2H), 6.36-6.37 (m, 1H), 7.11-7.28 (m, 5H), 7.46 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 7.66-7.68 (m, 2H), 7.91 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.6 (CH_3), 39.0 (CH), 47.4 (CH_2), 70.7 (CH_2), 73.1 (CH_2), 109.6 (CH), 113.7 (CH), 119.2 (CH), 122.6 (CH), 123.4 (CH), 125.2 (CH), 126.7 (CH), 129.9 (CH), 134.6 (C_{quart}), 135.0 (C_{quart}), 144.9 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}), 200.4 (CH).

EI MS(70 eV, m/z (%)): 395 ($[\text{M}]^+$, 7), 240 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 6), 196 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}]^+$, 12), 180 (14), 170 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 8), 168 ($[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2\text{S}]^+$, 36), 167 (31), 155 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 18), 154 (10), 130 (10), 115 ($[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}]^+$, 30), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 7).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3148 (w), 3066 (w), 2854 (m), 2725 (m), 1721 (s), 1597 (m), 1551 (w), 1522 (w), 1495 (w), 1448 (s), 1400 (m), 1367 (s), 1293 (w), 1214 (m), 1190 (m), 1176 (s), 1135 (s), 1094 (s), 1034 (m), 1019 (m), 970 (s), 936 (w), 867 (w), 814 (m), 781 (w), 762 (m), 747 (s), 704 (m), 671 (s), 633 (m), 615 (w), 578 (s), 534 (m).

Analyse ber. für C₂₂H₂₁NO₄S (395.1): [%] C 66.82, H 5.35, N 3.54, gef.: C 66.43, H 5.53, N 3.42.

4.2.4.2 Lactone

Die Umsetzung der Inallylakohole des Estertypus **1p-u** im Sinne einer rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungsreaktion führte zu den entsprechenden Alkyliden- sowie Arylidenlactonen **2p-u** (siehe Tab. 4.8).

Tabelle 4.8: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI zur Bildung der Alkyliden- sowie Arylidenlactone **2p-u**.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung (<i>c</i> = 0.05 M)	DCE	T,t	Ausbeute
1	1p 0.78 mmol 120 mg	a) 3.2%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4 ml	RT,	110 mg
		b) 6.4%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		5 min	0.71 mmol
		c) 6.4%, 0.05 mmol, 1.0 ml			92 %, 2p
2	1q 1.0 mmol 208 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	158 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)		16 h	0.76 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			76 %, 2q
3	1q 1.0 mmol 208 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	196 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		16 h	0.94 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml			94 %, 2q
4	1q 0.5 mmol 108 mg	a) 1.0%, 0.005 mmol, 4.9 mg	4.8 ml	RT,	93 mg
		b) 2.0%, 0.01 mmol, 12.4 mg, (<i>R</i>)		5 min	0.43 mmol
		c) 2.0%, 0.01 mmol, 0.2 ml			86 %, 2q
5	1r 0.5 mmol 123 mg	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	117 mg
		b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		18 h	0.48 mmol
		c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml			95 %, 2r
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4 Experimenteller Teil

Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI zur Bildung der Alkyliden- sowie Arylidenlactone **2p-u**. - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung (<i>c</i> = 0.05 M)	DCE	T,t	Ausbeute
6	1s	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	104 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		1 h	0.47 mmol
	111 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml			94 % , 2s
7	1t	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	111 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		1 h	0.48 mmol
	115 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml			96 % , 2t
8	1u	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4.0 ml	RT,	103 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)		1 h	0.40 mmol
	130 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml			79 % , 2u

(*rac*)-(Z)-2-(4-Ethyliden-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (**2p**)^[75]



[154.06]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel. Die Detektion des Produktes auf den DC-Platten erfolgte durch Anfärben mit wässriger Kaliumpermanganatlösung.

Farbloses Öl (110 mg, 0.71 mmol, 92 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.13).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.16 (dd, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 2.2 Hz, 3H), 2.70 (dd, ²*J* = 18.9 Hz, ³*J* = 8.8 Hz, 1H), 2.85 (dd, ²*J* = 18.9 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H), 3.44-3.50 (m, 1H),

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

3.85 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 8.2$ Hz, 1H), 6.27 (qd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.2 (CH_3), 34.4 (CH), 48.7 (CH_2), 70.7 (CH_2), 127.9 (C_{quart}), 139.9 (CH), 169.9 (C_{quart}), 199.5 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 154 ($[\text{M}]^+$, 47), 136 (15), 126 ($[\text{M-CO}]^+ / [\text{M-C}_2\text{H}_4]^+$, 91), 125 ($[\text{M-CHO}]^+$, 44), 124 (42), 123 (27), 111 ($[\text{M-C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 85), 110 (26), 108 (12), 107 (10), 97 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2]^+$, 14), 95 ($[\text{C}_6\text{H}_7\text{O}]^+$, 27), 93 (12), 83 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 58), 82 (17), 81 (62), 80 (13), 79 (42), 77 (11), 69 (19), 68 (39), 67 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}]^+$, 100).

(*R*)-(*Z*)-2-(4-Benzyliden-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2q)^[75]



[216.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (196 mg, 0.91 mmol, 94 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.14$), **Smp.** 86 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.86 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 8.8$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 3.98 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.35-7.42 (m, 3H), 7.80-7.83 (m, 2H), 9.85 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 36.3 (CH), 48.8 (CH_2), 70.4 (CH_2), 126.9 (C_{quart}), 128.2 (CH), 129.9 (CH), 130.8 (CH), 133.1 (C_{quart}), 140.4 (CH), 168.3 (C_{quart}), 199.1 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 216 ($[\text{M}]^+$, 77), 198 ($[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 26), 197 (17), 188 ($[\text{M-CO}]^+$, 29), 173 ($[\text{M-CH}_3\text{O}]^+$, 24), 172 ($[\text{M-CO}_2]^+$, 35), 170 ($[\text{M-CH}_2\text{O}_2]^+$, 64), 154 (19), 151 (17), 139 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 3), 129 ($[\text{C}_9\text{H}_5\text{O}]^+$, 100), 117 ($[\text{C}_9\text{H}_9]^+$, 80), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 72), 102

4 Experimenteller Teil

([C₈H₆]⁺, 18), ([C₇H₇]⁺, 27), 77 ([C₆H₅]⁺, 21).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2914 (w), 2834 (w), 2732 (w), 1747 (s), 1719 (s), 1639 (s), 1494 (w), 1451 (w), 1380 (m), 1180 (s), 1112 (m), 1066 (m), 1023 (m), 736 (m), 694 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂, $\lambda_{\max}$ (ϵ)): 292 nm (12300).

HR MS ber. für C₁₃H₁₂O₃: 216.0786, gef.: 216.0808.

Analyse ber. für C₁₃H₁₂O₃ (216.1): [%] C 72.21, H 5.59, gef.: C 72.04, H 5.70.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.5^\circ$ ($c = 10.0$ mg/ml, CHCl₃).

Röntgenstrukturanalyse siehe Anhang.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Methoxybenzyliden)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2r)

C₁₄H₁₄O₄

[246.09]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:3) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (117 mg, 0.48 mmol, 95 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.11), **Smp.** 59 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.83 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 9.2$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 6.82 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.88 (dd, $^3J = 6.8$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 2H), 9.82 (s, 1H).

¹³C-NMR(CDCl₃, 125 MHz): δ 36.6 (CH), 49.3 (CH₂), 55.5 (CH₃), 70.4 (CH₂), 113.8 (CH), 124.1 (C_{quart}), 126.3 (C_{quart}), 133.3 (CH), 140.5 (CH), 161.1 (C_{quart}), 169.0 (C_{quart}), 199.6 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 247 ([M(¹³C)]⁺, 17), 246 ([M]⁺, 100), 224 (21), 218 ([M-CO]⁺,

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

16), 203 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 67), 175 (17), 161 (11), 149 (18), 147 (46), 143 (18), 135 (10), 134 (35), 132 ($[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^+$, 14), 116 (11), 115 ($[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 24), 108 ($[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$, 10), 99 (24), 98 (14), 91 (13).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2928 (m), 2837 (m), 2720 (w), 2210 (w), 1727 (s), 1630 (m), 1601 (s), 1511 (s), 1430 (m), 1383 (m), 1301 (m), 1261 (s), 1175 (s), 1118 (m), 1081 (m), 1022 (s), 828 (m), 777 (w), 559 (w), 524 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (246.1): [%] C 68.28, H 5.73, gef.: C 68.03, H 5.91.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5^\circ$ ($c = 5.8$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Methylbenzyliden)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2s)



[230.09]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:3) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (111 mg, 0.48 mmol, 96 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.14$), **Smp.** 86 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.29 (s, 3H), 2.79 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 9.0$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 4.9$ Hz, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.91 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H), 4.52-4.56 (m, 1H), 6.83 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H), 7.68 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 2H), 9.78 (s, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.7 (CH_3), 36.5 (CH), 49.1 (CH_2), 70.6 (CH_2), 125.9 (C_{quart}), 129.1 (CH), 130.7 (C_{quart}), 131.1 (CH), 140.6 (C_{quart}), 140.8 (CH), 168.7 (C_{quart}), 199.4 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 231 ($[\text{M}(^{13}\text{C})]^+$, 16), 230 ($[\text{M}]^+$, 100), 212 (14), 202 (14), 197 (22), 187 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 27), 186 (14), 184 (16), 169 (39), 167 (15), 159 (16), 157 (24),

4 Experimenteller Teil

156 (11), 155 (12), 131 (67), 129 (32), 128 (40), 118 (31), 116 (18), 115 (34), 105 (10), 92 ($[\text{C}_7\text{H}_8]^+$, 12), 65 (12).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2957 (w), 2830 (w), 2730 (w), 1733 (s), 1715 (s), 1638 (m), 1608 (w), 1512 (m), 1410 (w), 1387 (m), 1182 (s), 1116 (m), 1079 (m), 1015 (m), 818 (m), 778 (w), 757 (w), 620 (w), 517 (m), 505 (m).

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (230.1): [%] C 73.03, H 6.13, gef.: C 72.90, H 6.14.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.5^\circ$ ($c = 6.0$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd (2t)

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$

[260.07]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:3) an Kieselgel.

Farbloser Feststoff (103 mg, 0.40 mmol, 79 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.13$), **Smp.** 124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.76-3.00 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.96 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $^2J = 9.3$ Hz, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 6.77 (d, $^3J = 4.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $^4J = 1.1$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $^4J = 1.8$ Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 36.8 (CH), 49.3 (CH_2), 70.7 (CH_2), 101.7 (CH_2), 108.1 (CH), 111.0 (CH), 124.6 (C_{quart}), 127.4 (CH), 127.9 (C_{quart}), 140.6 (CH), 147.8 (C_{quart}), 149.4 (C_{quart}), 168.9 (C_{quart}), 199.4 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 261 ($[\text{M}(^{13}\text{C})]^+$, 16), 260 ($[\text{M}]^+$, 100), 217 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 32), 173 ($[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 10), 159 (31), 148 ($[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 18), 135 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 3), 131 ($[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$,

27), 115 (20), 103 (13).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3097 (w), 2907 (m), 2848 (m), 2741 (w), 1736 (s), 1711 (s), 1627 (m), 1599 (m), 1501 (m), 1489 (m), 1446 (s), 1415 (m), 1384 (m), 1338 (w), 1265 (s), 1210 (m), 1182 (s), 1111 (m), 1034 (s), 926 (m), 880 (w), 814 (m), 779 (w), 760 (w), 716 (w), 617 (w), 583 (w), 543 (w), 441 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (260.1): [%] C 64.61, H 4.65, gef.: C 64.66, H 4.82.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.3^\circ$ ($c = 5.3 \text{ mg/ml}$, CHCl_3).

(*R*)-(Z)-2-(5-Oxo-4-(thiophen-2-ylmethylentetrahydrofuran-3-yl)acetaldehyd
(2u)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{S}$

[222.04]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelblicher Feststoff (104 mg, 0.47 mmol, 94 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.17$), **Smp.** 129°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 2.91 (qd, $^2J = 18.9 \text{ Hz}$, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.63-3.73 (m, 1H), 3.97 (dd, $^2J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.61 (dd, $^2J = 9.4 \text{ Hz}$, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 7.53 (t, $^3J = 4.2 \text{ Hz}$, 2H), 9.83 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 35.7 (CH), 49.4 (CH_2), 71.0 (CH_2), 122.0 (C_{quart}), 127.2 (CH), 132.3 (CH), 132.8 (CH), 135.8 (CH), 136.9 (C_{quart}), 169.4 (C_{quart}), 199.4 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 222 ($[\text{M}]^+$, 100), 194 (5), 179 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 10), 178 (7), 167 (23), 151 (19), 135 (12), 123 (10), 113 (7), 91 (6), 84 ($[\text{C}_4\text{H}_4\text{S}]^+$, 7).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3095 (m), 3073 (w), 2981 (m), 2911 (m), 2847 (m), 2741 (w), 2346 (w), 1737 (s), 1701 (s), 1655 (w), 1618 (s), 1581 (m), 1525 (w), 1504 (w), 1483

4 Experimenteller Teil

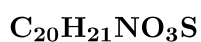
(m), 1369 (s), 1350 (w), 1333 (s), 1241 (s), 1225 (m), 1176 (s), 1112 (s), 1079 (s), 1053 (m), 1011 (s), 924 (m), 860 (m), 845 (m), 801 (w), 780 (w), 747 (s), 683 (w), 664 (m), 623 (w), 601 (m), 577 (w), 502 (m), 444 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₁₀O₃S (222.0): [%] C 59.44, H 4.53. gef.: C 59.20, H 4.68.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.8^\circ$ ($c = 5.4$ mg/ml, CHCl₃).

4.2.4.3 Sonstige Strukturen

(*rac*)-(Z)-2-(4-Benzyliden-1-tosylpyrrolidin-3-yl)acetaldehyd (2v)



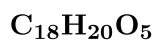
[355.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:3) an Kieselgel.

Rostbraunes Öl (100 mg, 0.28 mmol, 56 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:3 (SiO₂), $R_f = 0.23$).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.43 (s, 3H), 2.62-2.73 (m, 1H), 2.76-2.87 (m, 1H), 3.03 (dd, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.02-4.11 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 6.26-6.33 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.21-7.42 (m, 5H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 9.79 (s, 1H).

(rac)-(E)-Dimethyl 3-benzyliden-4-(2-oxoethyl)cyclopentan-1,1-dicarboxylat (2w)



[316.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Farbloses Öl (94.0 mg, 0.30 mmol, 60 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.39$).

¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ 1.90 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.57-2.78 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 1H), 3.07-3.49 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.24 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.18-7.37 (m, 5H), 9.86 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 38.3 (CH), 38.7 (CH₂), 39.0 (CH₂), 48.3 (CH₂), 52.8 (CH₃), 52.9 (CH₃), 59.1 (C_{quart}), 122.8 (CH), 126.6 (CH), 128.2 (C_{quart}), 128.3 (CH), 137.2 (C_{quart}), 143.2 (C_{quart}), 171.7 (C_{quart}), 200.9 (CH).

4.2.5 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Reduktionssequenz

Die Darstellung der Alkyliden- und Arylidentetrahydrofurane **3a-h** diente der Bestimmung der Enantioselektivität des initialen Cycloisomerisierungsschrittes. Alle Verbindungen wurden in racemischer Form mit dem $[\text{Rh}(R)\text{-BINAP}]^+$ -Katalysator dargestellt und *via* chiraler HPLC untersucht. Nachfolgend wurden nur die basisliniengetrennten Verbindungen **3a**, **3c**, **3d**, **3f** und **3h** in enantiomerenreiner (*R*)-Konfiguration dargestellt.

Allgemeine Versuchsvorschrift: In einer Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein 10 ml Schlenkrohr eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildet sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach fügte man das Silbersalz (AgBF_4), gelöst in DCE, hinzu, wobei eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten war. Nach kurzer Zeit bildete sich ein gelber AgCl -Niederschlag, der aktive Katalysator wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates erfolgte die Zugabe an Ethanol sowie des Natriumborhydrids. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt und mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Überschüssiges Natriumborhydrid wurde durch tropfenweise Zugabe einer 1*N* HCl-Lösung zerstört. Die Zugabe der HCl-Lösung erfolgte bis keine weitere Gasentwicklung zu beobachten war. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt und es folgte eine Extraktion mit Diethylether. Die organischen Phasen wurden vereint und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Destillation der Lösemittel unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt einer säulenchromatografischen Reinigung an Kieselgel unterzogen.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.9.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.9: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-Reduktionssequenz zur Synthese der Arylidentetrahydrofuran-3-ylethanol **3a-h**.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	e) NaBH ₄ f) EtOH	Ausbeute
1	1c	a) 2%, 0.02 mmol, 9.9 mg	e) 2 mmol,	174 mg
	1.0 mmol	b) 4%, 0.04 mmol, 24.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.85 mmol
	202 mg	c) 4%, 0.04 mmol, 0.8 ml	f) 1 ml	85 %, 3a
		d) 9.2 ml		
2	1c	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	66 mg
	1.04 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	76 mg	0.32 mmol
	210 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	32 % 3a
		d) 4 ml		
3	1d	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	199 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.78 mmol
	252 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	78 %, 3b
		d) 4 ml		
4	1e	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	70 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.33 mmol
	232 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	33 %, 3c
		d) 4 ml		
5	1e	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	158 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	76 mg	0.68 mmol
	232 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	68 %, 3c
		d) 4 ml		
6	1g	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	175 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.80 mmol
	216 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	80 %, 3d
		d) 4 ml		
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.9: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-Reduktionssequenz zur Synthese der Arylidentetrahydrofuran-3-ylethanoole **3a-h**. - Fortsetzung.

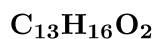
Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	e) NaBH ₄ f) EtOH	Ausbeute
7	1g 0.5 mmol 108 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 1 mmol,	104 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>R</i>)	38 mg	0.48 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml	f) 0.5 ml	95 %, 3d
		d) 2 ml		
8	1h 1.0 mmol 247 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	117 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.53 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) –	53 %, 3e
		d) 4 ml		
9	1j 1.0 mmol 284 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	119 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.42 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	42 %, 3f
		d) 4 ml		
10	1j 0.5 mmol 140 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 1 mmol,	91 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>R</i>)	38 mg	0.32 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml	f) 0.5 ml	64 %, 3f
		d) 2 ml		
11	1n 1.0 mmol 208 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 mmol,	80 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.38 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 1 ml	38 %, 3g
		d) 4 ml		
12	1n 0.5 mmol 104 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 2 mmol,	90 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	76 mg	0.43 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml	f) 1 ml	87 %, 3g
		d) 4 ml		
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.9: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-Reduktionssequenz zur Synthese der Arylidentetrahydrofuran-3-ylethanol **3a-h**. - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	e) NaBH ₄ f) EtOH	Ausbeute
13	1o	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 1 mmol,	117 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	38 mg	0.29 mmol
	198 mg	c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml d) 2 ml	f) 0.5 ml	59 % , 3h
14	1o	a) 5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 1 mmol,	82 mg
	0.25 mmol	b) 10%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	38 mg	0.21 mmol
	99 mg	c) 10%, 0.025 mmol, 0.5 ml d) 2.5 ml	f) 1 ml	83 % , 3h

(*R*)-(*Z*)-2-(4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)ethanol (**3a**)



[204.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*IsoleraTM Flash Purification System*, Biotage) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (174 mg, 0.85 mmol, 85 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.06), **Smp.** 54 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.73 (ddd, ²*J* = 20.3 Hz, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 6.1 Hz,

4 Experimenteller Teil

1H), 1.93-2.00 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.63 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 3.72 (t, $^3J = 6.4$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $^2J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 2H), 6.36 (d, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (d, $^3J = 7.5$ Hz, 2H), 7.20 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 35.9 (CH_2), 42.6 (CH), 60.8 (CH_2), 70.0 (CH_2), 72.6 (CH_2), 121.0 (CH), 126.6 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 137.1 (C_{quart}), 144.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 204 ($[\text{M}]^+$, 14), 186 ($\text{M}-[\text{H}_2\text{O}]^+$, 1), 159 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 23), 143 (8), 141 (10), 131 ($[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 39), 129 (29), 128 (26), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 21), 105 (10), 104 (22), 92 (16), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 81 (15), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 13).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3316 (br), 2929 (m), 2852 (m), 1490 (s), 1447 (s), 1356 (s), 1056 (s), 699 (s).

Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2$ (204.1): [%] C 76.44, H 7.90, gef.: C 76.22, H 7.98.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.4^\circ$ ($c = 5.98$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 44.0$ min (major), $t_{\text{S}} = 49.9$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.1: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**3a** und (*R*)-**3a**.

(rac)-(Z)-2-(4-(Naphthalen-1-ylmethyl)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (3b)

C₁₇H₁₈O₂

[254.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl (199 mg, 0.78 mmol, 78 %), TLC (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.20).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.67 (s, 1H), 1.87 (ddd, ²J = 20.1 Hz, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.1 Hz, 1H), 2.12 (ddd, ³J = 13.5 Hz, ³J = 12.0 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H), 3.06-3.13 (m, 1H), 3.69 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H), 3.83 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H), 4.10 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.45-4.51 (m, 2H), 6.96 (d, ⁴J = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (d, ³J = 7.1 Hz, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.74 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H), 7.82-7.85 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.3 (CH₂), 42.3 (CH), 61.3 (CH₂), 70.1 (CH₂), 73.4 (CH₂), 118.5 (CH), 124.5 (CH), 125.5 (CH), 125.6 (CH), 126.1 (CH), 126.2 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH), 131.6 (C_{quart}), 133.8 (C_{quart}), 134.5 (C_{quart}), 146.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 256 ([M]⁺, 7), 255 ([M-H]⁺, 17), 254 ([M-2H]⁺, 97), 223 ([M-CH₃O]⁺, 17), 218 (9), 209 ([M-C₂H₅O]⁺, 19), 207 (13), 205 (20), 203 (10), 193 (17), 191 (20), 182 (19), 181 (54), 180 (11), 179 (44), 178 (39), 167 (29), 166 ([C₁₃H₁₀]⁺, 28), 165 (76), 155 (11), 154 (19), 153 (33), 152 (24), 151 (9), 149 (8), 142 (35), 141 ([C₁₁H₉]⁺, 100), 128 ([C₇H₁₂O₂]⁺/[C₁₀H₈]⁺, 19), 126 (11), 115 ([C₆H₁₁O₂]⁺, 10), 113 (15), 95 (15), 89 ([C₄H₉O₂]⁺, 10), 81 (21), 71 (12).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3384 (s), 3059 (m), 2938 (s), 2863 (s), 1656 (w), 1591 (m), 1508 (m), 1397 (m), 1170 (w), 1053 (s), 923 (m), 779 (s).

HR MS ber. für C₁₇H₁₈O₂: 254.1307, gef.: 254.1277.

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, t = 33.0 min. Eine Trennung der

4 Experimenteller Teil

racemischen Mischung gelang nicht.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (**3c**)



[234.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (158 mg, 0.68 mmol, 68 %), **TLC** (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.26).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.69-1.76 (m, 2H), 1.96 (ddd, 2J = 13.4 Hz, 3J = 13.4 Hz, 3J = 6.6 Hz, 1H), 2.93-2.98 (m, 1H), 3.63 (dd, 2J = 8.5 Hz, 3J = 5.2 Hz, 1H), 3.73 (t, 3J = 6.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.99 (dd, 2J = 8.5 Hz, 3J = 6.5 Hz, 1H), 4.55-4.64 (m, 2H), 6.30 (d, 4J = 2.1 Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.04-7.08 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.3 (CH₂), 42.8 (CH), 55.5 (CH₃), 61.2 (CH₂), 70.2 (CH₂), 73.0 (CH₂), 114.2 (CH), 120.7 (CH), 129.4 (CH), 130.2 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 158.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 234 ([M]⁺, 31), 203 ([M-OCH₃]⁺, 7), 189 ([M-C₂H₄O]⁺, 16), 173 (9), 162 (11), 161 (15), 158 (5), 147 (10), 145 (8), 137 (35), 135 (24), 134 (16), 131 (11), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100), 115 (11), 109 (9), 99 (9), 91 (10).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3409 (s), 2937 (m), 1723 (s), 1608 (s), 1577 (w), 1513 (s), 1464 (m), 1298 (m), 1250 (s), 1179 (s), 1033 (s), 927 (w), 830 (m), 760 (w), 531 (w).

Analyse ber. für C₁₄H₁₈O₃ (234.1): [%] C 71.77 H 7.74, gef.: C 71.54, H 7.92.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8^\circ$ (c = 5.1 mg/ml, CHCl₃).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, t_R = 78.0 min (major), t_S = 90.0 min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.2: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**3c** und (*R*)-**3c**.

(*R*)-(Z)-2-(4-(4-Methylbenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (3d)

C₁₄H₁₈O₂

[218.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl (104 mg, 0.48, 95 %), TLC (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.20).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.70-1.76 (m, 2H), 1.97 (ddd, ²J = 13.5 Hz, ³J = 12.0 Hz, ³J = 6.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.94-2.99 (m, 1H), 3.64 (dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, ³J = 8.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H), 4.57-4.65 (m, 2H), 6.33 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.3 (CH₃), 36.3 (CH₂), 42.9 (CH), 61.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.9 (CH₂), 121.1 (CH), 128.1 (CH), 129.4 (CH), 134.6 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 218 ([M]⁺, 4), 201 ([M-OH]⁺, 2), 145 ([C₁₀H₁₁O]⁺, 14), 136

4 Experimenteller Teil

(33), 132 (11), 131 (11), 129 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9]^+$,12), 121 (65), 120 (83), 119 ($[\text{C}_9\text{H}_{11}]^+$, 100), 118 (13), 117 (10), 115 (15), 114 (20), 113 (13), 106 (65), 105 (85), 99 (20), 93 (16), 92 (16), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 96), 83 (18), 77 (15), 71 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$,15).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3385 (s), 2939 (s), 2865 (s), 1653 (w), 1610 (w), 1514 (s), 1456 (m), 1361 (m), 1183 (m), 1054 (s), 927 (m), 882 (w), 810 (m), 435 (s), 427 (s).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 218.1307 gef.: 218.1285.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.5^\circ$ ($c = 5.07 \text{ mg/ml}$, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 40.0 \text{ min}$ (major), $t_{\text{S}} = 46.0 \text{ min}$ (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.3: HPLC-Spektren der Verbindung (*rac*)-**3d** und (*R*)-**3d**.

(rac)-(Z)-2-(4-(4-Aminobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (3e)

C₁₃H₁₇NO₂

[219.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*IsoleraTM Flash Purification System, Biotage*) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelb-braunes Öl (117 mg, 0.53 mmol, 53 %), TLC (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.07), (Ethylacetat, R_f = 0.46).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.60-1.84 (m, 2H), 1.94 (dt, ²J = 12.2 Hz, ³J = 6.6 Hz, 1H), 2.90-2.95 (m, 1H), 3.62 (dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 5.2 Hz, 1H), 3.71 (t, ³J = 6.4 Hz, 2H), 3.97 (dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H), 4.54-4.62 (m, 2H), 6.24 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H), 6.64 (d, ³J = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.3 (CH₂), 42.8 (CH), 61.2 (CH₂), 70.3 (CH₂), 72.9 (CH₂), 115.3 (CH), 121.0 (CH), 128.1 (C_{quart}), 129.3 (CH), 140.7 (C_{quart}), 145.3 (C_{quart}).

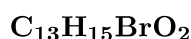
EI MS (70 eV, m/z (%)): 219 ([M]⁺, 100), 188 ([M-CH₃O]⁺, 21), 174 ([M-C₂H₅O]⁺, 40), 172 ([M-CH₃O-NH₂]⁺, 9), 158 ([M-C₂H₅O-NH₂]⁺, 19), 157 (16), 156 (16), 147 ([C₉H₉NO]⁺, 69), 146 (60), 145 (15), 144 (46), 143 (38), 132 (21), 131 (33), 130 (48), 128 (11), 127 (15), 126 (24), 120 (13), 119 (57), 118 (18), 117 (13), 116 (9), 115 (13), 106 ([C₇H₈N]⁺, 98), 93 (18), 91 ([C₆H₅N]⁺, 7), 77 ([C₆H₅]⁺, 6).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3355 (s), 3030 (w), 2938 (s), 2860 (s), 1610 (s), 1517 (s), 1474 (w), 1436 (m), 1359 (w), 1291 (m), 1182 (m), 1050 (s), 922 (m), 880 (m), 825 (s), 688 (w), 526 (s).

HR MS ber. für C₁₃H₁₇NO₂: 219.1259, gef.: 219.1275.

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm. Eine Trennung der racemischen Mischung gelang nicht.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-(4-Bromobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (3f)



[282.03]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (91 mg, 0.32 mmol, 64 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.09).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.63 (s, 1H), 1.74 (ddq, ²*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, ³*J* = 6.1 Hz, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.93-3.01 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 1H), 3.75 (dt, ³*J* = 17.1 Hz, ³*J* = 6.0 Hz, 2H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.53-4.66 (m, 2H), 6.29 (d, ⁴*J* = 2.1 Hz, 1H), 6.79 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, ³*J* = 8.5 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.1 (CH₂), 43.0 (CH), 61.1 (CH₂), 70.2 (CH₂), 72.9 (CH₂), 120.2 (CH), 120.7 (C_{quart}), 129.7 (CH), 131.8 (CH), 136.3 (C_{quart}), 145.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 284 ([M(⁸¹Br)]⁺, 15), 282 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 17), 239 ([M(⁸¹Br)-C₂H₄O]⁺, 23), 237 ([M(⁷⁹Br)-C₂H₄O]⁺, 23), 204 (12), 185 (9), 171 (28), 169 (31), 159 (15), 157 (9), 142 (13), 141 (16), 131 (32), 129 (32), 128 ([C₇H₁₂O₂]⁺, 30), 116 (11), 115 (25), 113 (12), 104 (11), 103 (11), 95 (26), 93 (48), 92 (28), 91 (50), 81 (14), 77 (13), 73 (48), 70 (11), 69 (15), 65 (14), 45 ([C₂H₅O]⁺, 100).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3387 (s), 3025 (w), 2937 (s), 2858 (s), 1897 (w), 1661 (w), 1587 (w), 1488 (s), 1448 (m), 1431 (m), 1405 (m), 1358 (m), 1184 (m), 1150 (w), 1055 (s), 1008 (m), 925 (m), 879 (m), 813 (m), 754 (m), 696 (m), 515 (s).

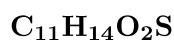
HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, t_R = 52.6 min (major), t_S = 58.7 min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.4: HPLC-Spektren der Verbindung (*rac*)-**3f** und (*R*)-**3f**.

(*rac*)-(*Z*)-2-(4-(Thiophen-2-ylmethylentetrahydrofuran-3-yl)ethanol (**3g**)



[210.07]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl (90 mg, 0.43 mmol, 87 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:4 (SiO₂), R_f = 0.13).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.63-1.80 (m, 2H), 1.96 (dtd, ²*J* = 11.9 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H), 2.91-3.05 (m, 1H), 3.70 (ddd, ²*J* = 12.4 Hz, ³*J* = 9.9 Hz, ³*J* = 5.9 Hz, 3H), 4.04 (dd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 6.56 (d, ⁴*J* = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, ³*J* = 3.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ³*J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, ³*J* = 4.6 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.0 (CH₂), 42.5 (CH), 61.1 (CH₂), 70.8 (CH₂), 73.6 (CH₂), 114.0 (CH), 125.4 (CH), 126.0 (CH), 127.6 (CH), 141.3 (C_{quart}), 143.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 210 ([M]⁺, 100), 193 ([M-OH]⁺, 2), 165 ([M-C₂H₅O]⁺, 28), 149 (13), 140 (11), 138 (39), 137 (21), 135 (25), 134 (14), 126 ([M-C₄H₂S]⁺, 25), 123 (17), 113

4 Experimenteller Teil

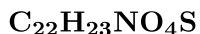
(49), 112 (13), 111 (28), 110 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_2\text{S}-\text{OH}]^+$, 56), 98 (15), 97 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{S}]^+$, 98), 95 (15), 91 (10), 85 (13), 84 (14), 83 (8), 81 (18), 77 (8).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3419 (s), 3105 (m), 2937 (s), 1723 (w), 1660 (w), 1514 (w), 1429 (m), 1355 (w), 1178 (m), 1055 (m), 931 (m), 854 (m).

HR MS ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$: 210.0715, gef.: 210.0698.

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 99:1, 0.6 ml/min (74 min), *n*-Hexan/2-PrOH 99:1, 0.8 ml/min (50 min), *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min (45 min), 254 nm, $t = 154.0$ min. Eine Trennung der racemischen Mischung gelang nicht.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-((1-Tosyl-1*H*-indol-3-yl)methylen)tetrahydrofuran-3-yl)ethanol (3h)



[397.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Beigefarbener Feststoff (82.0 mg, 0.21 mmol, 83 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.33$), **Smp.** 105 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.58 (s, 1H), 1.70 (tq, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 1H), 1.96 (dq, $^2J = 18.9$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.63 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 3.71 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2H), 4.02 (dd, $^3J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.8$ Hz, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 6.39 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13-7.15 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.27 (t, $^3J = 7.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H), 7.93 (d, $^3J = 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.8 (CH_3), 36.0 (CH_2), 42.2 (CH), 61.2 (CH_2), 71.1 (CH_2), 73.6 (CH_2), 109.2 (CH), 113.9 (CH), 119.4 (CH), 119.7 (C_{quart}), 122.6 (CH), 123.6

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

(CH), 125.3 (CH), 127.0 (CH), 130.1 (CH), 130.2 (C_{quart}), 134.8 (C_{quart}), 135.2 (C_{quart}), 145.3 (C_{quart}), 146.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 397 ([M]⁺, 22), 380 ([M-OH]⁺, 2), 279 (14), 168 (10), 167 (22), 151 (10), 149 (35), 139 (12), 127 ([M-C₁₅H₁₂NO₂S]⁺, 15), 125 (23), 113 (19), 112 (17), 111 (33), 109 (18), 97 (50), 85 (38), 81 (23), 57 ([C₃H₅O]⁺, 100).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3554 (s), 3140 (w), 3052 (w), 2924 (s), 2855 (m), 1735 (w), 1595 (m), 1545 (w), 1430 (w), 1448 (m), 1361 (s), 1308 (w), 1279 (w), 1216 (w), 1171 (s), 1137 (s), 1092 (m), 1071 (m), 1046 (m), 972 (m), 922 (m), 869 (w), 844 (w), 814 (m), 762 (m), 746 (m), 704 (w), 671 (s), 648 (w), 603 (w), 577 (s), 533 (m).

Analyse ber. für C₂₂H₂₃NO₄S (397.1): [%] C 66.48, H 5.83, N 3.52, gef.: C 66.28, H 6.01, N 3.32.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.8^{\circ}$ ($c = 4.59$ mg/ml, CHCl₃).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 135.2$ min (major), $t_{\text{S}} = 169.0$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.5: HPLC-Spektren der Verbindung (*rac*)-**3h** und (*R*)-**3h**.

4.2.6 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Wittig-Sequenz

Allgemeine Versuchsvorschrift: In einer Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein 10 ml Schlenkrohr eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildet sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach fügte man das Silbersalz (AgBF_4), gelöst in DCE, hinzu, wobei eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten war. Nach kurzer Zeit bildete sich ein gelber AgCl -Niederschlag, der aktive Katalysator wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates erfolgte die Zugabe des entsprechenden Ylids. Die Reaktionsmischung wurde bei RT gerührt und mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde die Reaktion durch Gießen der Reaktionsmischung auf 100 ml Diethylether gestoppt. Nach 10 min wurden alle ausgefallenen Niederschläge filtriert und die Lösemittel destilliert. Der Rückstand wurde einer säulenchromatografischen Flash-Reinigung an Kieselgel unterzogen.

Die eingesetzten Ylide **4a-d** waren kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigungsschritte eingesetzt. Lediglich **4c** wurde unter Argonatmosphäre in einer Glovebox gelagert und auch entsprechend der Ansatzgröße unter Schutzgasatmosphäre eingewogen.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.10.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.10: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-*Wittig*sequenz.

Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung (<i>c</i> = 0.05 M) d) DCE	Ylid 4	Ausbeute
1	1a 1.0 mmol 140 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4b	119 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.85 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	1.3 mmol	66 % , 5a
		d) 4.0 ml	414 mg	
2	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4a	223 mg
		b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.66 mmol
		c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	86 % , 5b
		d) 10 ml	435 mg	
3	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 1%, 0.005 mmol, 2.5 mg	4a	92 mg
		b) 2%, 0.01 mmol, 6.3 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.36 mmol
		c) 2%, 0.01 mmol, 0.2 ml	0.65 mmol	71 % , 5b
		d) 4.8 ml	217 mg	
4	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4b	159 mg
		b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.66 mmol
		c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	66 % , 5c
		d) 10 ml	414 mg	
5	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 1%, 0.01 mmol, 4.9 mg	4b	157 mg
		b) 2%, 0.02 mmol, 12.5 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.65 mmol
		c) 2%, 0.02 mmol, 0.4 ml	1.3 mmol	65 % , 5c
		d) 10 ml	414 mg	
6	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 1%, 0.005 mmol, 2.5 mg	4b	88 mg
		b) 2%, 0.01 mmol, 6.3 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.36 mmol
		c) 2%, 0.01 mmol, 0.2 ml	0.65 mmol	73 % , 5c
		d) 4.8 ml	207 mg	

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.10: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-*Wittig*sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF₄-Lösung (<i>c</i> = 0.05 M) d) DCE	Ylid 4	Ausbeute
7	1c	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4d	–
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	–
	202 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml	1.3 mmol	2c
		d) 4.5 ml	448 mg	
8	1c	a) 5%, 0.05 mmol, 24.35 mg	4c	139 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.61 mmol
	202 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	61 % , 5d
		d) 8 ml	396 mg	
9	1c	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4c	112 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	1.1 eq	0.49 mmol
	202 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml	1.1 mmol	49 % , 5d
		d) 4 ml	335 mg	
10	1e	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4a	190 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.66 mmol
	232 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	66 % , 5e
		d) 10 ml	435 mg	
11	1e	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4b	204 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.75 mmol
	232 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	75 % , 5f
		d) 10 ml	414 mg	
12	1e	a) 1%, 0.01 mmol, 4.9 mg	4b	205 mg
	1.0 mmol	b) 2%, 0.02 mmol, 12.5 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.75 mmol
	232 mg	c) 2%, 0.02 mmol, 0.4 ml	1.3 mmol	75 % , 5f
		d) 10 ml	414 mg	
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.10: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-*Wittig*sequenz - Fortsetzung.

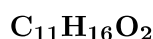
Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung (<i>c</i> = 0.05 M) d) DCE	Ylid 4	Ausbeute
13	1e	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4d	–
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	–
	232 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1 ml	1.3 mmol	2e
		d) 4.5 ml	448 mg	
14	1g	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4a	194 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.71 mmol
	216 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	71 %, 5g
		d) 10 ml	435 mg	
15	1g	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4b	169 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.66 mmol
	216 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.3 mmol	66 %, 5h
		d) 10 ml	414 mg	
16	1h	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	4a	106 mg
	0.5 mmol	b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.35 mmol
	124 mg	c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml	1.3 mmol	70 %, , 5i
		d) 4.5 ml	435 mg	
17	1h	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4a	164 mg
	1.0 mmol	b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.54 mmol
	247 mg	c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	1.3 mmol	54 %, 5i
		d) 4.0 ml	435 mg	
18	1n	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4a	88 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.34 mmol
	104 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml	0.65 mmol	67 %, 5j
		d) 5 ml	217 mg	
Fortsetzung auf der nächsten Seite				

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.10: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-*Wittig*sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF₄-Lösung (<i>c</i> = 0.05 M) d) DCE	Ylid 4	Ausbeute
19	1n	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4b	74 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	1.3 eq	0.30 mmol
	104 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml	0.65 mmol	60 %, 5k
		d) 5 ml	212 mg	
20	1q	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4b	84 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	1.1 eq	0.33 mmol
	108 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml	0.55 mmol	66 %, 5l
		d) 4 ml	175 mg	
21	1q	a) 5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	4b	32 mg
	0.5 mmol	b) 10%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	1.3 eq	0.13 mmol
	108 mg	c) 10%, 0.05 mmol, 1 ml	0.65 mmol	25 %, 5l
		d) 4 ml	207 mg	
22	1p	a) 5%, 0.05 mmol, 24.7 mg	4c	97 mg
	1.0 mmol	b) 10%, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>R</i>)	1.1 eq	0.54 mmol
	154 mg	c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml	1.1 mmol	54 %, 5m
		d) 4 ml	335 mg	

(*R*)-(*E*)-5-((*Z*)-4-Ethylidentetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-on (5a)



[180.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 3:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (119 mg, 0.66 mmol, 66 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.57).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.55 (ddd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.27 (ddd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 7.9 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.7 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.27-4.33 (m, 2H), 5.32 (dq, *J* = 8.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 4.4 Hz, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 15.9 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.70-6.76 (m, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 14.9 (CH₃), 27.3 (CH₃), 36.2 (CH₂), 42.7 (CH), 69.4 (CH₂), 73.3 (CH₂), 115.4 (CH), 132.7 (CH), 142.1 (C_{quart}), 145.7 (CH), 198.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 180 ([M]⁺, 1), 137 ([M-C₂H₃O]⁺, 10), 122 ([C₈H₁₀O]⁺, 12), 110 ([M-C₄H₆O]⁺, 11), 107 (10), 97 ([M-C₅H₇O]⁺, 97), 96 (33), 95 (23), 91 (16), 84 ([C₅H₈O]⁺, 52), 81 (22), 79 (20), 77 (13), 69 ([C₄H₅O]⁺, 100), 68 (11), 67 (31), 55 ([C₃H₃O]⁺, 14), 53 (21), 43 (57).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2938 (m), 2858 (m), 1674 (s), 1627 (s), 1433 (m), 1363 (s), 1255 (s), 1181 (w), 1059 (m), 982 (m), 929 (m), 829 (w), 545 (w).

HR MS ber. für C₁₄H₁₆O₂+H: 181.1229, gef.: 181.1228.

Drehwert: [α]_D²⁰ = +67.3 ° (*c* = 4.0 mg/ml, CHCl₃).

(*R*)-(*E*)-Methyl 4-((*Z*)-4-benzylidentetrahydrofuran-3-yl)but-2-enoat (5b)



[258.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (223 mg, 0.86 mmol, 86 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.37).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.37-2.48 (m, 1H), 2.54-2.64 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.61 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 5.3 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.97 (dd, ²J = 8.7 Hz, ³J = 6.5 Hz, 1H), 4.63-4.65 (m, 2H), 5.91 (dt, ³J = 15.6 Hz, ³J = 1.5 Hz, 1H), 6.38 (dd, ⁴J = 4.5 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H), 6.98 (ddd, ³J = 14.6 Hz, ⁴J = 7.7 Hz, ⁴J = 6.9 Hz, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 36.0 (CH₂), 44.4 (CH), 51.5 (CH), 70.1 (CH₂), 72.0 (CH₂), 121.6 (CH), 122.8 (CH), 126.8 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 137.0 (C_{quart}), 143.8 (C_{quart}), 146.3 (CH), 166.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 258 ([M]⁺, 6), 184 ([M-C₃H₆O₂]⁺, 12), 173 ([M-C₄H₅O₂]⁺, 20), 167 (11), 159 ([M-C₅H₇O₂]⁺, 99), 156 (14), 153 (16), 131 ([C₉H₇O]⁺, 72), 129 ([C₅H₉O₂]⁺, 48), 117 (32), 115 (44), 105 (25), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 77 ([C₆H₅]⁺, 24), 69 (15).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3054 (m), 3025 (m), 2949 (s), 2846 (s), 1723 (s), 1657 (s), 1493 (m), 1436 (s), 1341 (m), 1313 (m), 1275 (s), 1205 (s), 1166 (s), 1062 (s), 984 (m), 918 (m), 870 (w), 756 (m), 696 (s), 516 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 258 nm (21300), 279 nm (18700).

HR MS ber. für C₁₆H₁₈O₃: 258.1256, gef.: 258.1268.

Drehwert: [α]_D²⁰ = +16.5. ° (*c* = 1.6 mg/ml, CHCl₃).

(*R*)-(*E*)-5-((*Z*)-4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-on (5c)



[242.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (88.0 mg, 0.36 mmol, 73 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.37).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.25 (s, 3H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.56-2.66 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.63 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.63-4.66 (m, 2H), 6.16 (dt, ³*J* = 15.9 Hz, ³*J* = 1.4 Hz, 1H), 6.38 (dd, ²*J* = 4.4 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H), 6.81 (ddd, ³*J* = 15.9 Hz, ⁴*J* = 7.5 Hz, ⁴*J* = 6.8, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 27.2 (CH₃), 36.2 (CH₂), 44.5 (CH), 70.2 (CH₂), 71.9 (CH₂), 121.7 (CH), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 132.8 (CH), 137.0 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 144.8 (CH), 198.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 242 ([M]⁺, 14), 197 ([M-CHO₂]⁺, 11), 184 ([M-C₃H₆O]⁺, 12), 175 ([M-C₄H₇O]⁺, 12), 173 ([M-C₄H₅O]⁺, 28), 172 (18), 167 (19), 159 ([M-C₅H₇O]⁺, 100), 155 (11), 141 ([M-C₈H₅]⁺, 16), 131 ([C₉H₇O]⁺, 100), 129 ([C₅H₉O₂]⁺, 95), 128 ([C₅H₈O₂]⁺, 44), 117 (60), 115 (73), 105 (21), 95 (25), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 84 ([C₅H₈O]⁺, 27), 77 ([C₆H₅]⁺, 30), 65 (14).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3025 (m), 2936 (m), 2848 (s), 1696 (m), 1674 (s), 1627 (m), 1493 (m), 1447 (m), 1429 (m), 1361 (s), 1255 (s), 1192 (w), 1062 (s), 1023 (m), 982 (m), 918 (m), 875 (w), 755 (m), 697 (s), 517 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 256 nm (21500), 270 nm (13000), 284 nm (2200).

HR MS ber. für C₁₆H₁₈O₂: 242.1307, gef.: 242.1296.

4 Experimenteller Teil

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.2^\circ$ ($c = 2.3$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*E*)-4-((*Z*)-4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)but-2-enal (5d)

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$

[228.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether) an Kieselgel.

Gelbes Öl (139 mg, 0.61 mmol, 61 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.43$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.34-2.41 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.39-4.48 (m 2H), 5.98 (dd, $J = 15.6$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.63-6.69 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.11-7.16 (m, 3H), 9.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 36.6 (CH_2), 44.5 (CH), 70.3 (CH_2), 72.0 (CH_2), 122.1 (CH), 127.2 (CH), 128.2 (CH), 128.8 (CH), 134.7 (CH), 137.8 (C_{quart}), 143.5 (C_{quart}), 155.3 (CH), 193.9 (CH).

EI MS(70 eV, m/z (%)): 228 ($[\text{M}]^+$, 4), 159 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 12), 132 ($[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^+$, 10), 131 (25), 115 (15), 105 (17), 103 (28), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 19), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 10), 73 (74), 61 (100), 57 (11), 45 ($[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 98), 43 ($[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 57).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2940 (m), 1686 (s), 1492 (m), 1449 (m), 1080 (s), 758 (m), 697 (m), 519 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: 228.1151, gef.: 228.1150.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.1^\circ$ ($c = 2.0$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*E*)-Methyl 4-((*Z*)-4-(4-methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)but-2-enoat (5e)

C₁₇H₂₀O₄

[288.14]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (190 mg, 0.66 mmol, 66 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.49).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.35-2.46 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.60 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.60-4.63 (m, 2H), 5.90 (dt, ³*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 1H), 6.31 (dd, ³*J* = 4.4 Hz, ³*J* = 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88-6.91 (m, 1H), 7.07 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H). δ

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 36.0 (CH₂), 44.3 (CH), 51.5 (CH₃), 55.3 (CH₃), 70.1 (CH₂), 72.0 (CH₂), 114.0 (CH), 120.9 (CH), 122.7 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (C_{quart}), 141.3 (C_{quart}), 146.5 (CH), 158.5 (C_{quart}) 166.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 288 ([M]⁺, 17), 190 (15), 189 ([M-C₅H₈O₂]⁺, 100), 161 ([M-C₇H₁₁O₂]⁺, 53), 159 ([M-C₆H₉O₃]⁺, 11), 146 (14), 145 ([C₁₀H₉O]⁺, 16), 121 ([C₈H₉O]⁺, 21), 117 ([C₈H₅O₂]⁺, 3).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2950 (s), 2838 (s), 1722 (s), 1657 (s), 1608 (s), 1512 (s), 1463 (m), 1437 (m), 1252 (s), 1205 (m), 1178 (s), 1035 (s), 983 (m), 925 (m), 877 (w), 826 (m), 760 (w), 731 (m), 563 (w), 532 (m).

UV/Vis (CH₂Cl₂, $\lambda_{\max}$ (ϵ)): 266 nm (20500).

HR MS ber. für C₁₇H₂₀O₄: 288.1362, gef.: 288.1364.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.5^{\circ}$ ($c = 3.0$ mg/ml, CHCl₃).

4 Experimenteller Teil

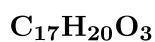
HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_R = 45.2$ min (major), $t_S = 59.6$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.6: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**5e** und (*R*)-**5e**.

(*R*)-(*E*)-5-((*Z*)-4-(4-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-on (5f)



[272.14]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelber, kristalliner Feststoff (204 mg, 0.75 mmol, 75 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), $R_f = 0.24$). **Smp.:** 56 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.26 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.62 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.96 (dd, $^2J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H), 4.56-4.68 (m, 2H), 6.15 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1H), 6.31-6.33 (m, 1H), 6.78-6.87 (m, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.06-7.09 (m, 2H). δ

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 27.2 (CH₃), 36.3 (CH₂), 44.4 (CH), 55.3 (CH₃), 70.1

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

(CH₂), 71.9 (CH₂), 114.0 (CH), 121.1 (CH), 129.2 (CH), 129.8 (C_{quart}), 132.7 (CH), 141.2 (C_{quart}), 145.1 (CH), 158.5 (C_{quart}) 198.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 272 ([M]⁺, 14), 189 ([M-C₅H₈O]⁺, 100), 161([M-C₇H₁₁O]⁺, 48), 159 ([M-C₆H₉O₂]⁺, 10), 146 (11), 145 ([C₁₀H₉O]⁺, 20), 121 ([C₈H₉O]⁺, 21), 117 ([C₈H₅O₂]⁺, 2).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2935 (s), 2838 (s), 2250 (m), 1723 (m), 1672 (s), 1607 (s), 1512 (s), 1464 (w), 1362 (m), 1297 (m), 1253 (s), 1179 (m), 1062 (w), 1033 (m), 983 (w), 914 (m), 830 (m), 732 (s), 648 (w), 533 (w).

UV/Vis (CH₂Cl₂, $\lambda_{\max}$ (ϵ)): 268 nm (9900).

HR MS ber. für C₁₇H₂₀O₃: 272.1412, gef.: 272.1409.

Analyse ber. für C₁₇H₂₀O₃ (272.2): [%] C 74.97, H 7.40 , gef.: C 74.60, H 7.31.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.4^{\circ}$ ($c = 2.8$ mg/ml, CHCl₃).

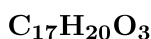
HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 266 nm, $t_{\text{R}} = 44.7$ min (major), $t_{\text{S}} = 63.9$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.7: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**5f** und (*R*)-**5f**.

**(*R*)-(*E*)-Methyl 4-((*Z*)-4-(4-methylbenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)but-2-enoat
(5g)**



[272.14]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (n-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel.

Gelber Feststoff (194 mg, 0.71 mmol, 71 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.51). **Smp.:** 57 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): 2.34 (s, 3H), 2.37-2.46 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 1H), 2.91-3.01 (m, 1H), 3.60 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 5.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.95 (dd, ²*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H), 4.61-4.63 (m, 2H), 5.90 (dt, ³*J* = 15.6 Hz, ³*J* = 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dd, ³*J* = 4.1 Hz, ³*J* = 2.1 Hz, 1H), 6.93-7.03 (m, 3H), 7.15 (d, 8.0 Hz, 2H). δ

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 21.0 (CH₃), 35.9 (CH₂), 44.2 (CH), 51.4 (CH₃), 70.1 (CH₂), 71.8 (CH₂), 121.3 (CH), 122.7 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (CH), 134.1 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 142.6 (C_{quart}), 146.3 (CH), 166.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 272 ([M]⁺, 15), 174 (14), 173 ([C₁₂H₁₃O]⁺, 100), 145 ([C₁₀H₉O]⁺, 86), 143 (14), 131 (19), 129 ([C₁₀H₉]⁺, 23), 128 (17), 115 ([C₈H₈]⁺, 11), 105 ([C₈H₉]⁺, 38), 91 ([C₇H₇]⁺, 7).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2944 (s), 2865 (m), 1718 (s), 1660 (s), 1513 (s), 1431 (m), 1343 (m), 1313 (m), 1296 (m), 1286 (m), 1221 (m), 1203 (m), 1163 (w), 1063 (s), 1041 (m), 979 (m), 935 (m), 880 (w), 810 (m), 521 (s).

UV/Vis (CH₂Cl₂, λ_{max} (ε)): 262 nm (20400), 272 nm (14800).

HR MS ber. für C₁₇H₂₀O₃: 272.1412, gef.: 272.1399.

Analyse ber. für C₁₇H₂₀O₃ (272.1): [%] C 74.97, H 7.40, gef.: C 74.94, H 7.42.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.3^{\circ}$ ($c = 4.0$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 272 nm, $t_{\text{R}} = 17.1$ min (major), $t_{\text{S}} = 18.2$ min (minor): $ee > 99\%$.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.8: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**5g** und (*R*)-**5g**.

(*R*)-(E)-5-((Z)-4-(4-Methylbenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-on (5h)

C₁₇H₂₀O₂

[256.15]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (169 mg, 0.66 mmol, 66 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:1, (SiO₂), $R_f = 0.30$).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.25 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.38-2.49 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.94-3.03 (m, 1H), 3.62 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz, 1H), 4.61-4.64 (m, 2H), 6.15 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 1.4$ Hz, 1H), 6.34-6.35 (dd, $^3J = 4.2$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H), 6.76-6.86 (m 1H), 7.02 (d, $^3J = 8.2$ Hz,

4 Experimenteller Teil

2H), 7.15 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 21.0 (CH_3), 27.1 (CH_3), 36.2 (CH_2), 44.3 (CH), 70.0 (CH_2), 71.8 (CH_2), 121.4 (CH), 127.8 (CH), 129.2 (CH), 132.6 (CH), 134.0 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 142.5 (C_{quart}), 144.9 (CH), 198.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 256 ($[\text{M}]^+$, 17), 174 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}]^+$, 15), 173 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}]^+$, 91), 172 (12), 146 (11), 145 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}]^+$, 100), 131 (21), 129 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9]^+$, 29), 115 ($[\text{C}_8\text{H}_8]^+$, 14), 105 ($[\text{C}_8\text{H}_9]^+$, 53), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 9), 43 (10).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2924 (s), 2861 (s), 1722 (s), 1697 (s), 1673 (m), 1627 (m), 1513 (s), 1427 (w), 1362 (s), 1255 (s), 1172 (m), 1113 (w), 1062 (m), 1021 (m), 982 (w), 933 (w), 883 (w), 813 (s), 519 (m).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 262 nm (22600).

HR MS ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$: 256.1463, gef.: 256.1473.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.6^\circ$ ($c = 4.3$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*E*)-Methyl 4-((*Z*)-4-(4-nitrobenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)but-2-enoat (5i)

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

[303.11]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelber Feststoff (106 mg, 0.35 mmol, 70 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO_2), $R_f = 0.23$). **Smp.**: 94° .

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.36-2.42 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 3.59 (dd, $^2J = 8.8$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.94 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, 1H), 4.54-4.63 (m, 2H), 5.86 (dt, $^3J = 15.1$ Hz, $^4J = 0.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $^4J = 2.1$ Hz,

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

1H), 6.87-6.93 (ddd, $^3J = 15.1$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H), 7.18-7.20 (m, 2H), 8.12-8.14 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 36.1 (CH_2), 45.2 (CH), 52.1 (CH_3), 70.6 (CH_2), 72.3 (CH_2), 120.4 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 128.9 (CH), 143.5 (C_{quart}), 146.0 (CH), 146.6 (C_{quart}), 149.8 (C_{quart}), 167.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 303 ($[\text{M}]^+$, 13), 204 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 19), 158 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 21), 136 ($[\text{C}_7\text{H}_6\text{NO}_2]^+$, 24), 130 (27), 129 ($[\text{C}_{10}\text{H}_9]^+$, 100), 128 (32), 127 (11), 115 (19), 100 ($[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 13), 78 (12), 77 (21).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3070 (w), 2953 (w), 2848 (w), 1716 (s), 1649 (s), 1592 (s), 1510 (s), 1428 (m), 1342 (s), 1275 (w), 1196 (m), 1109 (m), 1074 (m), 1062 (m), 1027 (m), 990 (m), 946 (m), 893 (m), 848 (m), 753 (m), 683 (m), 527 (w), 511 (m).

Analyse ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (303.1): [%] C 63.36, H 5.65, N 4.62, gef.: C 63.16, H 5.93, N 4.46.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -18.6^\circ$ ($c = 5.25$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(E)-Methyl 4-((*Z*)-4-(thiophen-2-ylmethylen)tetrahydrofuran-3-yl)but-2-enoat (5j)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$

[264.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (88 mg, 0.31 mmol, 67 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO_2), $R_f = 0.37$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.35-2.46 (m, 1H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 1H), 3.63 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.99 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.5$ Hz,

4 Experimenteller Teil

1H), 4.59-4.61 (m, 2H), 5.90 (dt, $^3J = 15.6$ Hz, $^3J = 1.5$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 6.91-6.99 (m, 1H), 7.02 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 35.7 (CH_2), 44.0 (CH), 51.5 (CH_3), 70.6 (CH_2), 72.5 (CH_2), 114.3 (CH), 122.9 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 127.4 (CH), 140.8 (C_{quart}), 142.2 (C_{quart}), 146.1 (CH) 166.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 264 ($[\text{M}]^+$, 34), 166 (10), 165 ($[\text{C}_{12}\text{H}_5\text{O}]^+$, 100), 137 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{S}]^+$, 46), 135 (16), 110 ($[\text{C}_6\text{H}_6\text{S}]^+$, 28), 97 ($[\text{C}_5\text{H}_5\text{S}]^+$, 38), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 7).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3104 (w), 2935 (m), 2858 (m), 1719 (s), 1673 (s), 1627 (m), 1421 (m), 1361 (m), 1256 (m), 1169 (m), 1063 (m), 982 (m), 932 (w), 854 (m), 704 (s), 668 (m), 614 (m), 549 (w), 509 (m).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$: 264.0820 , gef.: 264.0816.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -0.5^\circ$ ($c = 3.8$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*E*)-5-((*Z*)-4-(Thiophen-2-ylmethylen)tetrahydrofuran-3-yl)pent-3-en-2-on
(5k)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$

[248.09]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (74.0 mg, 0.30 mmol, 60 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO_2), $R_f = 0.37$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 2.26 (s, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.96-3.05 (m, 1H), 3.65 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 5.1$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $^2J = 8.7$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 4.61-4.62 (m, 2H), 6.15 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 1.3$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $^3J =$

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

4.4 Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $^3J = 15.9$ Hz, $^3J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $^3J = 5.1$ Hz, $^3J = 3.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $^3J = 5.1$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 27.2 (CH_3), 36.0 (CH_2), 44.1 (CH), 70.6 (CH_2), 72.5 (CH_2), 114.4 (CH), 125.5 (CH), 126.1 (CH), 127.5 (CH), 132.8 (CH), 140.7 (C_{quart}), 142.1 (C_{quart}), 144.7 (CH), 198.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 248 ($[\text{M}]^+$, 31), 166 (11), 165 ($[\text{C}_9\text{H}_9\text{OS}]^+$, 100), 164 ($[\text{C}_9\text{H}_9\text{OS}]^+$, 28), 137 ($[\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}]^+$, 59), 135 (24), 111 (12), 110 ($[\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 39), 97 ($[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}]^+$, 49), 43 (14).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3106 (w), 2951 (s), 1719 (s), 1658 (s), 1524 (w), 1436 (s), 1277 (s), 1214 (s), 1168 (s), 1043 (m), 983 (m), 925 (m), 853 (w), 706 (s), 667 (w), 580 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$: 248.0871, gef.: 248.0867.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.0^\circ$ ($c = 4.0$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*Z*)-3-Benzyliden-4-((*E*)-4-oxopent-2-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (51)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_3$

[256.11]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:10) an Kieselgel.

Gelber Feststoff (84.0 mg, 0.33 mmol, 66 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO_2), $R_f = 0.37$). **Smp.**: 68 °.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.24 (s, 3H), 2.52-2.56 (m, 1H), 2.61-2.67 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 4.05 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $^2J = 9.1$ Hz, $^3J = 7.5$ Hz, 1H), 6.18 (d, $^3J = 15.9$ Hz, 1H), 6.71-6.77 (m, 1H), 6.93 (d, $^4J = 1.6$ Hz, 1H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.80-7.82 (dd, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 27.7 (CH_3), 37.6 (CH_2), 41.4 (CH), 69.7 (CH_2), 127.1

4 Experimenteller Teil

(C_{quart}), 128.5 (CH), 130.2 (CH), 131.0 (CH), 133.3 (C_{quart}), 134.0 (CH), 141.0 (CH), 142.2 (CH), 183.0 (C_{quart}), 197.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 256 ([M]⁺, 2), 174 (11), 173 (100), 145 ([C₁₀H₉O]⁺, 21) 128 (10), 117 (59), 115 (24).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2923 (m), 1741 (s), 1670 (s), 1641 (m), 1482 (w), 1451 (w), 1433 (w), 1365 (w), 1286 (w), 1258 (m), 1224 (m), 1179 (m), 1109 (m), 1090 (m), 1071 (m), 1022 (w), 986 (m), 942 (w), 794 (w), 762 (w), 748 (w), 723 (w), 693 (m), 600 (w), 548 (w), 516 (w).

Analyse ber. für C₁₆H₁₆O₃*C₂H₄C₁₂ (256.1+4.9): [%] C 73.92, H 6.25, gef.: C 73.93, H 6.38.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20} = +37.4^\circ$ ($c = 3.4$ mg/ml, CHCl₃).

(R)-(E)-4-((Z)-4-Ethyliden-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)but-2-enal (5m)

C₁₀H₁₂O₃

[180.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (97.0 mg, 0.54 mmol, 54 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.21).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.17-2.20 (m, 3H), 2.53 (ddd, $J = 15.2$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.59-2.65 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 9.2$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.14 (ddt, $J = 15.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.31 (qd, $J = 7.4$ Hz, $J = 7.3$ Hz, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.73 (dt, $J = 15.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 14.2 (CH₃), 37.4 (CH₂), 39.0 (CH), 69.8 (CH₂), 127.9

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

(C_{quart}), 135.4 (CH), 140.4 (CH), 152.5 (CH), 169.7 (C_{quart}), 193.3 (CH).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 180 ([M]⁺, 1), 154 (6), 151 ([M-CHO]⁺, 2), 126 ([M-C₃H₂O]⁺, 10), 111 ([M-C₄H₅O]⁺, 100), 83 ([C₄H₃O₂]⁺, 34), 79 (9), 70 ([C₄H₆O]⁺, 19), 67 ([C₄H₃O]⁺, 26), 65 (10), 55 (14), 41 ([C₂HO]⁺, 15).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2914 (m), 2746 (w), 1748 (s), 1694 (s), 1639 (m), 1481 (w), 1440 (m), 1379 (m), 1355 (m), 1210 (s), 1121 (s), 1020 (s), 979 (m), 862 (m), 775 (w), 561 (w).

HR MS ber. für C₁₀H₁₂O₃+H: 181.0863, gef.: 181.0865.

Drehwert: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +103.4^{\circ}$ ($c = 2.65$ mg/ml, CHCl₃).

4.2.7 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Wittig-1,4-Additionen

Allgemeine Vorschrift: In einer Glovebox wurde der [RhCl(COD)]₂-Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein Schlenkrohr eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildete sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach startete man die Reaktion durch Zugabe des Silbersalzes (AgBF₄, gelöst in DCE, $c = 0.05$ M), wobei eine sofortige Färbung der Reaktionsmischung hin zu gelb zu beobachten war. Nach kurzer Zeit zeigte sich ein gelber AgCl-Niederschlag, der aktive Katalysator, die kationische Rhodium-Bisphosphan-Spezies, wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde das entsprechende Ylid zugefügt und man ließ die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur rühren. Der Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung im Sinne der *Wittig*-Reaktion wurde die entsprechende Boronsäure sowie 1 ml einer gesättigten, wässrigen Kaliumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht bei 85 °C Ölbadtemperatur gerührt. Der Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert, jedoch konnte in den meisten Fällen keine Differenz der Retentionsfaktoren der Edukte sowie Produkte beobachtet werden. Die Mischung wurde mit Wasser versetzt und mehrmals mit Dichlormethan extra-

4 Experimenteller Teil

hiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit Natriumcarbonat getrocknet, filtriert und die Lösemittel wurde *in vacuo* destilliert. Der ölige Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

Die eingesetzten Ylide waren kommerziell erhältlich und wurden ohne weitere Reinigungsschritte eingesetzt. Die Arylboronsäuren waren über eine Chemikalienspende der Firma *Archimica* (Frankfurt) zugänglich.

Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.11.

Tabelle 4.11: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten Cl-*Wittig*-1,4-Additionssequenz.

Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP, AgBF ₄ c) DCE	Ylid 4	d) ArylB(OH) ₂ e) Additiv ^{a)}	Ausbeute
1	1c	a) 5 %, 0.025 mmol	4a	4-Tolyl	122 mg
	101 mg	b) 10 %, 0.05 mmol	1.3 eq.,	2 eq., 272 mg	0.35 mmol
	0.5 mmol	c) 4 ml	217 mg	e) A	70 %, 6a
2	1c	a) 5 %, 0.025 mmol	4a	4-Tolyl	122 mg
	101 mg	b) 10 %, 0.05 mmol	1.3 eq.,	5 eq., 340 mg	0.35 mmol
	0.5 mmol	c) 4 ml	217 mg	e) B, 2.6 mg PPh ₃	70 %, 6a
3	1c	a) 5 %, 0.025 mmol	4a	4-Tolyl	149 mg
	101 mg	b) 10 %, 0.05 mmol	1.3 eq.,	2 eq., 122 mg	0.43 mmol
	0.5 mmol	c) 4 ml	217 mg	e) B	85 %, 6a
4	1c	a) 5 %, 0.025 mmol	4a	d) Phenyl	89 mg
	101 mg	b) 10 %, 0.05 mmol	1.3 eq.	2 eq., 122 mg	5b+6b
	0.5 mmol	c) 4 ml	217 mg	e) 1 ml H ₂ O	-
5	1e	a) 5 %, 0.025 mmol	4a	Phenyl	106 mg
	116 mg	b) 10 %, 0.05 mmol	1.3 eq.,	2 eq., 122 mg	0.29 mmol
	0.5 mmol	c) 4 ml	217 mg	e) A	58 %, 6c
6	1e	a) 5 %, 0.05 mmol	4a	Phenyl	230 mg
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.11: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CI-*Wittig*sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1 R=	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP, AgBF ₄ c) DCE	Ylid 4	d) ArylB(OH) ₂ e) Additiv ^{a)}	Ausbeute
	232 mg 1.0 mmol	b) 10 %, 0.10 mmol c) 8 ml	1.3 eq., 453 mg	2.5 eq., 307 mg e) B	0.63 mmol 63 %, 6c
7	1g 108 mg 0.5 mmol	a) 5 %, 0.025 mmol b) 10 %, 0.05 mmol c) 4 ml	4a 1.3 eq., 217 mg	Phenyl 5 eq., 305 mg e) B	108 mg 0.31 mmol 62 %, 6c
8	1c 202 mg 1.0 mmol	a) 5 %, 0.05 mmol b) 10 %, 0.10 mmol c) 8 ml	4a 1.3 eq., 453 mg	4-Pyridyl 5 eq., 305 mg e) B	- 5b -
9	1c 101 mg 0.5 mmol	a) 5 %, 0.025 mmol b) 10 %, 0.05 mmol c) 4 ml	4a 1.3 eq., 217 mg	4-Carboxyphenyl 2 eq., 166 mg e) A	- 5b -
10	1c 101 mg 0.5 mmol	a) 5 %, 0.025 mmol b) 10 %, 0.05 mmol c) 4 ml	4a 1.3 eq., 217 mg	4-Formylphenyl 2 eq., 150 mg e) A	- 5b -
11	1c 101 mg 0.5 mmol	a) 5 %, 0.025 mmol b) 10 %, 0.05 mmol c) 4 ml	4b 1.3 eq., 207 mg	4-Tolyl 5 eq., 340 mg e) B	- 5c -
12	1e 116 mg 0.5 mmol	a) 5 %, 0.025 mmol b) 10 %, 0.05 mmol c) 4 ml	4b 1.3 eq., 207 mg	Phenyl 5 eq., 305 mg e) B	- 5f -

a) A: 1 ml H₂O und 1.0 g K₂CO₃, B: 1 ml einer gesättigten K₂CO₃-Lösung in H₂O.

(rac)-(Z)-Methyl-4-(4-benzylidentetrahydrofuran-3-yl)-3-(4-tolyl)-butanoat
(6a)

C₂₃H₂₆O₃

[350.19]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (149 mg, 0.43 mmol, 85 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.67).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.76-1.84 (m, 1H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.46-2.52 (m, 0.5H), 2.56-2.69 (m, 2.5H), 3.02-3.08 (m, 0.5H) 3.23 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 9.3 Hz, *J* = 7.4 Hz, 0.5H), 3.31 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.6 Hz, 0.5H), 3.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 3.65 (dd, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 0.5H), 4.01 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 7.1 Hz, 0.5H), 4.51-4.58 (m, 1.5H), 6.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 0.5H), 6.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 0.5H), 7.06-7.21 (m, 7H), 7.29-7.34 (dt, *J* = 11.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.3 (CH₃), 39.7 (CH₂), 39.7 (CH₂), 40.5 (CH), 40.6 (CH), 42.2 (CH₂), 42.7 (CH₂), 43.0 (CH), 44.2 (CH), 51.8 (CH₃), 51.8 (CH₃), 79.8 (CH₂), 70.5 (CH₂), 72.5 (CH₂), 73.3 (CH₂), 120.5 (CH), 121.5 (CH), 126.8 (CH), 126.9 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 136.6 (C_{quart}), 136.7 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 137.5 (C_{quart}), 139.7 (C_{quart}), 140.6 (C_{quart}), 144.9 (C_{quart}), 145.6 (C_{quart}), 172.7 (C_{quart}), 172.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 350 ([M]⁺, 24), 332 ([M-OH]⁺, 7), 259 (34), 258 (41), 227 (14), 190 (12), 185 (11), 177 (26), 173 (10), 159 (37) 157 (11), 155 (29), 145 (11), 143 (24), 142 (26), 135 (100), 131 (34), 117 (30), 105 (32), 91 ([C₇H₇]⁺, 93).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3027 (m), 2951 (s), 1732 (s), 1604 (w), 1515 (m), 1496 (w), 1437 (m),

1368 (w), 1162 (m), 1116 (w), 819 (m), 702 (m).

(rac)-(Z)-Methyl 4-(4-benzylidentetrahydrofuran-3-yl)-3-phenylbutanoat (6b)

C₂₂H₂₄O₃

[336.17]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel.

Zähes, gelbes Öl (91.0 mg, 0.27 mmol, 54 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.62). Als Verunreinigung liegt noch das Produkt der vorangehenden *Wittig*-Reaktion bzw. das Edukt der 1,4-Additionsreaktion vor.

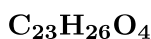
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.77-1.87 (m, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.36-2.47 (m, 1.5H), 2.53-2.58 (m, 1.5H), 2.65 (dd, *J* = 11.7 Hz, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 1H), 3.23-3.35 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.99 (ddd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1.5H), 4.55-4.58 (m, 1.5H), 4.62-4.69 (m, 2H), 5.91 (dt, *J* = 15.6 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 0.5H), 6.36 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 2.1 Hz, 1.5H), 6.93-7.03 (m, 1.5H), 7.07-7.37 (m, 15H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 36.1 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.6 (CH₂), 40.9 (CH), 40.9 (CH), 42.0 (CH₂), 42.5 (CH₂), 42.9 (CH), 44.2 (CH), 44.5 (CH), 51.7 (CH₃), 51.7 (CH₃), 69.8 (CH₂), 70.3 (CH₂), 70.4 (CH₂), 72.1 (CH₂), 72.4 (CH₂), 73.2 (CH₂), 120.5 (CH), 121.5 (CH), 121.7 (CH), 123.0 (CH), 126.7 (CH), 126.8 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.7 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.2 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 137.1 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 137.4 (C_{quart}), 142.8 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 144.8 (C_{quart}), 145.5 (C_{quart}), 146.5 (CH), 166.9 (C_{quart}), 172.5 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}).

4 Experimenteller Teil

EI MS (70 eV, m/z (%)): 336 ($[M]^+$, 2), 245 ($[M-C_7H_7]^+$, 13), 244 (17), 231 ($[M-C_7H_6-CH_3]^+$, 12), 173 ($[C_{12}H_{13}O]^+$, 25), 171 (27), 159 ($[M-C_{11}H_{13}O_2]^+$, 25), 157 (13), 156 (13), 155 (56), 153 (12), 143 (17), 142 (18), 141 (11), 131 ($[C_9H_7O]^+$, 32), 129 ($[C_{10}H_9]^+$, 52), 128 (39), 127 (12), 121 (47), 118 (11), 117 (33), 115 (37), 105 (16), 104 (19), 103 (12), 91 ($[C_7H_7]^+$, 70), 77 ($[C_6H_5]^+$, 13), 28 ($[CO]^+$, 100).

(rac)-(Z)-Methyl-4-(4-(4-methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)-3-phenylbutanoat (6c)



[366.18]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel.

Gelbes Öl (230 mg, 0.63 mmol, 63 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.53).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.62 (s, 0.5H), 1.80-1.89 (m, 1H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 0.5H), 2.62-2.73 (m, 2.5H), 3.12 (dtd, $J = 11.4$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 0.5H), 3.29 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 0.5H), 3.35 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 0.5H), 3.60 (s, 1.5H), 3.62 (s, 1.5H), 3.68 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1.5H), 3.83 (s, 1.5H), 4.02-4.05 (m, 0.5H), 4.52-4.59 (m, 1.5H), 6.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 6.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 0.5H), 6.89 (dd, $J = 10.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 17.1$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 14.6$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 39.5 (CH₂), 39.7 (CH₂), 40.9 (CH), 41.0 (CH), 42.1 (CH₂), 42.6 (CH₂), 42.8 (CH), 44.1 (CH), 51.8 (CH₃), 51.8 (CH₃), 55.5 (CH₃), 55.5 (CH₃), 69.8 (CH₂), 70.5 (CH₂), 72.5 (CH₂), 73.3 (CH₂), 114.1 (2*CH), 119.8 (CH), 120.9 (CH),

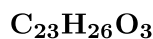
4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

127.1 (CH), 127.2 (CH), 127.7 (CH), 127.8 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 129.4 (CH), 130.3 (C_{quart}), 130.3 (C_{quart}), 142.4 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 143.1 (C_{quart}), 143.8 (C_{quart}), 158.4 (C_{quart}), 158.5 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}), 172.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 366 ([M]⁺, 17), 335 ([M-CH₃O]⁺, 2), 245 ([C₁₅H₁₇O₃]⁺, 15), 213 (12), 189 ([C₁₃H₁₇O]⁺, 45), 188 (10), 185 (28), 173 ([C₁₂H₁₃O]⁺, 11), 171 ([C₁₂H₁₁O]⁺, 15), 162 ([C₁₀H₁₀O₂]⁺, 20), 161 (32), 159 (23), 147 (15), 146 (10), 145 (14), 136 (23), 135 (57), 134 (17), 131 ([C₉H₇O]⁺, 28), 129 (19), 128 (17), 122 (21), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100), 118 (22), 117 (27), 115 (24), 108 ([C₇H₈O]⁺, 12), 105 (16), 104 (23), 103 (17), 91 ([C₆H₃O]⁺, 37), 77 ([C₆H₅]⁺, 32), 69 ([C₄H₅O]⁺, 13), 57 (18), 56 (19), 55 (18), 45 (21).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3029 (m), 2951 (s), 2839 (s), 1732 (s), 1607 (s), 1575 (w), 1513 (s), 1455 (m), 1297 (m), 1252 (s), 1179 (s), 1065 (m), 1034 (m), 932 (m), 875 (w), 829 (m), 764 (m), 703 (s), 565 (w), 532 (m).

(rac)-(Z)-methyl 4-(4-(4-methylbenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)-3-phenylbutanoat (6d)



[350.19]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (108 mg, 0.31 mmol, 62 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, (SiO₂), R_f = 0.64).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.71-1.80 (m, 1H), 1.96-2.01 (ddd, J = 22.0 Hz, J = 10.3 Hz, J = 5.1 Hz, 1H), 2.23-2.28 (m, 3H), 2.45-2.49 (m, 0.5H), 2.52-2.64 (m, 2.5H), 3.02 (dtd, J = 11.4 Hz, J = 7.4 Hz, J = 3.7 Hz, 0.5H), 3.19 (dd, J = 14.9 Hz, J = 7.3 Hz,

4 Experimenteller Teil

0.5H), 3.25 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 0.5H), 3.49-3.54 (m, 3H), 3.59 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 0.5H), 3.93-3.96 (m, 0.5H), 4.44-4.54 (m, 1.5H), 6.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 6.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 0.5H), 6.93 (dd, $J = 17.3$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14-7.18 (m, 3H), 7.26 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.3 (CH_3), 21.3 (CH_3), 39.4 (CH_2), 39.6 (CH_2), 40.9 (CH), 41.0 (CH), 42.1 (CH_2), 42.5 (CH_2), 42.9 (CH), 44.1 (CH), 51.8 (CH_3), 51.8 (CH_3), 69.8 (CH_2), 70.5 (CH_2), 72.4 (CH_2), 73.2 (CH_2), 120.3 (CH), 121.3 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 127.6 (CH), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 128.1 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH), 129.4 (CH), 134.6 (C_{quart}), 134.6 (C_{quart}), 136.5 (C_{quart}), 136.6 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}), 144.4 (C_{quart}), 172.6 (C_{quart}), 172.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 350 ($[\text{M}]^+$, 20), 246 (10), 245 (20), 231 (33), 213 (16), 199 (10), 189 ($[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 8), 187 ($[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 8), 176 (13), 173 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}]^+$, 26), 169 (66), 157 (33), 145 (28), 142 (37), 124 ($[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 13), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^+$, 70), 105 (100), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 71).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3029 (m), 2952 (m), 1731 (s), 1606 (m), 1514 (m), 1495 (m), 1454 (m), 1168 (m), 763 (m), 703 (m), 534 (w).

4.2.8 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Hydrierungs-Isomerisierungs-Acetalisierungs-(CIHIA)-Sequenz

Die Entwicklung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz wurde begleitet von Optimierungsversuchen, welche nachfolgend in Tabelle 4.12 zusammengefasst sind.

Tabelle 4.12: Versuchsübersicht zur Optimierung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz.^{a)}

Nr.	a) $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ b) BINAP c) AgBF_4	Druck	T, t	Ausbeute
1	a) 2.5 %, b) 5.0 %, c) 5.0 %	1 bar	RT, 24 h	keine Umsetzung
2	a) 2.5 %, b) 5.0 %, c) 5.0 %	2 bar	RT, 24 h	keine Umsetzung
3	a) 2.5 %, b) 5.0 %, c) 5.0 %	4 bar	RT, 24 h	30 % ^{b)}
4	a) 2.5 %, b) 5.0 %, c) 5.0 %	5 bar	RT, 12 h	13 % ^{b)}
5	a) 2.5 %, b) 5.0 %, c) 5.0 %	5 bar	RT, 24 h	50 % ^{b)}
6	a) 5.0 %, b) 10.0 %, c) 10.0 %	1 bar	RT, 24 h	keine Umsetzung
7	a) 5.0 %, b) 10.0 %, c) 10.0 %	2 bar	RT, 24 h	keine Umsetzung
8	a) 5.0 %, b) 10.0 %, c) 10.0 %	5 bar	RT, 18 h	49 % ^{c)}
9	a) 5.0 %, b) 10.0 %, c) 10.0 %	5 bar	RT, 24 h	69 % ^{c)}

a) Die Optimierung beschränkte sich auf die Verwendung des (*Z*)-4-(3-Phenylprop-2-inyloxy)but-2-en-1-ols. b) Die Ausbeute wurde mittels GC bestimmt. c) Isolierte Ausbeute nach säulenchromatografischer Reinigung.

Für die folgenden Experimente wurden die optimierten Parameter (siehe Eintrag Nr. 9) als allgemeines Protokoll angewendet.

Allgemeine Vorschrift: In einer Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein speziell angefertigtes Schlenkrohr (Volumen 6 ml, Wandstärke 4 mm, Kapillarahahn) eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildete sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben

4 Experimenteller Teil

und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach startete man die Reaktion durch Zugabe des Silbersalzes (AgBF_4 , gelöst in DCE, $c = 0.05 \text{ M}$), wobei eine sofortige Färbung der Reaktionsmischung hin zu gelb zu beobachten war. Nach kurzer Zeit zeigte sich ein gelber AgCl -Niederschlag, der aktive Katalysator, die kationische Rhodium-Bisphosphan-Spezies, wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff geflutet und 24 h unter 5 bar Wasserstoffüberdruck gesetzt. Der Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Die Reaktion wurde durch Belüften des Reaktionsgefäßes gestoppt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Die erhaltenen Acetale der CIHIA-Sequenz konnten nur schwer *via* Dünnschichtchromatografie und UV-Lampe ($\lambda = 254 \text{ nm}$) detektiert werden. Alle Produkte wurden daher mit ethanolischer Molybdatophosphorsäure oder etwa wässriger Kaliumpermanganatlösung angefärbt. Eine Zusammenfassung der jeweiligen Ansatzgrößen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4.13.

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der stereogenen Zentren erfolgte durch anomale Röntgenbeugung des enantiomerenreinen Vertreters (R,R,R)-**8i**. Unter Verwendung des (R)-konfigurierten BINAP-Liganden wurde das (R,R,R)-konfigurierte Hauptprodukt erhalten. Analog hierzu liefert der Einsatz des (S)-BINAP das (S,S,S)-konfigurierte Hauptprodukt. Die Bestimmung des jeweiligen Enantiomerenüberschusses gelang *via* analytische HPLC-Messungen. Als Referenz diente hierbei die entsprechende racemische Mischung, die unter gleichen Bedingungen mit dem (*rac*)-BINAP-Liganden erhalten wurde.

Die Details der jeweiligen Ansatzgrößen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.13 zusammengefasst.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.13: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten CIHA-Sequenz.^{a)}

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ d) DCE	T,t (Cl)	T,t (H ₂)	Ausbeute
1	1a 1.0 mmol 140 mg	a) 2.5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	40 mg
		b) 5 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.28 mmol
		c) 5 %, 0.05 mmol, 1 ml			28 %, 8a
		d) 4 ml			
2	1a 2.0 mmol 280 mg	a) 5 %, 0.05 mmol, 49.4 mg	RT,	RT,	95 mg
		b) 10 %, 0.2 mmol, 124.5 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.34 mmol
		c) 10 %, 0.10 mmol, 1 ml ^{b)}			34 %
		d) 4 ml			
3	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 2.5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	80 mg
		b) 5 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.39 mmol
		c) 5 %, 0.05 mmol, 1 ml			39 %
		d) 4.8 ml			
4	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	57 mg
		b) 5 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	2 min	24 h	0.28 mmol
		c) 5 %, 0.05 mmol, 1 ml			56 %
		d) 4 ml			
5	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	58 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.28 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			57 %
		d) 4.0 ml			
6	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	70 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.34 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			69 %
		d) 4.0 ml			

Fortsetzung auf der nächsten Seite

4 Experimenteller Teil

Versuchsübersicht zur Optimierung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ d) DCE	T,t (Cl)	T,t (H ₂)	Ausbeute
7	1c	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	55 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>S</i>)	5 min	23 h	0.27 mmol
	101 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			54 %
		d) 4.0 ml			
8	1d	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	45 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	15 h	0.18 mmol
	126 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			35 %
		d) 4.0 ml			
9	1d	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	38 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	14 h	0.15 mmol
	126 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			30 %
		d) 4.0 ml			
10	1e	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	26 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.11 mmol
	116 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			22 %^{a)}
		d) 4.0 ml			
11	1e	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	45 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	21 h	0.19 mmol
	116 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			38 %
		d) 4.0 ml			
12	1f	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	45 mg
	0.5 mmol	b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.19 mmol
	116 mg	c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			38 %
		d) 4.0 ml			
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Versuchsübersicht zur Optimierung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ d) DCE	T,t (Cl)	T,t (H ₂)	Ausbeute
13	1f 0.5 mmol 116 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	34 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.15 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			29 %
		d) 4.0 ml			
14	1f 0.5 mmol 116 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	40 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.17 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			34 %
		d) 4.0 ml			
15	1g 0.5 mmol 108 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	60 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.28 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			55 %
		d) 4.0 ml			
15	1g 0.5 mmol 108 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	56 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.25 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			51 %
		d) 4.0 ml			
16	1i 0.5 mmol 130 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	39 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.15 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			30 % ^{c)}
		d) 4.0 ml			
17	1i 0.5 mmol 130 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	78 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.30 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			60 %
		d) 4.0 ml			
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4 Experimenteller Teil

Versuchsübersicht zur Optimierung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ d) DCE	T,t (Cl)	T,t (H ₂)	Ausbeute
18	1i 0.5 mmol 130 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	46 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.18 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			36 % ^{c)}
		d) 4.0 ml			
19	1j 0.5 mmol 140 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	76 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.27 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			54 %
		d) 4.0 ml			
20	1j 0.5 mmol 140 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	70 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.25 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			50 %
		d) 4.0 ml			
21	1h 0.5 mmol 124 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	87 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.35 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			70 %
		d) 4.0 ml			
22	1h 0.5 mmol 124 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	60 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	5 min	24 h	0.24 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1 ml			49 %
		d) 4.0 ml			
23	1m 1.0 mmol 246 mg	a) 5 %, 0.05 mmol, 24.7 mg	RT,	RT,	124 mg
		b) 10 %, 0.10 mmol, 62.3 mg, (<i>rac</i>)	5 min	48 h	0.50 mmol
		c) 10 %, 0.10 mmol, 0.5 ml ^{b)}			50 %
		d) 4.5 ml			
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Versuchsübersicht zur Optimierung der rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ d) DCE	T,t (Cl)	T,t (H ₂)	Ausbeute
24	1m	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg 0.5 mmol 123 mg	RT, 5 min	RT, 24 h	72 mg 0.29 mmol 58 %
25	1n	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg 0.5 mmol 104 mg	RT, 5 min	RT, 23 h	55 mg 0.26 mmol 52 %
26	1n	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg 0.5 mmol 104 mg	RT, 5 min	RT, 24 h	55 mg 0.26 mmol 52 %
27	1o	a) 5.0 %, 0.0125 mmol, 6.2 mg 0.25 mmol 99 mg	RT, 5 min	RT, 24 h	67 mg 0.17 mmol 68 %

a) Keine vollständige Umsetzung, CI-Produkt in Nebenfraktion isoliert. b) $c = 0.20 \text{ M}$ in DCE. c) Weitere Produkte mittels DC erkennbar, jedoch keine eindeutige Zuordnung der Nebenprodukte.

(rac)-8-Ethyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8a)



[142.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Pentan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliche Flüssigkeit (95 mg, 0.68 mmol, 34 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.58).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.94 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.14 (tt, *J* = 14.6 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.29 (dt, *J* = 22.5 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.54 (dt, *J* = 12.9 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 3.73 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 5.14 (s, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 11.7 (CH₃), 21.7 (CH₂), 31.5 (CH₂), 36.4 (CH), 52.2 (CH), 59.1 (CH₂), 70.8 (CH₂), 102.6 (CH).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 142 ([M]⁺, 3), 113 ([M-C₂H₅]⁺, 24), 97 ([C₆H₉O]⁺, 21), 96 (53), 83 (35), 81 ([C₅H₅O]⁺, 100), 79 (11), 69 ([C₄H₅O]⁺, 13), 68 (34), 67 (47), 57 (10), 55 ([C₄H₇]⁺, 75), 54 ([C₄H₆]⁺, 79), 53 (10).

GC-MS: R_f = 15.6 min, *m/z* = 142.0 ([M]⁺).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2961 (s), 2880 (s), 1462 (m), 1380 (m), 1275 (w), 1233 (m), 1176 (w), 1103 (s), 1085 (s), 1049 (m), 1038 (m), 1004 (m), 965 (m), 936 (s), 895 (s), 871 (m), 853 (m), 797 (w), 771 (w), 624 (w).

HR MS bzw. **Analyse**: Keine Bestimmung möglich aufgrund der extremen niedrigen Verdampfungstemperatur der Substanz.

(*R,R,R*)- und (*S,S,S*)-8-Benzyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8b)

[204.12]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (70 mg, 34 mmol, 69 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.59), Smp. 53 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.44 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.73 (tdt, *J* = 12.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.77 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 8.3 Hz, *J* = 4.2 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.3 (CH₂), 34.9 (CH₂), 36.0 (CH), 51.8 (CH), 59.0 (CH₂), 70.7 (CH₂), 102.4 (CH), 126.1 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 139.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 204 ([M]⁺, 22), 186 ([M-CO]⁺, 9), 143 (13), 130 ([M-74]⁺, 31), 129 (20), 117 (18), 104 (51), 92 (11), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 83 (16), 67 (12), 65 (10).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2949 (s), 1602 (m), 1494 (s), 1454 (s), 1384 (m), 1241 (m), 1168 (w), 1091 (s), 1052 (s), 999 (m), 927 (s), 884 (m), 805 (w), 779 (w), 746 (m), 703 (s), 628 (m), 581 (m), 530 (m), 517 (w).

Analyse ber. für C₁₃H₁₆O₂ (204.1): [%] C 76.42 H 7.90, gef.: C 76.34, H 7.90.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -72.1 ° (*c* = 3.5 mg/ml, CHCl₃), (*S,S,S*)-

4 Experimenteller Teil

Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +72.2^{\circ}$ ($c = 4.6$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 266 nm, $t_{\text{R}} = 10.3$ min (major), $t_{\text{S}} = 11.8$ min (minor): $ee > 99\%$.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

(c) (*S,S,S*)-Enantiomer

Abbildung 4.9: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**8b**, (*R,R,R*)-**8b** und (*S,S,S*)-**8b**.

(*R,R,R*)-8-(Naphthalen-1-ylmethyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8c)

C₁₇H₁₈O₂

[254.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 2:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (45 mg, 0.18 mmol, 35 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.52$), **Smp.** 68 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.50-1.54 (m, 1H), 1.79 (td, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.85 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (td, $J = 12.12$ Hz, $J = 12.07$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.04-4.13 (m, 1H), 4.26-4.28 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 7.29 (d,

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

$J = 7.0$ Hz, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.52 (dt, $J = 21.8$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 31.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 36.5 (CH), 50.9 (CH), 59.1 (CH_2), 71.0 (CH_2), 102.8 (CH), 123.7 (CH), 125.3 (CH), 125.6 (CH), 126.0 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 128.9 (CH), 131.9 (C_{quart}), 134.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 254 ($[\text{M}]^+$, 12), 179 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{11}]^+$, 19), 168 (8), 167 ($[\text{C}_{13}\text{H}_{11}]^+$, 28), 166 (13), 165 ($[\text{C}_{13}\text{H}_9]^+$, 25), 154 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{10}]^+$, 16), 153 ($[\text{C}_{12}\text{H}_9]^+$, 27), 152 (17), 142 (23), 141 ($[\text{C}_{11}\text{H}_9]^+$, 100), 139 (11), 128 ($[\text{C}_{10}\text{H}_8]^+$, 13), 115 (44), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^+$, 6), 83 (18), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 7), 72 (11), 70 (30), 55 ($[\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 24).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3045 (m), 2949 (s), 2884 (s), 1596 (s), 1510 (m), 1492 (m), 1446 (m), 1387 (m), 1383 (m), 1357 (m), 1333 (m), 1301 (w), 1264 (m), 1242 (m), 1196 (w), 1169 (m), 1093 (s), 1050 (s), 1017 (w), 997 (m), 976 (m), 933 (s), 890 (s), 785 (s), 735 (m), 711 (w), 630 (m), 592 (w), 563 (w), 528 (m).

Analyse ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (246.1): [%] C 80.28 H 7.13, gef.: C 80.51, H 7.18.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -94.6^\circ$ ($c = 2.3$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 15.0$ min (major), $t_{\text{S}} = 16.0$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

Abbildung 4.10: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**8c** und (*R,R,R*)-**8c**.

(*R,R,R*)-8-(4-Methoxybenzyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8d)



[234.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (45 mg, 0.19 mmol, 38 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), *R_f* = 0.49).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.49-1.54 (m, 1H), 1.81 (td, $J = 12.7$ Hz, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.31-2.37 (m, 2H), 2.55 (dd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.84 (td, $J = 12.2$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, 8.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.4 (CH₂), 34.0 (CH₂), 36.0 (CH), 52.0 (CH), 55.2 (CH₃), 59.0 (CH₂), 70.8 (CH₂), 102.5 (CH), 113.9 (CH), 129.7 (CH), 131.4 (C_{quart}), 158.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 234 ([M]⁺, 12), 203 ([M-CH₃O]⁺, 3), 173 (2), 160 (4), 147 ([C₁₀H₁₁O]⁺, 24), 134 ([C₅H₈O₂]⁺, 22), 121 ([C₈H₉O]⁺, 100), 119 (6), 91 ([C₇H₇]⁺, 23), 77 ([C₆H₅]⁺, 23).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2948 (s), 2885 (s), 2836 (m), 2064 (w), 1726 (m), 1613 (s), 1584 (m), 1514 (s), 1466 (m), 1444 (m), 1383 (m), 1357 (w), 1301 (m), 1248 (s), 1178 (s), 1093 (s), 1050 (s), 1002 (m), 979 (m), 934 (s), 891 (m), 869 (m), 832 (m), 781 (w), 743 (w), 624 (m), 567 (m), 529 (m).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Analyse ber. für C₁₄H₁₈O₃ (234.1): [%] C 71.77, H 7.74, gef.: C 71.49, H 7.78.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -61.7^{\circ}$ ($c = 6.8$ mg/ml, CHCl₃).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 14.5$ min (major), $t_{\text{S}} = 15.4$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

Abbildung 4.11: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**8d** und (*R,R,R*)-**8d**.

(*R,R,R*)-8-(2-Methoxybenzyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8e)

C₁₄H₁₈O₃

[234.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (45 mg, 19 mmol, 38 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.36$), **Smp.** 67 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.50 (dt, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.81 (td, $J = 12.8$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.26-2.29 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.58

4 Experimenteller Teil

(dd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.82-3.87 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 6.87 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.19-7.22 (m, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 29.7 (CH_2), 31.4 (CH_2), 36.2 (CH), 50.3 (CH), 55.2 (CH_3), 59.1 (CH_2), 71.0 (CH_2), 102.9 (CH), 110.3 (CH), 120.3 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (C_{quart}), 130.6 (CH), 157.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 234 ($[\text{M}]^+$, 17), 203 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 1), 173 (3), 159 (7), 147 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}]^+$, 15), 134 ($[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 13), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 90), 119 (19), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 83 (18), 78 (20), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 21).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2941 (s), 2877 (s), 1719 (w), 1600 (m), 1586 (w), 1495 (s), 1468 (m), 1440 (s), 1378 (w), 1330 (w), 1294 (m), 1246 (s), 1187 (m), 1117 (m), 1089 (s), 1049 (s), 1024 (m), 996 (m), 970 (w), 928 (s), 891 (m), 870 (w), 853 (w), 828 (w), 806 (w), 754 (s), 628 (w), 570 (w), 544 (w), 519 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (234.1): [%] C 71.77, H 7.74, gef.: C 71.58, H 7.97.

Drehwert: (R,R,R)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.6^\circ$ ($c = 5.4$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: n -Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 13.7$ min (major), $t_{\text{S}} = 14.6$ min (minor): $ee > 99\%$.

(a) Racemat

(b) (R,R,R)-Enantiomer

Abbildung 4.12: HPLC-Spektren der Verbindungen (rac)-**8e** und (R,R,R)-**8e**.

(*R,R,R*)-8-(4-Methylbenzyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8f)



[218.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (n-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloses Gel (60 mg, 0.28 mmol, 55 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.61$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.52 (dt, $J = 13.0$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.81 (td, $J = 12.7$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.32-2.37 (m, 5H), 2.58 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.70-3.74 (m, 1H), 3.85 (td, $J = 12.2$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.0 (CH₃) 31.4 (CH₂), 34.5 (CH₂), 36.0 (CH), 51.9 (CH), 59.1 (CH₂), 70.8 (CH₂), 102.6 (CH), 128.7 (CH), 129.2 (CH), 135.7 (C_{quart}), 136.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 218 ([M]⁺, 12), 157 (6), 144 (11), 131 (25), 129 (12), 118 ([C₉H₁₀]⁺, 34), 106 (11), 105 ([C₈H₉O]⁺, 100), 91 ([C₇H₇O]⁺, 17), 83 (17), 79 (12), 77 ([C₆H₅]⁺, 17), 55 ([C₄H₇]⁺, 11).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2954 (m), 1732 (w), 1516 (m), 1446 (w), 1381 (w), 1271 (w), 1240 (w), 1175 (w), 1093 (s), 1050 (s), 1003 (m), 943 (m), 929 (s), 887 (s), 870 (m), 803 (m), 779 (w), 754 (w), 625 (w), 565 (w), 546 (w), 518 (w).

HR MS ber. für C₁₄H₁₈O₂: 218.13, gef.: 218.12.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = -65.9^\circ$ ($c = 2.7$ mg/ml, CHCl₃).

4 Experimenteller Teil

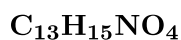
HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.4 ml/min, 254 nm, t_R = 20.0 min (major), t_S = 21.1 min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

Abbildung 4.13: HPLC-Spektren zu den Verbindungen (*rac*)-**8f** und (*R,R,R*)-**8f**.

(*R,R,R*)-**8**-(4-Nitrobenzyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (**8g**)



[249.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser, kristalliner Feststoff (87 mg, 0.35 mmol, 70 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.29), **Smp.** 103 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.55 (dt, J = 13.1 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 1.80 (dd, J = 19.6 Hz, J = 12.8 Hz, 1H), 2.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 2.50 (dd, J = 14.0 Hz, J = 8.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 14.0 Hz, J = 7.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 11.7 Hz, J =

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

6.8 Hz, 1H), 3.82 (td, $J = 12.2$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 31.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 36.2 (CH), 51.4 (CH), 59.0 (CH_2), 70.7 (CH_2), 102.0 (CH), 123.8 (CH), 129.6 (CH), 146.7 (C_{quart}), 147.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 249 ($[\text{M}]^+$, 7), 203 ($[\text{M}-\text{NO}_2]^+$, 6), 186 (19), 158 (8), 156 (10), 149 ($[\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_2]^+$, 15), 142 (16), 137 ($[\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_2]^+$, 15), 129 (43), 128 (51), 127 ($[\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 14), 119 (30), 116 (23), 115 ($[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$, 46), 107 (21), 103 (24), 102 (13), 91 (42), 90 (40), 83 (41), 79 (10), 78 (49), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 42), 67 (100).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3109 (m), 3081 (s), 2990 (m), 2957 (s), 2882 (s), 2451 (s), 2217 (w), 1942 (m), 1810 (m), 1721 (m), 1602 (s), 1508 (s), 1447 (m), 1385 (w), 1342 (s), 1283 (w), 1243 (s), 1229 (m), 1205 (m), 1188 (m), 1160 (m), 1094 (s), 1042 (s), 997 (s), 9245 (s), 857 (s), 832 (m), 818 (m), 781 (w), 746 (m), 698 (s), 650 (m), 618 (m), 536 (s), 525 (m).

Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ (249.1): [%] C 62.64, H 6.07, N 5.62, gef.: C 62.64, H 6.42, N 5.57.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.7^\circ$ ($c = 3.3$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm. Eine Trennung der racemischen Mischung gelang nicht.

(*R,R,R*)-Methyl 4-(2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan-8 -ylmethyl)benzoat (8h)

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$

[262.12]

4 Experimenteller Teil

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (46 mg, 0.18 mmol, 36 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.50), **Smp.** 69 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.52 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.46 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.3 (CH₂), 34.9 (CH₂), 36.1 (CH), 51.5 (CH), 52.0 (CH₃), 59.0 (CH₂), 70.7 (CH₂), 102.3 (CH), 128.3 (C_{quart}), 128.8 (CH), 129.8 (CH), 144.8 (C_{quart}), 166.9 (C_{quart}).

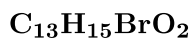
EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 262 ([M]⁺, 14), 244 ([M-H₂O]⁺, 4), 231 ([M-CH₃O]⁺, 26), 230 ([M-CH₃OH]⁺, 56), 216 (13), 201 (12), 188 ([C₁₃H₁₆O]⁺, 14), 175 ([C₁₁H₁₁O₂]⁺, 12), 162 ([C₁₀H₁₀O₂]⁺, 42), 157 (33), 150 (21), 149 ([C₉H₉O₂]⁺, 100), 145 (10), 143 (17), 132 (13), 131 (97), 129 (79), 128 ([C₇H₁₀O₂]⁺, 40), 121 (53), 118 (29), 117 (15), 116 (15), 115 (46), 113 ([C₆H₉O₂]⁺, 9), 105 ([C₇H₅O]⁺, 14), 103 ([C₇H₃O]⁺, 33), 102 (11), 91 ([C₇H₇]⁺, 49), 90 ([C₇H₆]⁺, 58), 83 (62), 77 ([C₆H₅]⁺, 42).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2945 (m), 2884 (w), 1714 (s), 1610 (m), 1573 (w), 1509 (w), 1497 (w), 1441 (m), 1418 (m), 1387 (w), 1296 (s), 1243 (w), 1194 (w), 1178 (m), 1117 (m), 1092 (s), 1052 (s), 1020 (w), 1003 (m), 963 (w), 936 (s), 891 (w), 878 (m), 849 (w), 801 (w), 780 (w), 752 (m), 703 (m), 650 (w), 613 (w), 550 (m), 518 (w).

Analyse ber. für C₁₅H₁₈O₄ (262.1): [%] C 68.68 H 6.92, gef.: C 68.43, H 6.82.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -71.1^\circ$ (*c* = 5.0 mg/ml, CHCl₃).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 266 nm, *t* = 93.0 min. Eine Trennung der racemischen Mischung gelang nicht.

(*R,R,R*)-8-(4-Bromobenzyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8i)**[282.03]**

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (76 mg, **0.27 mmol**, **54 %**), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.41), **Smp.** 74 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.53 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.81 (td, *J* = 12.8 Hz, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.28-2.30 (m, 1H), 2.36 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.84 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.08-4.10 (m, 1H), 5.12 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.2 (CH₂), 34.2 (CH₂), 35.9 (CH), 51.5 (CH), 58.9 (CH₂), 70.6 (CH₂), 102.1 (CH), 119.9 (C_{quart}), 130.4 (CH), 131.4 (CH), 138.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 284 ([M(⁸¹Br)]⁺, 28), 282 ([M(⁷⁹Br)]⁺, 29), 210 (19), 208 (19), 204 ([C₁₃H₁₆O₂]⁺, 12), 197 ([C₉H₈(⁸¹Br)]⁺, 12), 195 ([C₉H₈(⁷⁹Br)]⁺, 13), 184 ([C₈H₇(⁸¹Br)]⁺, 46), 182 ([C₈H₇(⁸¹Br)]⁺, 48), 172 (12), 171 ([C₇H₆(⁸¹Br)]⁺, 88), 170 (12), 169 ([C₇H₆(⁸¹Br)]⁺, 90), 157 (25), 143 (13), 142 (17), 131 ([C₄H₃(⁸¹Br)]⁺, 11), 130 ([C₄H₂(⁸¹Br)]⁺, 34), 129 ([C₄H₃(⁷⁹Br)]⁺, 58), 128 ([C₄H₂(⁸¹Br)]⁺, 30), 117 ([C₃H₂(⁷⁹Br)]⁺, 21), 116 (31), 115 (26), 113 ([C₆H₉O₂]⁺, 11), 104 (43), 103 (17), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 90 ([C₇H₆]⁺, 34), 89 (22), 84 (14), 83 (52), 77 (20).

4 Experimenteller Teil

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3022 (w), 2965 (s), 1908 (m), 1794 (w), 1735 (w), 1663 (w), 1590 (w), 1487 (s), 1439 (m), 1406 (m), 1380 (m), 1361 (w), 1332 (w), 1308 (w), 1272 (m), 1239 (m), 1234 (m), 1175 (m), 1091 (s), 1048 (s), 1011 (m), 1000 (s), 979 (w), 945 (m), 930 (s), 886 (s), 869 (m), 840 (w), 828 (m), 797 (s), 754 (m), 706 (w), 641 (m), 611 (m), 546 (w), 531 (m), 515 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ (282.0): [%] C 55.14, H 5.34, gef.: C 55.38, H 5.48.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -74.3^\circ$ ($c = 6.8 \text{ mg/ml}$, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 266 nm, $t_{\text{R}} = 18.2 \text{ min}$ (major), $t_{\text{S}} = 18.8 \text{ min}$ (minor): *ee* > 99%.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

Abbildung 4.14: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**8i** und (*R,R,R*)-**8i**.

(*R,R,R*)-5-(2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-8-ylmethyl)benzo[d][1,3]dioxol (8j)



[248.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (124 mg, 0.50 mmol, 50 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.49), **Smp.** 81 °C.

¹H-NMR(CDCl₃, 500 MHz): δ 1.47-1.55 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 13.7 Hz, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.51 (dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.65-3.88 (m, 2H), 3.97-4.10 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 6.63 (ddd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 4.8 Hz, 3H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.6 (CH₂), 34.9 (CH₂), 36.2 (CH), 52.3 (CH), 59.4 (CH₂), 71.0 (CH₂), 101.1 (CH₂), 102.6 (CH), 108.4 (CH), 109.4 (CH), 121.9 (CH), 133.3 (C_{quart}), 146.2 (C_{quart}), 147.9 (C_{quart}).

EI MS(70 eV, *m/z* (%)): 248 ([M]⁺, 67), 220 ([M-CO]⁺, 10), 217 ([M-CH₃O]⁺, 12), 161 ([C₁₀H₉O₂]⁺, 15), 148 (22), 136 (33), 135 ([C₈H₇O₂]⁺, 100), 77 ([C₆H₅]⁺, 13).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2958 (m), 2896 (m), 1607 (w), 1501 (s), 1489 (s), 1441 (s), 1387 (w), 1353 (m), 1236 (s), 1193 (m), 1091 (s), 1034 (s), 1001 (m), 941 (s), 928 (s), 889 (s), 861 (m), 804 (m), 783 (w), 752 (w), 629 (m), 502 (w).

Analyse ber. für C₁₄H₁₆O₄ (248.1): [%] C 67.73, H 6.50, gef.: C 67.95, H 6.64.

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -58.1 ° (*c* = 2.4 mg/ml, CHCl₃).

(*R,R,R*)-8-(Thiophen-2-ylmethyl)-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan (8k)



[210.07]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (n-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (55 mg, 0.26 mmol, 52 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.54), **Smp.** 51 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.55 (dt, *J* = 13.1 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 1.86 (td, *J* = 12.7 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.64 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.85 (td, *J* = 12.2 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 29.1 (CH₂), 31.3 (CH₂), 36.1 (CH), 52.2 (CH), 59.1 (CH₂), 70.7 (CH₂), 102.3 (CH), 123.7 (CH), 125.2 (CH), 126.9 (CH), 141.8 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 210 ([M]⁺, 14), 136 (11), 135 (14), 123 ([M-C₄H₃S]⁺, 27), 110 ([C₆H₆S]⁺, 28), 98 ([C₅H₆O₂]⁺, 11), 97 ([C₅H₅S]⁺, [C₆H₉O]⁺, 100), 91 (10), 83 ([C₄H₃S]⁺, 18), 77 (10).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3101 (m), 2946 (w), 2878 (m), 1726 (m), 1638 (w), 1535 (w), 1491 (m), 1467 (w), 1444 (m), 1382 (m), 1354 (w), 1296 (w), 1271 (m), 1254 (w), 1225 (m), 1188 (w), 1169 (w), 1092 (s), 1048 (s), 1001 (m), 969 (w), 930 (s), 889 (s), 862 (m), 846 (m), 806 (w), 779 (w), 755 (w), 729 (s), 621 (w), 535 (m), 513 (w).

Analyse ber. für C₁₁H₁₄O₂S (210.1): [%] C 62.83, H 6.71, gef.: C 63.04, H 6.62.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Drehwert: (*R,R,R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -69.2^\circ$ ($c = 4.5$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 12.9$ min (major), $t_{\text{S}} = 16.0$ min (minor): $ee = 63\%$.

(a) Racemat

(b) (*R,R,R*)-Enantiomer

Abbildung 4.15: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**8k** und (*R,R,R*)-**8k**.

(*R,R,R*)-3-(2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octan-8-ylmethyl)-1-tosyl-1*H*-indol (8l)

C₂₂H₂₃NO₄S

[397.13]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (67 mg, 0.17 mmol, 68 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.27$), **Smp.** 122 °C.

¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.46 (dt, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.72-1.78 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 5H), 2.41 (dd, $J = 14.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 15.0$ Hz,

4 Experimenteller Teil

$J = 7.6$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.78 (td, $J = 12.1$ Hz, $J = 12.0$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.8 (CH_3), 24.5 (CH_2), 31.5 (CH_2), 36.6 (CH), 50.0 (CH), 59.3 (CH_2), 71.0 (CH_2), 102.7 (CH), 114.1 (CH), 119.6 (CH), 120.5 (C_{quart}), 123.4 (CH), 123.5 (CH), 125.1 (CH), 126.9 (CH), 130.1 (CH), 131.0 (C_{quart}), 135.4 (C_{quart}), 135.6 (C_{quart}), 145.1 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 397 ($[\text{M}]^+$, 10), 310 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 1), 242 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 2), 167 (100), 155 ($[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$, 2), 150 (27), 139 (17), 115 ($[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}]^+$, 3), 113 ($[\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 35), 112 (26), 111 (38), 83 (23), 71 (57).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2938 (m), 1596 (w), 1561 (w), 1543 (w), 1509 (w), 1492 (w), 1447 (m), 1363 (s), 1277 (m), 1172 (s), 1132 (s), 1092 (s), 1049 (m), 978 (w), 937 (m), 893 (w), 814 (m), 746 (m), 704 (w), 671 (s), 597 (m), 578 (m), 537 (m).

Analyse ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$ (397.1): [%] C 66.48 H 5.83, N 3.52, gef.: C 66.64, H 6.10, N 3.27.

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.6 ml/min, 254 nm, $t_{\text{R}} = 70.7$ min. Eine Trennung der racemischen Mischung gelang nicht.

Synthesen im Rahmen der mechanistischen Untersuchung der CIHIA-Sequenz**(*rac*)-2-(4-Benzyl-2,3-dihydrofuran-3-yl)acetaldehyd (7)**

[202.10]

Die Synthese erfolgte gemäß der allgemeinen Standardvorschrift. Abweichend davon wurde die Reaktion bereits nach 4-6 h abgebrochen. Die Reaktionskontrolle *via* DC (Detektion mit ethanolischer Molybdatophosphorsäure und wässriger Kaliumpermanganatlösung) zeigte neben dem Cycloisomerisierungsprodukt und dem korrespondierenden Vollacetal eine weitere Verbindung an, welche durch eine Reinigung mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel isoliert wurde.

Farbloses Öl (Ausbeute n. b.), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, $R_f = 0.57$).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 32.4 (CH_2), 38.2 (CH), 47.6 (CH_2), 76.0 (CH_2), 115.7 (C_{quart}), 126.6 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 139.2 (C_{quart}), 142.7 (CH), 201.3 (CH).

(*rac*)-8-Benzyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan- d^2 (9a) bzw. - d (9b)

Die Umsetzung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift zur rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz durchgeführt. Abweichend wurde das Reaktionsgefäß nach beendeter Cycloisomerisierungsreaktion mit Deuterium geflutet und 24 h lang unter Deuteriumdruck bei Raum-

4 Experimenteller Teil

temperatur gerührt. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Farbloser Feststoff (51 mg, 0.25 mmol, 50 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), R_f = 0.52), **Smp.** 49 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.48-1.51 (m, 1H), 1.79 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 18.6 Hz, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.30 (s, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 13.9 Hz, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 6.7 Hz, 0.5H), 3.82 (dd, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.0 Hz, 0.5H), 4.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.28 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.43 (CH₂), 31.46 (CH₂), 31.53 (CH₂), 31.56 (CH₂), 35.05 (CH₂), 35.14 (CH₂), 36.11 (CH), 36.14 (CH), 36.18 (CH), 36.20 (CH), 52.04 (CH₂), 58.94 (t, *J*(CD) = 22.5 Hz, CDH), 59.27 (CH₂), 70.98 (CH₂), 71.01 (CH₂), 102.63 (CH), 102.64 (CH), 126.4 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 139.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, *m/z* (%)): 206 ([M(D₂)]⁺, 6), 205 ([M(HD)]⁺, 5), 204 ([M(H₂)]⁺, 1), 131 (21), 130 (29), 129 ([M(D₂)-C₆H₅]⁺, 24), 128 ([M(HD)-C₆H₅]⁺, 10), 118 ([C₉H₈D]⁺, 13), 117 ([C₉H₈H]⁺, 14), 116 (17), 115 ([C₆H₇D₂O₂]⁺, 18), 105 (27), 104 (23), 103 (9), 92 (19), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 83 (11), 78 (20), 77 ([C₆H₅]⁺, 17), 65 (29).

HR MS ber. für C₁₄H₁₄D₂O₂*Na: 229.1174, gef.: 229.1168.

(*rac*)-8-Benzyl-2,7-dioxabicyclo[3.2.1]octan-*d*² (10a) bzw. -*d* (10b)/(10c)

Die Umsetzung wurde gemäß der allgemeinen Vorschrift zur rhodiumkatalysierten CIHIA-Sequenz mit dem deuterierten Inallylalkohol **1c-*d*2** durchgeführt. Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan) an Kieselgel als stationärer Phase.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Gelbliches Öl (81 mg, 0.39 mmol, 20 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.51$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.50 (dt, $J = 13.1$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.37-2.40 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 0.3H), 3.71 (dd, $J = 11.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.83 (td, $J = 12.3$ Hz, $J = 12.1$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 8.3$ Hz, $J = 4.2$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 0.1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 31.6 (CH₂), 34.8 (t, $J(\text{CD}) = 12.5$ Hz, CDH), 35.2 (CH₂), 36.3 (CH), 51.9 (CH), 59.3 (CH₂), 71.0 (CH₂), 126.4 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 139.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 206 ([M(D₂)]⁺, 28), 205 ([M(HD)]⁺, 4), 204 ([M(H₂)]⁺, 4), 159 (8), 144 (11), 132 ([M(D₂)-C₂H₄O-CH₂O]⁺, 14), 131 ([M(HD)-C₂H₄O-CH₂O]⁺, 21), 130 (25), 129 ([M(D₂)-C₆H₅]⁺, 12), 118 ([M(HD)-C₄H₇O₂]⁺, 11), 117 (16), 105 ([C₈H₇D]⁺, 50), 104 (13), 93 (10), 92 ([C₇H₆D]⁺, 100), 84 (19), 67 (15).

HR MS ber. für C₁₄H₁₄D₂O₂*Na: 229.1174, gef.: 229.1168.

(*Z*)-3-Benzyliden-4-(2-methoxyethyl)tetrahydrofuran (12)



[218.13]

In einem 250 ml *Schlenk*kolben wurden 797 mg (3.9 mmol) (*Z*)-2-(4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)ethanol in trockenem THF gelöst und bei Raumtemperatur mit 312 mg (2.00 eq, 7.80 mmol) 60 %iges Natriumhydrid versetzt. Es trat die sofortige Bildung eines beige-farbenen Niederschlages auf. Die Suspension wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam 1.1 g (2.0 eq, 7.8 mmol) Methyljodid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde die Mischung auf 45 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 24 h

4 Experimenteller Teil

lang gerührt. Die Reaktionskontrolle erfolgte *via* DC. Die Suspension wurde vorsichtig hydrolysiert, mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Destillation der Lösemittel *in vacuo* erfolgte die Reinigung des Produktes mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2) an Kieselgel.

Gelbes Öl (365 mg, 1.70 mmol, 43 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, $R_f = 0.59$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.75 (ddd, $^2J = 14.5$ Hz, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 6.4$ Hz, 1H), 1.96 (dt, $^2J = 19.4$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H), 2.88-3.02 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.99-4.02 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 6.34 (s, 1H), 7.12 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $^3J = 7.1$ Hz, 1H), 7.33 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 33.1 (CH_2), 43.0 (CH), 58.9 (CH_3), 70.2 (CH_2), 71.0 (CH_2), 72.9 (CH_2), 121.1 (CH), 126.8 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 137.5 (C_{quart}), 145.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 218 ($[\text{M}]^+$, 10), 186 ($[\text{M-CH}_2\text{O}]^+$, 16), 171 (8), 159 ($[\text{M-C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$, 13), 157 (21), 143 (14), 141 (11), 131 ($[\text{M-C}_9\text{H}_7\text{O}]^+$, 29), 129 (45), 128 (30), 127 (20), 117 (10), 115 ($[\text{C}_9\text{H}_7]^+$, 26), 105 (11), 104 (14), 95 (32), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 81 (21), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 11).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3056 (m), 3026 (m), 2932 (s), 2867 (s), 1598 (w), 1493 (m), 1449 (m), 1387 (w), 1186 (w), 1120 (s), 935 (m), 873 (w), 754 (s), 696 (s), 518 (m), 451 (s), 429 (s).

GC-MS: $R_f = 26.8$ min, $m/z = 218.2$ ($[\text{M}]^+$)

Analyse ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218.1): [%] C 77.03, H 8.31. gef.: C 76.83, H 8.47.

(*rac*)-4-Benzyl-3-(2-methoxyethyl)-2,3-dihydrofuran (13a), 3-Benzyl-4-(2-methoxyethyl)-2,5-dihydrofuran (13b) und (*rac*)-3-benzyl-4-(2-methoxyethyl)-tetrahydrofuran (13c)

In einer Glovebox wurden 12.3 mg (0.025 mmol) [RhCl(COD)]₂-Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie 31.1 mg (0.05 mmol) (*rac*)-BINAP-Ligand in ein speziell angefertigtes Schlenkrohr (Volumen 6 ml, Wandstärke 4 mm, Kapillarahahn) eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in 4 ml DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 109 mg (0.50 mmol) **12** zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach erfolgte die Zugabe an 1 ml (0.05 mmol) (AgBF₄, gelöst in DCE, *c* = 0.05 M) und die kationische Rh(I)/BINAP-Spezies wurde generiert. Das Reaktionsgefäß wurde mit Wasserstoff geflutet und 24 h unter 5 bar Wasserstoffüberdruck gesetzt. Die Reaktion wurde durch Belüften des Reaktionsgefäßes gestoppt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

Mischung, gelbes Öl (38 mg, 0.17 mmol, 70 % bezogen auf das zurückgewonnene Edukt), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, R_f = 0.29).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.37-1.52 (m, 2H), 1.68 (ddd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 12.1 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.75-1.86 (m, 1H), 1.87-2.18 (m, 3.5H), 2.29-2.45 (m, 0.4H), 2.48-2.81 (m, 4H), 3.03-3.45 (m, 13.8H), 3.47-3.67 (m, 1H), 3.71-3.76 (m, 1H), 3.83-3.99 (m, 1.5H), 5.02 (t, *J* = 2.5 Hz, 0.5H), 5.09 (dd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 3.3 Hz, 0.5H), 7.0-7.24 (m, 10H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 32.9 (CH₂), 33.0 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.2 (CH₂), 33.3 (CH₂), 33.6 (CH₂), 33.8 (CH₂), 34.0 (CH₂), 38.9 (CH₂), 39.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 39.6 (CH), 40.0 (CH), 41.7 (CH), 42.2 (CH), 42.7 (CH), 43.7 (CH), 47.3 (CH), 51.3 (CH), 51.3 (CH), 53.1 (CH), 53.2 (CH), 58.7 (CH), 58.8 (CH), 58.8 (CH), 58.9 (CH), 71.7 (CH₂), 71.7 (CH₂), 71.9 (CH₂), 72.0 (CH₂), 72.2 (CH₂), 72.4 (CH₂), 72.7 (CH₂), 73.1 (CH₂), 73.3 (CH₂), 74.0 (CH₂), 98.3 (CH), 99.3 (CH), 103.4 (CH), 103.9 (CH), 126.1 (CH), 126.2

4 Experimenteller Teil

(CH), 126.3 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH), 128.8 (CH), 129.0 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 140.2 (C_{quart}), 140.3 (C_{quart}), 140.7 (C_{quart}), 141.1 (C_{quart}), 141.1 (C_{quart}).

GC-MS: R_{f1} = 23.7 min, m/z = 218.2 ([M]⁺), R_{f2} = 24.6 min, m/z = 220.0 ([M]⁺), R_{f3} = 25.9 min, m/z = 218.1 ([M]⁺).

EI MS (70 eV, m/z (%)): R_{f1}: 218 ([M]⁺, 8), 157 (10), 129 (20), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 81 (22). R_{f2}: 220 ([M]⁺, 2), 170 (16), 144 (13), 143 (11), 134 (11), 129 ([M-C₇H₇]⁺, 23), 117 (16), 115 (12), 105 (10), 104 (34), 98 ([M-CH₃O-C₇H₇]⁺, 11), 97(24), 96 (12), 92 ([C₇H₈]⁺, 100), 91 ([C₇H₇]⁺, 88), 71 (10), 69 ([C₄H₅O]⁺, 59), 65 (16). R_{f3}: 218 ([M]⁺, 2), 170 (19), 157 (14), 155 (15), 144 (19), 143 (15), 142 (19), 134 (15), 130 (11), 129 (28), 128 (11), 117 ([C₉H₉]⁺, 24), 115 (17), 105 (21), 104 (90), 97 (13), 92 (81), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 79 (10), 69 (55).

4.2.9 Reduktive Vollacetalspaltungen und anschließende Veresterungen

2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)ethanol (15) und 4-Benzyltetrahydro-2H-pyran-3-ylmethanol (14) *via* reduktive Acetalspaltung

Variante 1: In einem 10 ml *Schlenk*kolben wurde unter Argon 40 mg (0.2 mmol) (*rac*)-**8b** vorgelegt und in 2 ml DCE gelöst. Die Reaktionsmischung wurde mittels Aceton/CO₂-Kältebad auf -40 °C gekühlt. Nach Gefrieren des Lösemittels wurde der Kolben erneut evakuiert und mit Argon geflutet. Man ließ die Reaktionsmischung langsam erwärmen und nach vollständiger Schmelze des Lösemittels wurden langsam 0.22 ml (1.10 eq, 0.22 mmol) einer DIBAL-*H*-Lösung in Dichlormethan (*c* = 1.0 *M*) zugetropft. Man ließ auf Raumtemperatur erwärmen und kontrollierte die Reaktion nach einer Stunde *via* DC. Es folgte erneute Zugabe an 0.38 ml (1.90 eq., 0.38 mmol) DIBAL-*H*-Lösung und für 14 h Rühren bei Raumtemperatur. Nach beendeter Reaktion wurden 2 ml Methanol zugegeben (Bildung eines farblosen Niederschlages erkennbar), die Reaktionsmischung filtriert und die Lösemittel *in vacuo* destilliert. Der Rückstand wurde einer säulenchromatografischen Reinigung an Kieselgel (Diethylether) unterzogen. Es wurde zwei Fraktionen **farbloser Öle**

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

(**18.6 mg, 0.09 mmol, 48 %**, etwa 1:1-Verhältnis) erhalten.

Variante 2: In einem 50 ml *Schlenk*kolben wurde unter Argon 101 mg (0.50 mmol) (*rac*)-**8b** vorgelegt und in 5 ml DCE gelöst. Die Reaktionsmischung wurde mittels Aceton/CO₂-Kältebad auf -40 °C gekühlt. Nach Gefrieren des Lösemittels wurde der Kolben erneut evakuiert und mit Argon geflutet. Man ließ die Reaktionsmischung langsam bis zur Schmelze erwärmen und kühlte vorsichtig mittels Aceton/Trockeneis-Kältebad auf -35 °C. Es wurden langsam 0.55 ml (1.10 eq, 0.55 mmol) einer DIBAL-*H*-Lösung in Dichlormethan ($c = 1.0\text{ M}$) zugetropft. Nach einer Stunde folgte erneute Zugabe an 0.95 ml (1.9 eq., 0.95 mmol) DIBAL-*H*-Lösung und für 18 h Rühren währenddessen man die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmen ließ. Nach beendeter Reaktion wurden 10 ml Diethylether sowie 2 ml Methanol zugegeben (Bildung eines farblosen Niederschlages erkennbar), die Reaktionsmischung filtriert und die Lösemittel *in vacuo* destilliert. Der Rückstand wurde einer säulenchromatografischen Reinigung an Kieselgel (Diethylether) unterzogen. Es wurde eine Fraktion eines **farblosen Öls** (**75 mg, 0.36 mmol, 73 %**) isoliert.

Tabelle 4.14: Überblick der reduktiven Acetalöffnungen ausgehend des Vollacetals **8b**.

Nr.	(<i>rac</i>)- 8b	DIBAL- <i>H</i>	DCE	T,t	Ausbeute
1	0.2 mmol	3 eq., 0.6 mmol	2 ml	-35 °C → RT	9.4 mg, 0.046 mmol
	40 mg	0.6 ml		15 h	25 % , 15
					9.2 mg, 0.045 mmol
2	0.5 mmol	3 eq., 1.5 mmol	5 ml	-35 °C	23 % , 14
	101 mg	1.5 ml		16 h	75 mg, 0.36 mmol

(rac)-(4-Benzyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)methanol (14)



[206.13]

Farblohes Öl (75 mg, 0.36 mmol, 73 %), TLC (Diethylether 1:2, R_f = 0.54).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.46 (dd, J = 13.4 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 1.61 (ddd, J = 24.7 Hz, J = 11.5 Hz, J = 4.6 Hz, 2H), 1.95 (dd, J = 7.2 Hz, J = 3.5 Hz, 1H), 2.02 (dtd, J = 15.3 Hz, J = 7.6 Hz, J = 7.6 Hz, J = 4.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.3 Hz, J = 4.3 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 13.2 Hz, J = 11.0 Hz, 1H), 3.24-3.27 (m, 1H), 3.43 (td, J = 11.3 Hz, J = 11.3 Hz, J = 2.7 Hz, 1H), 3.64 (dtd, J = 17.7 Hz, J = 10.6 Hz, J = 10.6 Hz, J = 7.5 Hz, 3H), 3.97-4.00 (m, 1H), 7.11-7.18 (m, 3H), 7.23-7.26 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 25.4 (CH_2), 31.3 (CH_2), 38.1 (CH), 40.8 (CH), 64.9 (CH_2), 68.1 (CH_2), 69.9 (CH_2), 126.1 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 141.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 206 ($[\text{M}]^+$, 4), 188 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 10), 144 (11), 143 (18), 142 (10), 129 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 28), 128 (33), 117 (31), 115 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 34), 105 (13), 104 ($[\text{C}_8\text{H}_8]^+$, 47), 101 (21), 97 (17), 92 (93), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 83 ($[\text{C}_5\text{H}_7\text{O}]^+$, 24), 69 (12), 67 (17), 65 (23), 55 (18).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3411 (s), 3062 (w), 2929 (s), 2855 (s), 2759 (w), 1949 (w), 1601 (w), 1496 (m), 1455 (m), 1368 (w), 1237 (w), 1154 (m), 1903 (s), 1069 (w), 1031 (s), 966 (w), 930 (w), 887 (w), 844 (w), 738 (m), 702 (s), 505 (m).

GC-MS: R_f = 26.5 min, m/z = 206.2 ($[\text{M}]^+$).

HR MS ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 206.1308, gef.: 206.1307.

(rac)2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)ethanol (15)



[206.13]

Farbloses Öl (9.4 mg, 0.046 mmol, 25 %), TLC (Diethylether 1:2, $R_f = 0.24$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.25 (s, 1H), 1.47-1.52 (m, 1H), 1.67 (dt, $J = 12.3$ Hz, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.01 (dq, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.15 (tt, $J = 13.4$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 13.7$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.42-3.58 (m, 4H), 3.83 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 36.3 (CH_2), 39.5 (CH_2), 42.0 (CH), 47.1 (CH), 61.7 (CH_2), 73.4 (CH_2), 73.9 (CH_2), 126.4 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 140.6 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 206 ($[\text{M}]^+$, 7), 204 ($[\text{M}-2\text{H}]^+$, 11), 188 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 11), 143 (11), 142 (10), 129 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 17), 128 (17), 122 (25), 118 ($[\text{C}_9\text{H}_{10}]^+$, 10), 117 (34), 115 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 20), 105 (36), 104 ($[\text{C}_8\text{H}_8]^+$, 25), 97 (15), 96 (12), 95 (12), 92 ($[\text{C}_7\text{H}_8]^+$, 100), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 92), 86 (11), 83 (39), 81 (13), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 19), 71 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 13).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3419 (s), 3062 (m), 3027 (m), 2936 (s), 1951 (w), 1727 (m), 1603 (m), 1496 (m), 1454 (m), 1179 (w), 1032 (w), 915 (w), 744 (m), 702 (m), 446 (s), 439 (s), 421 (s).

HR MS ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: 206.1308, gef.: 206.1307.

4 Experimenteller Teil

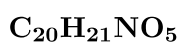
2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)ethyl-4-nitrobenzoat (**17**) und 4-Benzyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ylmethyl-4-nitrobenzoat (**16**) *via Steglich-Veresterung*

In einem 10 ml Einhalskolben wurde der entsprechende Alkohol in 1.5 ml Dichlormethan gelöst, die entsprechende Menge 4-Nitrobenzoesäure sowie 10 % 4-DMAP zugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde innerhalb 10 min eine DCC-Lösung (1 eq. in Dichlormethan) zugetropft und man ließ die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Der Reaktionsverlauf wurde *via* DC kontrolliert und die Reaktion nach 24 h bei Raumtemperatur aufgearbeitet. Es hatte sich ein deutlicher farbloser Niederschlag gebildet. Die Mischung wurde filtriert, der Rückstand mit Diethylether gewaschen und die Lösemittel *in vacuo* destilliert. Der Rückstand wurde zur Reinigung einer Flash-Chromatografie an Kieselgel (Diethylether) unterzogen.

Tabelle 4.15: Versuchsübersicht der *Steglich*-Veresterungen ausgehend der Alkohole **15** und **14**.

Nr.	Alkohol	4-Nitro- benzoesäure	T,t	Ausbeute
1	14	49.5*10 ⁻³ mmol	0°→RT	9.3 mg
	45.0*10 ⁻³ mmol	8.3 mg	24 h	26.0*10 ⁻³ mmol
	9.2 mg			58 %, 16
2	15	50.6*10 ⁻³	0°→RT	8.8 mg
	46.0*10 ⁻³ mmol	8.5 mg	24 h	25.0*10 ⁻³ mmol
	9.4 mg			54 %, 17

(rac)-(4-Benzyltetrahydro-2H-pyran-3-yl)methyl-4-nitrobenzoat (16)



[355.14]

Farbloser Feststoff (9.3 mg, 0.026 mmol, 58 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, $R_f = 0.53$). **Smp.:** 112 °C.

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.57 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.97-1.99 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 11.6$ Hz, $J = 7.7$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 13.4$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 3H), 7.22 (t, $J = 3.7$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 25.5 (CH_2), 31.4 (CH_2), 37.6 (CH), 38.4 (CH), 67.5 (CH_2), 67.7 (CH_2), 69.6 (CH_2), 123.9 (CH), 126.3 (CH), 128.7 (CH), 129.4 (CH), 130.9 (CH), 135.7 (C_{quart}), 140.5 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}), 164.8 (C_{quart}).

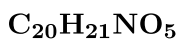
EI MS (70 eV, m/z (%)): 355 ($[\text{M}]^+$, 1), 188 ($[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}_4]^+$, 26), 150 ($[\text{C}_7\text{H}_4\text{NO}_3]^+$, 19), 143 (18), 129 (21), 117 (22), 97 (22), 96 (10), 93 (12), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 100), 84 ($[\text{C}_5\text{H}_8\text{O}]^+$, 18), 83 (37).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3124 (w), 3085 (w), 3060 (w), 3028 (w), 2935 (m), 2889 (w), 2856 (w), 1720 (s), 1655 (w), 1606 (w), 1523 (s), 1498 (w), 1439 (w), 1347 (m), 1281 (s), 1241 (w), 1165 (m), 1122 (m), 1103 (m), 1011 (w), 988 (m), 874 (w), 851 (w), 835 (w), 786 (w), 743 (w), 719 (m), 704 (w), 550 (w).

Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (355.1): [%] C 67.59, H 5.96, N 3.94, gef.: C 67.77, H 6.24, N 3.79.

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

(*rac*)-2-(4-Benzyltetrahydrofuran-3-yl)ethyl-4-nitrobenzoat (17)



[355.14]

Farbloser Öl (8.8 mg, 0.025 mmol, 54 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2, R_f = 0.33).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.69 (dt, J = 14.9 Hz, J = 6.7 Hz, J = 6.7 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 12.0 Hz, J = 6.2 Hz, J = 6.2 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 14.9 Hz, J = 6.4 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 14.6 Hz, J = 6.8 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 13.7 Hz, J = 8.3 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 13.7 Hz, J = 6.9 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 15.3 Hz, J = 7.5 Hz, 2H), 3.83 (dd, J = 8.7 Hz, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 8.5 Hz, J = 7.4 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 11.2 Hz, J = 6.6 Hz, 1H), 4.23-4.27 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 13.7 Hz, J = 7.1 Hz, 3H), 7.19 (dd, J = 8.8 Hz, J = 5.9 Hz, 2H), 8.06-8.08 (m, 2H), 8.21-8.22 (m, 2H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 32.2 (CH_2), 39.4 (CH_2), 42.2 (CH), 47.1 (CH), 64.9 (CH_2), 73.3 (CH_2), 73.7 (CH_2), 123.8 (CH), 126.5 (CH), 128.7 (CH), 128.9 (CH), 130.9 (CH), 135.7 (C_{quart}), 140.2 (C_{quart}), 150.8 (C_{quart}), 164.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 338 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 1), 170 (10), 117 ($[\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_3]^+$, 7), 104 (23), 93 (16), 92 ($[\text{C}_7\text{H}_8]^+$, 100), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 60), 69 ($[\text{C}_4\text{H}_5\text{O}]^+$, 36).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3111 (w), 3085 (w), 3057 (w), 3027 (m), 2930 (s), 2854 (s), 1725 (s), 1607 (s), 1527 (s), 1496 (w), 1455 (m), 1350 (m), 1276 (s), 1103 (s), 1015 (w), 931 (w), 874 (m), 841 (m), 785 (m), 720 (s), 702 (s).

Analyse ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (355.1): [%] C 67.59, H 5.96, N 3.94, gef.: C 67.89, H 5.84,

N 3.93.

4.2.10 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz

Stöchiometrische Reduktion der Aldehyde mittels Natriumborhydrid - Allgemeine Vorschrift: Das entsprechende Arylidenlacton wurde in trockenem Ethanol gelöst und Natriumborhydrid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur gerührt und der Reaktionsverlauf *via* DC verfolgt. Nach etwa 30 min erfolgte tropfenweise Zugabe einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung zur Zerstörung des überschüssigen Hydrids. Die Mischung wurde ausgiebig mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit wasserfreiem Natriumsulfat erfolgte Filtration und Destillation des Lösemittels *in vacuo*.

Tabelle 4.16: Übersicht der stöchiometrischen Reduktionen mittels Natriumborhydrid.

Nr.	Arylidenlacton 2	NaBH ₄	Ethanol	t	Ausbeute
1	2q 0.5 mmol, 108 mg	1.5 eq., 0.75 mmol 29.0 mg	5 ml	15 min	106 mg, 0.48 mmol 96 % , 11b
2	2r 0.12 mmol, 30 mg	2.0 eq., 0.24 mmol 9.3 mg	2 ml	30 min	29 mg, 0.117 mmol 97 % , 11c
3	2s 0.13 mmol, 30 mg	2.0 eq., 0.20 mmol 8.0 mg	2 ml	30 min	30 mg, 0.129 mmol 99 % , 11d
4	2t 0.12 mmol, 30 mg	2.0 eq., 0.24 mmol 9.3 mg	2 ml	15 min	29 mg, 0.118 mmol 98 % , 11e
5	2u 0.14 mmol, 31 mg	2.0 eq., 0.28 mmol 11.2 mg	2 ml	30 min	28 mg, 0.127 mmol 91 % , 11f

Sequenzielle Synthese *via* rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz der entsprechenden Alkinallylkohole - Allgemeine Vorschrift:

In der Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein speziell angefertigtes Schlenkrohr (Volumen 8 ml, Wandstärke 4 mm, Kapillarahahn) eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildet sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach fügte man das Silbersalz (AgBF_4), gelöst in DCE, hinzu, wobei eine sofortige Gelbfärbung der Reaktionsmischung zu beobachten war. Nach kurzer Zeit bildete sich ein gelber AgCl -Niederschlag, der aktive Katalysator wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff geflutet und unter 5 bar Wasserstoffüberdruck gesetzt. Der Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Die Reaktion wurde durch Belüften des Reaktionsgefäßes gestoppt. Das Lösemittel wurde unter vermindertem Druck destilliert und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

Die Details der jeweiligen Ansatzgrößen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.17 zusammengefasst.

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

Tabelle 4.17: Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	T, t (C_1)	T, t (H_2)	Ausbeute
1	1p 1.0 mmol 154 mg	a) 5 %, 0.05 mmol, 24.6 mg b) 10 %, 0.1 mmol, 62.3 mg, (<i>R</i>) c) 10 %, 0.1 mmol, 2.0 ml d) 4 ml	RT, 5 min	RT, 18 h	113 mg 0.72 mmol 72 %, 11a
2	1q 0.5 mmol 108 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>) c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml d) 4 ml	RT, 5 min	RT, 24 h	38 mg 0.17 mmol 34 %, 11b ^{a)}
3	1q 0.5 mmol 108 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>) c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml d) 4 ml	RT, 30 min	RT, 15 h	107 mg 0.49 mmol 97 %, 11b
4	1r 0.5 mmol 123 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>) c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml d) 4 ml	RT, 5 h	RT, 24 h	122 mg 0.49 mmol 99 %, 11c
5	1s 0.5 mmol 115 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>) c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml d) 4.0 ml	RT, 1 h	RT, 24 h	103 mg 0.44 mmol 89 %, 11d
6	1t 0.5 mmol 130 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>) c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml d) 4.0 ml	RT, 15 min	RT, 66 h	113 mg 0.43 mmol 86 %, 11e
Fortsetzung auf der nächsten Seite					

4 Experimenteller Teil

Versuchsübersicht der rhodiumkatalysierten Cycloisomerisierungs-Hydrierungssequenz - Fortsetzung.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	T,t (Cl)	T, t (H ₂)	Ausbeute
7	1u 0.5 mmol 111 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	96 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.43 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml			86 %, 11f
		d) 4.0 ml			
8	1v 0.5 mmol 178 mg	a) 5 %, 0.025 mmol, 12.3 mg	RT,	RT,	42 mg
		b) 10 %, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>rac</i>)	5 min	24 h	0.12 mmol
		c) 10 %, 0.05 mmol, 1.0 ml			24 %, 11g
		d) 4.0 ml			

a) Unvollständige Umsetzung während der Cycloisomerisierungsreaktion.

(*R*)-(*Z*)-3-Ethyliden-4-(2-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (11a)



[156.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:5 → Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (113 mg, 0.72 mmol, 72 %), TLC (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.39).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.69-1.74 (m, 2H), 1.84 (dt, ²J = 17.5 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1H), 2.16 (dd, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 3H), 3.10-3.17 (m, 1H), 3.69 (dd, ²J = 11.5 Hz,

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

$^3J = 5.4$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 5.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $^2J = 14.7$ Hz, $^3J = 6.0$ Hz, 1H), 6.26 (qd, $^3J = 7.3$ Hz, $^4J = 2.1$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 14.2 (CH_3), 36.6 (CH_2), 37.8 (CH), 60.1 (CH_2), 71.3 (CH_2), 129.0 (C_{quart}), 139.1 (CH), 170.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 156 ($[\text{M}]^+$, 4), 139 ($[\text{M-OH}]^+$, 9), 138 ($[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 100), 130 (21), 112 (22), 111 ($[\text{M-C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 47), 110 (20), 109 (13), 95 (14), 93 (13), 85 (15), 83 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 36), 82 (12), 81 (30), 79 (20), 71 (11), 69 (18), 67 ($[\text{C}_4\text{H}_3\text{O}]^+$, 38), 55 (25), 53 (14), 43 ($[\text{C}_2\text{H}_3\text{O}]^+$, 12).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3433 (s), 2935 (s), 1751 (s), 1671 (m), 1439 (m), 1378 (m), 1211 (m), 1120 (m), 1020 (m), 864 (w), 776 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$: 156.0787, gef.: 156.0786.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +55.1^\circ$ ($c = 4.3$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(*Z*)-3-Benzyliden-4-(2-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (11b)



[218.09]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (107 mg, 0.49 mmol, 97 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO_2), $R_f = 0.11$).

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.70-1.77 (m, 1H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.30 (br, 1 H), 3.21-3.26 (m, 1H), 3.65 (t, $^3J = 6.0$ Hz, 2H), 4.00 (dd, $^3J = 9.0$ Hz, $^4J = 4.8$ Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.23-7.29 (m, 3H), 7.71 (d, $^3J = 6.69$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ 36.5 (CH_2), 39.4 (CH), 59.4 (CH_2), 70.8 (CH_2), 127.9 (CH), 128.0 (C_{quart}), 129.4 (CH), 130.5 (CH), 133.4 (C_{quart}), 139.8 (CH), 169.4 (C_{quart}).

4 Experimenteller Teil

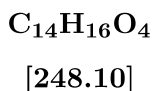
EI MS (70 eV, m/z (%)): 218 ($[M]^+$, 33), 200 ($[M-H_2O]^+$, 35), 199 ($[(M-1)-H_2O]^+$, 100), 185 (19), 182 (13), 181 (22), 173 ($[M-CH_3O]^+$, 23), 172 ($[M-CH_3OH]^+$, 34), 156 (19), 155 (95), 145 ($[[C_{10}H_9O]^+$, 31), 141 (63), 129 ($[C_7H_{13}O_2]^+$, 87), 128 ($[C_7H_{12}O_2]^+$, 91), 127 (41), 117 (84), 115 (76), 104 (14), 91 ($[C_7H_7]^+$, 28), 77 (11).

IR (Film, $[cm^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3418 (s), 3059 (m), 3027 (m), 2912 (s), 1747 (s), 1644 (s), 1576 (w), 1494 (m), 1451 (m), 1382 (s), 1177 (s), 1113 (w), 1068 (w), 1027 (w), 972 (w), 953 (w), 899 (w), 766 (m), 738 (m), 695 (s), 599 (m).

HR MS ber. für $C_{13}H_{14}O_3 \cdot Na$: 241.0835, gef.: 241.0835.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = -2.2^\circ$ ($c = 2.4$ mg/ml, $CHCl_3$).

(*R*)-(*Z*)-4-(2-Hydroxyethyl)-3-(4-methoxybenzyliden)dihydrofuran-2(3*H*)-on
(11c)



Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (122 mg, 0.49 mmol, 99 %), TLC (Diethylether (SiO_2), $R_f = 0.27$).

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.75-1.77 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 1H), 3.77-3.83 (m, 4H), 4.10 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.8$ Hz, 1H), 6.84-6.94 (m, 3H), 7.85-7.93 (m 2H).

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz): δ 37.2 (CH_2), 39.9 (CH), 55.5 (CH_3), 60.0 (CH_2), 71.0 (CH_2), 113.8 (CH), 114.7 (C_{quart}), 125.5 (C_{quart}), 126.7 (C_{quart}), 132.4 (CH), 140.0 (CH), 160.9 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 248 ($[M]^+$, 47), 246 (10), 230 ($[M-H_2O]^+$, 10), 229 (13), 203 (74), 202 (10), 199 ($[M-H_2O-OCH_3]^+$, 10), 185 (21), 175 (28), 159 ($[C_{10}H_7O_2]^+$, 31), 158

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

(17), 148 (14), 147 ($[\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 100), 145 ($[(\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O})^+]$, 17), 144 (26), 141 ($[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3]^+$, 12), 135 (17), 134 (31), 132 (13), 131 (15), 129 ($[\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 16), 128 ($[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3]^+$, 18), 127 (16), 121 (69), 115 (59), 108 ($[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$, 15), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 56), 77 (24).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3426 (s), 2934 (s), 2840 (w), 2048 (w), 1732 (s), 1634 (m), 1602 (s), 1573 (w), 1514 (s), 1429 (m), 1385 (m), 1304 (m), 1259 (s), 1172 (m), 1077 (m), 953 (w), 912 (w), 834 (m), 777 (w), 529 (m), 506 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4$: 248.1046, gef.: 248.1049.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.9^\circ$ ($c = 2.0$ mg/ml, CHCl_3).

(*R*)-(Z)-4-(2-Hydroxyethyl)-3-(4-methylbenzyliden)dihydrofuran-2(3*H*)-on
(11d)

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$

[232.11]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbliches Öl (103 mg, 0.44 mmol, 89 %), **TLC** (Diethylether (SiO_2), $R_f = 0.16$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.59 (s, 1H), 1.79-1.89 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 3.25-3.39 (m, 1H), 3.78 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2H), 4.11 (dd, $^2J = 5.5$ Hz, $^3J = 3.5$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $^4J = 1.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 21.7 (CH_3), 37.0 (CH_2), 39.8 (CH), 60.1 (CH_2), 71.0 (CH_2), 127.1 (C_{quart}), 129.1 (CH), 130.0 (C_{quart}), 130.5 (C_{quart}), 131.0 (CH), 140.2 (CH), 169.5 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 232 ($[\text{M}]^+$, 94), 217 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 52), 199 (84), 187 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 12), 141 ($[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3]^+$, 89), 116 (82), 112 ($[\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2]^+$, 51), 108 ($[\text{C}_7\text{H}_8\text{O}]^+$, 100).

4 Experimenteller Teil

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3417 (s), 2924 (s), 1747 (s), 1645 (m), 1607 (m), 1514 (m), 1380 (m), 1177 (m), 1080 (w), 814 (w).

HR MS ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{Na}$: 255.0994, gef.: 255.0992.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3^\circ$ ($c = 1.7 \text{ mg/ml}$, CHCl_3).

(*R*)-(*Z*)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethylen)-4-(2-hydroxyethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-on (11e)

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$

[262.08]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl (113 mg, 0.43 mmol, 86 %), TLC (Diethylether (SiO_2), $R_f = 0.29$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 1.61 (s, 1H), 1.82-2.00 (m, 2H), 3.23-3.37 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 4.10 (dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, $J = 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J = 9.0 \text{ Hz}$, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.97 (s, 2H), 6.73-6.82 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.1 \text{ Hz}$, $J = 1.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton- d_6 , 125 MHz): δ 38.0 (CH_2), 40.9 (CH), 59.8 (CH_2), 71.6 (CH_2), 102.5 (CH_2), 108.6 (CH), 111.4 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (C_{quart}), 129.6 (C_{quart}), 139.6 (CH), 148.4 (C_{quart}), 149.7 (C_{quart}), 170.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 262 ($[\text{M}]^+$, 67), 217 ($[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 34), 192 (18), 171 ($[\text{C}_{11}\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 2), 159 (20), 143 (10), 136 (12), 125 ($[\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 100), 131 (17), 115 (11), 77 ($[\text{C}_6\text{H}_5]^+$, 10), 45 ($[\text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 14).

IR (KBr-Pressling, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3528 (s), 2914 (s), 1737 (s), 1706 (m), 1633 (m), 1597 (m), 1503 (s), 1448 (s), 1398 (m), 1341 (m), 1264 (s), 1210 (m), 1183 (m), 1108 (m), 1035 (s), 960 (w), 926 (m), 811 (m), 776 (m), 668 (w), 607 (w), 541 (w).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

HR MS ber. für C₁₄H₁₄O₅: 262.0843, gef.: 262.0841.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.3^{\circ}$ ($c = 2.25$ mg/ml, CHCl₃).

(*R*)-(Z)-4-(2-Hydroxyethyl)-3-(thiophen-2-ylmethylen)dihydrofuran-2(3*H*)-on
(11f)

C₁₁H₁₂O₃S

[224.05]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (Diethylether) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelbes Öl(96 mg, 0.43 mmol, 86 %), **TLC** (Diethylether (SiO₂), R_f = 0.21).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.62 (s, 1H), 1.76-1.98 (m, 2H), 3.23-3.42 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.12 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.0$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

¹³C-NMR (Aceton-d₆, 125 MHz): δ 38.0 (CH₂), 39.8 (CH), 59.9 (CH₂), 72.0 (CH₂), 125.4 (C_{quart}), 127.6 (CH), 131.5 (CH), 132.6 (CH), 136.0 (CH), 138.3 (C_{quart}), 170.4 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 224 ([M]⁺, 22), 206 ([M-H₂O]⁺, 6), 205 (15), 179 ([M-C₂H₅O]⁺, 15), 167 (18), 161 (9), 151 (18), 123 (11), 111 (10), 97 ([C₅H₅O₂]⁺, 18), 93 (12), 83 ([C₄H₃S]⁺, 14), 73 (61), 71 (17), 45 ([C₂H₅O]⁺, 100).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3419 (s), 3104 (w), 2914 (s), 1732 (s), 1633 (s), 1479 (w), 1422 (w), 1392 (s), 1330 (m), 1247 (m), 1174 (s), 1111 (m), 1026 (m), 859 (w), 776 (m), 717 (m), 609 (w), 503 (w).

HR MS ber. für C₁₁H₁₂O₃S+Na: 247.0397, gef.: 247.0399.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19.8^{\circ}$ ($c = 2.4$ mg/ml, CHCl₃).

(rac)-(Z)-2-(4-Benzyliden-1-tosylpyrrolidin-3-yl)ethanol



[357.14]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:2) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelber Feststoff (42 mg, 0.12 mmol, 24 %), TLC (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:2 (SiO₂), R_f = 0.51). **Smp.** 61 °C.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.64 (td, ²*J* = 14.5 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 2H), 1.88 (td, ²*J* = 12.4 Hz, ³*J* = 6.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.91-2.94 (m, 1H), 3.03 (dd, ²*J* = 9.3 Hz, ³*J* = 5.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, ²*J* = 9.2 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (t, ³*J* = 6.3 Hz, 2H), 4.04-4.14 (m, 2H), 6.28 (d, ⁴*J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, ³*J* = 7.4 Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.69 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.5 (CH₃), 35.7 (CH₂), 41.7 (CH), 50.4 (CH₂), 52.1 (CH₂), 60.6 (CH₂), 123.2 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.6 (CH), 129.7 (CH), 132.7 (C_{quart}), 136.4 (C_{quart}), 140.1 (C_{quart}), 143.7 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 357 ([M]⁺, 9), 312 ([M-C₂H₅O]⁺, 21), 202 ([M-Tos]⁺, 100), 170 (14), 156 (12), 155 ([Tos]⁺, 10), 129 (19), 128 (12), 91 ([C₇H₇]⁺, 55), 77 ([C₆H₅]⁺, 3).

IR (KBr-Pressling, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 3026 (w), 2926 (s), 2367 (w), 2345 (w), 1719 (s), 1458 (s), 1398 (w), 1342 (s), 1289 (m), 1159 (s), 1092 (s), 1017 (m), 908 (w), 873 (w), 811 (m), 751 (m), 707 (m), 691 (m), 665 (s), 590 (s), 548 (s), 518 (m).

HR MS ber. für C₂₀H₂₃NO₃S*Na: 380.1291, gef. 380.1290.

(*R*)-(*Z*)-2-(4-Benzyliden-5-oxotetrahydrofuran-3-yl)ethylacetat (18)



[260.10]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1) an Kieselgel als stationärer Phase.

Gelber Feststoff (198 mg, 0.76 mmol, 76 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 (SiO₂), $R_f = 0.56$).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.91-1.99 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 4H), 3.11-3.26 (m, 1H), 4.09 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1H), 4.13-4.28 (m, 1H), 4.23 (ddd, $^2J = 12.0$ Hz, $^3J = 6.6$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $^2J = 9.0$ Hz, $^3J = 7.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $^4J = 2.0$ Hz, 1H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.81 (dd, $^3J = 7.7$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 21.1 (CH₃), 33.3 (CH₂), 39.9 (CH), 61.6 (CH₂), 70.4 (CH₂), 127.7 (C_{quart}), 128.4 (CH), 129.9 (CH), 130.9 (CH), 133.5 (C_{quart}), 140.3 (CH), 168.8 (C_{quart}), 171.0 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 260 ([M]⁺, 8), 201 ([M-CH₃CO₂]⁺, 7), 200 ([M-CH₃CO₂H]⁺, 57), 199 (39), 185 ([M-C₂H₃O₃]⁺, 22), 182 (17) 181 (12), 172 ([C₁₁H₈O₂]⁺, 48), 171 (11), 156 (21), 155 ([M-CH₃-C₇H₇]⁺, 100), 154 (17), 153 (10), 143 (22), 142 (21), 141 (56), 129 (41), 128 ([C₆H₈O₃]⁺, 59), 127 (22), 117 (52), 116 (15), 115 (62), 102 (13) 91 ([C₇H₇]⁺, 43), 78 (11), 77 ([C₆H₅]⁺, 19), 65 (10), 51 (13).

IR (Film, [cm⁻¹]): $\tilde{\nu}$ 2964 (m), 2911 (m), 1747 (s), 1644 (m), 1576 (w), 1494 (w), 1453 (w), 1368 (m), 1243 (s), 1177 (s), 1092 (m), 1063 (m), 1030 (m), 767 (m), 738 (w), 695 (m), 602 (w), 516 (w), 503 (w).

Analyse ber. für C₁₅H₁₆O₄ (260.1): [%] C 69.22, H 6.20, gef.: C 69.04, H 6.45.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_D^{20} = -61.3^\circ$ ($c = 2.0$ mg/ml, MeOH).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH 95:5, 0.8 ml/min, 254 nm, $t_S = 33.3$ min (minor), $t_R = 40.2$ min

4 Experimenteller Teil

(major): $ee > 99\%$.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.16: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**18** und (*R*)-**18**.

4.2.11 Rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungs-Sequenz

Die rhodiumkatalysierte Cycloisomerisierungs-reduktive Aminierungs-Sequenz wurde sowohl stöchiometrisch mit Natriumcyanoborhydrid (**Variante A**) wie auch im Rahmen einer sequenziellen Katalyse (**Variante B**) durchgeführt. Die eingesetzten Amine waren kommerziell erhältlich und wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt.

Allgemeine Vorschrift für Variante A: In einer Glovebox wurde der $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$ -Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein Schlenkrohr eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildete sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat **1** zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach startete man die Reaktion durch Zugabe des Silbersalzes (AgBF_4 , gelöst in DCE, $c = 0.05\text{ M}$), wobei eine sofortige Färbung der Reaktionsmischung hin zu gelb zu beobachten war. Nach

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

kurzer Zeit zeigte sich ein gelber AgCl-Niederschlag, der aktive Katalysator, die kationische Rhodium-Bisphosphan-Spezies, wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde das entsprechende sekundäre Amin und die entsprechende Menge Natriumcyanoborhydrid zugefügt. Der Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf etwa 100 ml Diethylether gegossen und mit Kaliumcarbonat basisch gestellt. Nach einer Filtration die Lösemittel *in vacuo* destilliert. Der ölige Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Alox der Basizitätsstufe IV^[303] gereinigt.

Die Details der jeweiligen Ansatzgrößen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.18 zusammengefasst.

4 Experimenteller Teil

Tabelle 4.18: Versuchsübersicht zu Variante A.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂	e) Amin	Ausbeute
		b) BINAP	f) NaCNBH ₃	
		c) AgBF ₄ -Lösung		
		d) DCE		
1	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 2.5%, 0.025 mmol, 12.3 mg	e) 2 eq. Piperidin	201 mg
		b) 5%, 0.05 mmol, 31.1 mg, (<i>R</i>)	2.0 mmol, 0.2 ml	0.74 mmol
		c) 5%, 0.05 mmol, 1.0 ml	f) 2 eq., 2 mmol	74 %, 19a
		d) 4.0 ml	126 mg	
2	1e 0.5 mmol 116 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 2 eq. Methylanilin	52 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>R</i>)	1.0 mmol, 0.11 ml	0.16 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 0.5 ml	f) 2 eq., 1 mmol	32 %, 19b
		d) 2.0 ml	63 mg	
3	1e 0.5 mmol 116 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 2 eq. Methyl-	132 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	benzylamin	0.39 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 1.0 ml	1.0 mmol, 0.13 ml	78 %, 19c
		d) 2.0 ml	f) 2 eq., 1 mmol 63 mg	

Allgemeine Vorschrift für Variante B: In einer Glovebox wurde der [RhCl(COD)]₂-Komplex als Katalysatorvorstufe, sowie der BINAP-Ligand in ein Schlenkrohr eingewogen. Die beiden Substanzen wurden unter Argon in DCE gelöst und wenige Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das in DCE relativ schwerlösliche BINAP koordiniert dabei an das Rhodiumzentrum und es bildete sich eine rot-orange Lösung. Anschließend wurde das jeweilige Substrat **1** zugegeben und die Mischung wenige Minuten gerührt. Danach startete man die Reaktion durch Zugabe des Silbersalzes (AgBF₄, gelöst in DCE, *c* = 0.05 M), wobei eine sofortige Färbung der Reaktionsmischung hin zu gelb zu beobachten war. Nach kurzer Zeit zeigte sich ein gelber AgCl-Niederschlag, der aktive Katalysator, die kationische Rhodium-Bisphosphan-Spezies, wurde generiert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung des jeweiligen Substrates wurde das entsprechende sekundäre Amin zugefügt und das Reaktionsgefäß mit Wasserstoff geflutet. Unter Normaldruck wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur gerührt. Der

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

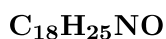
Reaktionsverlauf wurde wiederum mittels DC (Kieselgel) kontrolliert. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch auf etwa 100 ml Diethylether gegossen und mit Kaliumcarbonat basisch gestellt. Nach einer Filtration die Lösemittel *in vacuo* destilliert. Der ölige Rückstand wurde mittels Flash-Chromatographie an Alox der Basizitätsstufe IV^[303] gereinigt.

Die Details der jeweiligen Ansatzgrößen sind in der nachfolgenden Tabelle 4.19 zusammengefasst.

Tabelle 4.19: Versuchsübersicht zu Variante B.

Nr.	Substrat 1	a) [RhCl(COD)] ₂ b) BINAP c) AgBF ₄ -Lösung d) DCE	e) Amin	Ausbeute
1	1c 1.0 mmol 202 mg	a) 5%, 0.05 mmol, 25 mg	e) 2 eq. Piperidin	230 mg
		b) 10%, 0.10 mmol, 63 mg, (<i>rac</i>)	2.0 mmol, 0.2 ml	0.85 mmol
		c) 10%, 0.10 mmol, 2.0 ml		85 %, 19a
		d) 10 ml		
2	1c 0.5 mmol 101 mg	a) 2.5%, 0.0125 mmol, 6.2 mg	e) 2 eq. Methyl-	58 mg
		b) 5%, 0.025 mmol, 15.6 mg, (<i>rac</i>)	benzylamin	0.19 mmol
		c) 5%, 0.025 mmol, 1.0 ml	1.0 mmol, 0.13 ml	38 %, 19b
		d) 2.0 ml		
3	1e 1.0 mmol 232 mg	a) 5%, 0.05 mmol, 25 mg	e) 2 eq. Methylanilin	40 mg
		b) 10%, 0.10 mmol, 63 mg, (<i>rac</i>)	2.0 mmol, 0.22 ml	0.12 mmol
		c) 10%, 0.10 mmol, 2 ml		12 %, 19c
		d) 10 ml		
4	1e 1.0 mmol 232 mg	a) 5%, 0.05 mmol, 25 mg	e) 2 eq. Methyl-	166 mg
		b) 10%, 0.10 mmol, 63 mg, (<i>R</i>)	benzylamin	0.49 mmol
		c) 10%, 0.10 mmol, 2.0 ml	2.0 mmol, 0.26 ml	49 %, 19d
		d) 10 ml		

(*R*)-(*Z*)-1-(2-(4-Benzylidentetrahydrofuran-3-yl)ethyl)piperidin (19a)



[271.19]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 + 5 Vol% NEt₃) an Alox (Aktivitätsstufe IV, basisch).

Gelbes Öl (230 mg, 0.85 mmol, 85 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:4 + 5 Vol% NEt₃ (Alox IV), R_f = 0.86).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.38-1.47 (m, 2H), 1.54-1.63 (m, 5H), 1.64-1.74 (m, 1H), 2.28-2.46 (m, 6H), 2.80-2.90 (m, 1H), 3.55 (dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1H), 4.03 (dd, ²J = 8.5 Hz, ³J = 6.8 Hz, 1H), 4.62-4.63 (m, 2H), 6.34-6.36 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 24.5 (CH₂), 26.0 (CH₂), 30.4 (CH₂), 44.0 (CH), 54.7 (CH₂), 57.4 (CH₂), 70.1 (CH₂), 72.8 (CH₂), 120.7 (CH), 126.5 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH), 137.4 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 271 ([M]⁺, 1), 141 (14) 131 (15), 129 (23), 128 (35), 98 (100), 91 ([C₇H₇]⁺, 100), 77 ([C₆H₅]⁺, 8), 55 (19), 41 (16).

Röntgenstrukturanalyse: siehe Anhang.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: [α]_D²⁰ = -31.4 ° (*c* = 4.5 mg/ml, CHCl₃).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH :, 0.8 ml/min, 266 nm, t_R = 18.2 min (major), t_S = 25.5 min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.17: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**19a** und (*R*)-**19a**.

(*rac*)-(*Z*)-*N*-Benzyl-2-(4-benzylidentetrahydrofuran-3-yl)-*N*-methylethanamin
(**19b**)

C₂₁H₂₅NO

[307.19]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1 + 5 Vol% NEt₃) an Alox (Aktivitätsstufe IV, basisch).

Gelbes Öl (58 mg, 0.19 mmol, 38 %), TLC (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 + 5 Vol% NEt₃ (Alox IV), R_f = 0.74).

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.53-1.67 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 2.13 (d, ³J = 4.6 Hz, 3H), 2.29- 2.42 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.75-2.8 (m, 1H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.87-3.93 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.23 (d, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 7.12-7.28 (m, 10H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 30.7 (CH₂), 42.2 (CH₃), 43.5 (CH), 55.2 (CH₂), 62.4 (CH₂), 70.0 (CH₂), 72.7 (CH₂), 120.6 (CH), 126.5 (CH), 127.0 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 137.3 (C_{quart}), 138.9 (C_{quart}), 145.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 307 ([M]⁺, 2), 216 ([M-C₇H₇]⁺, 1), 148 ([C₁₀H₁₄N]⁺, 1), 135

4 Experimenteller Teil

(10), 134 ($[\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}]^+$, 100), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 55).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3027 (w), 2941 (m), 2848 (m), 1669 (m), 1495 (w), 1454 (w), 1362 (w), 1060 (m), 934 (w), 740 (m), 698 (s), 515 (w).

(*R*)-(*Z*)-*N*-(2-(4-(4-Methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)ethyl)-*N*-methylanilin (19c)

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

[323.19]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1 + 5 Vol% NEt_3) an Alox (Aktivitätsstufe IV, basisch).

Gelbes Öl (40 mg, 0.12 mmol, 12 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 + 5 Vol% NEt_3 (Alox IV), $R_f = 0.76$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.67-1.80 (m, 1H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.33-3.46 (m, 2H), 3.61 (dd, $^2J = 8.4$ Hz, $^3J = 5.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.04 (dd, $^2J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 1H), 4.60-4.61 (m, 2H), 6.28 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H), 6.62-6.73 (m, 3H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ 29.8 (CH_2), 38.3 (CH_3), 43.3 (CH), 50.8 (CH_2), 55.2 (CH_3), 70.0 (CH_2), 72.6 (CH_2), 112.4 (CH), 114.0 (CH), 116.3 (CH), 120.3 (CH), 129.2 (CH), 129.2 (CH), 130.0 (C_{quart}), 142.3 (C_{quart}), 149.1 (C_{quart}), 158.3 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 323 ($[\text{M}]^+$, 9), 216 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$, 1), 188 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$, 2), 162 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$, 2), 149 (20), 146 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 4), 132 ($[\text{C}_9\text{H}_8\text{O}]^+$, 4), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 10), 120 ($[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^+$, 100).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 2933 (s), 2858 (s), 1603 (s), 1575 (w), 1509 (s), 1464 (m), 1367 (m), 1296 (m), 1252 (s), 1179 (m), 1116 (m), 1066 (m), 1034 (s), 992 (w), 910 (w), 826 (m), 750 (s), 733 (s), 693 (m), 531 (m).

4.2 Versuchsbeschreibungen und spektroskopische Daten

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 262 nm (22600), 304 nm (2800).

HR MS ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: 323.1885, gef.: 323.1890.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -30.5^\circ$ ($c = 1.4$ mg/ml, CHCl_3).

HPLC: *n*-Hexan/2-PrOH ; 0.8 ml/min, 266 nm, $t_{\text{R}} = 15.2$ min (major), $t_{\text{S}} = 16.0$ min (minor): *ee* > 99 %.

(a) Racemat

(b) (*R*)-Enantiomer

Abbildung 4.18: HPLC-Spektren der Verbindungen (*rac*)-**19c** und (*R*)-**19c**.

(*R*)-(Z)-N-Benzyl-2-(4-(4-methoxybenzyliden)tetrahydrofuran-3-yl)-N-methylethanamin (19d)

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$

[337.20]

Die Reinigung des Produktes erfolgte mittels Flash-Chromatographie (*n*-Hexan/Diethylether 1:1 + 5 Vol% NEt_3) an Alox (Aktivitätsstufe IV, basisch).

Gelbes Öl (166 mg, 0.49 mmol, 49 %), **TLC** (*n*-Hexan/Diethylether 1:2 + 5 Vol% NEt_3 (Alox IV), $R_f = 0.37$).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.60-1.72 (m, 1H), 1.85-1.97 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.36-

4 Experimenteller Teil

2.48 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 3.44-3.56 (m, 3H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.97 (dd, $^2J = 8.4$ Hz, $^3J = 6.7$ Hz, 2H), 6.23-6.25 (m, 1H), 6.87 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 2H), 7.24-7.32 (m, 5H).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 30.9 (CH_2), 42.3 (CH_3), 43.4 (CH), 55.2 (CH_3), 55.3 (CH_2), 62.5 (CH_2), 70.0 (CH_2), 72.8 (CH_2), 113.9 (CH), 120.0 (CH), 127.0 (CH), 128.2 (CH), 128.3 (CH), 129.1 (CH), 130.2 (C_{quart}), 139.2 (C_{quart}), 142.9 (C_{quart}), 158.2 (C_{quart}).

EI MS (70 eV, m/z (%)): 337 ($[\text{M}]^+$, 15), 216 ($[\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$, 1), 188 ($[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2]^+$, 2), 146 ($[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 5), 135 (12), 134 ($[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}]^+$, 100), 121 ($[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$, 7), 120 (5), 91 ($[\text{C}_7\text{H}_7]^+$, 63).

IR (Film, $[\text{cm}^{-1}]$): $\tilde{\nu}$ 3028 (w), 2940 (m), 2837 (m), 2790 (m), 1607 (s), 1511 (s), 1495 (w), 1454 (m), 1296 (m), 1251 (s), 1179 (m), 1113 (w), 1060 (m), 1035 (s), 933 (w), 872 (w), 825 (w), 739 (m), 700 (m), 531 (w).

UV/Vis (CH_2Cl_2 , λ_{max} (ϵ)): 266 nm (23200), 276 nm (17400).

HR MS ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_2$: 337.2042, gef.: 337.2056.

Drehwert: (*R*)-Enantiomer: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.9^\circ$ ($c = 2.8$ mg/ml, CHCl_3).

5 Anhang

5.1 Quantitative Bestimmungen mittels GC-Technik

Die quantitativen Bestimmungen im Rahmen der Cycloisomerisierungsreaktion sowie der Optimierungsversuche der CIHIA-Sequenz wurden mittels GC-Technik durchgeführt. Als Standardsystem wurde hierbei die Umsetzung des Alkinallylkohols **1c** gewählt. Dafür wurden den Reaktionsmischungen in definierten Zeitintervallen exakte Probenmengen entnommen und mit einer definierten Menge eines internen Standards (Hexamethylbenzol, HMB) versetzt. Die präparierten Proben wurden anschließend mittels GC-Technik (achirale DB-5-Säule, Methode: 50 °C Starttemperatur, Aufheizrate 5 °C pro min auf 200 °C, Messdauer: 35 min.) vermessen und auf ihre Zusammensetzung untersucht. Die Linearität der Messmethode wurde im Vorfeld durch Aufnahmen unabhängiger Kalibriergeraden bestätigt. Die Retentionszeiten der Verbindungen betrugen dabei: R_f (HMB) = 21.8 min, R_f (**1c**) = 30.3 min, R_f (**2c**) = 29.6 min und R_f (**8b**) = 28.3 min.

Die Proben umfassten jeweils 1.1 ml Gesamtvolumen, wobei jede Probe 1 ml der HMB-Lösung (in DCE) enthielt. Es wurde eine Stammlösung zu bestimmende Verbindung angesetzt, aus welcher entsprechende Mengen entnommen und mit DCE auf 100 μ l aufgefüllt wurden.

5 Anhang

Kalibriergerade für **1c**

Interner Standard: HMB in DCE, $M = 162.28 \text{ g/mol}$
 $c = 0.001 \text{ M}$, $m = 4.1 \text{ mg}$, $n = 0.025 \text{ mol}$, $V = 25 \text{ ml}$

1c: Lösung in DCE, $M = 202.11 \text{ g/mol}$
 $c = 0.2 \text{ M}$, $m = 40.4 \text{ mg}$, $n = 0.2 \text{ mol}$, $V = 1 \text{ ml}$

Umsatz (%)	V (1c) [μl]	V (DCE) [ml]	Integral (Standard)	Integral (1c)	Integralquotient (1c /Standard)
0	0	100	222483	0	0
10	10	90	212283	238695	1.124418818
20	20	80	313427	733216	2.339351747
30	30	70	318815	1119117	3.510239481
40	40	60	318089	1571510	4.940472635
50	50	50	345660	2071610	5.993201412
60	60	40	317236	2336121	7.363984541
70	70	30	305572	2559363	8.375646329
80	80	20	375201	3653660	9.737873833
90	90	10	419432	4639678	11.06181217
100	100	0	307341	3828481	12.45678579

Abbildung 5.1: Kalibriergerade für **1c**. x-Achse: Umsatz (%), y-Achse: Quotient der Integralflächen (**1c**/Standard).

5.1 Quantitative Bestimmungen mittels GC-Technik

Kalibriergerade für **2c**

Interner Standard: HMB in DCE, $M = 162.28 \text{ g/mol}$
 $c = 0.001 \text{ M}$, $m = 4.1 \text{ mg}$, $n = 0.025 \text{ mol}$, $V = 25 \text{ ml}$

2c: Lösung in DCE, $M = 202.11 \text{ g/mol}$
 $c = 0.2 \text{ M}$, $m = 40.4 \text{ mg}$, $n = 0.2 \text{ mol}$, $V = 1 \text{ ml}$

Umsatz (%)	V (2c) [μl]	V (DCE) [ml]	Integral (Standard)	Integral (2c)	Integralquotient (2c /Standard)
0	0	100	251247	0	0
10	10	90	383725	488178	1.272207961
20	20	80	257605	609778	2.367104676
30	30	70	259081	912496	3.522049089
40	40	60	1059583	4801737	4.531723329
50	50	50	469398	2951698	6.288262839
60	60	40	268144	2036762	7.595776896
70	70	30	257974	2221585	8.611662416
80	80	20	257079	2499514	9.72274670
90	90	10	253595	2789628	11.00032729
100	100	0	246542	2983407	12.10100916

Abbildung 5.2: Kalibriergerade für **2c**. x-Achse: Umsatz (%), y-Achse: Quotient der Integralflächen (**2c**/Standard).

5 Anhang

Kalibriergerade für **8b**

Interner Standard: HMB in DCE, $M = 162.28 \text{ g/mol}$

$c = 0.001 \text{ M}$, $m = 4.1 \text{ mg}$, $n = 0.025 \text{ mol}$, $V = 25 \text{ ml}$

8b: Lösung in DCE, $M = 204.12 \text{ g/mol}$

$c = 0.2 \text{ M}$, $m = 41.8 \text{ mg}$, $n = 0.2 \text{ mol}$, $V = 1 \text{ ml}$

Umsatz (%)	V (8b) [μl]	V (DCE) [ml]	Integral (Standard)	Integral (8b)	Integralquotient (8b /Standard)
0	0	100	213026	0	0
10	10	90	201879	288503	1.42908871
20	20	80	194275	564820	2.90732209
30	30	70	201343	912329	4.53121787
40	40	60	211496	1285073	6.07611019
50	50	50	249484	1940014	7.77610588
60	60	40	229071	2135493	9.32240659
70	70	30	269101	2975189	11.056031
80	80	20	244169	3202801	13.1171484
90	90	10	288086	4044927	14.0406927
100	100	0	222675	3618772	16.2513619

Abbildung 5.3: Kalibriergerade für **8b**. x-Achse: Umsatz (%), y-Achse: Quotient der Integralflächen (**8b**/Standard).

5.2 Röntgenstrukturverzeichnis

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: **2e**

Summenformel	C ₁₄ H ₁₆ O ₃
Molmasse	232.27
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Z	4
Gitterkonstanten	a = 24.0295(7) Å, $\alpha = 90^\circ$ b = 6.4374(2) Å, $\beta = 94.559(1)^\circ$ c = 7.8361(2) Å, $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1208.31(6) Å ³
Dichte (berechnet)	1.277 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.089 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.30 x 0.28 x 0.14 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	0.85 bis 27.48 °
Indexgrenzen	-31 ≤ h ≤ 31, -8 ≤ k ≤ 8, -10 ≤ l ≤ 10
Gemessene Reflexe	12078
Unabhängige Reflexe	2766 (R(int) = 0.0367)
Beobachtete Reflexe	1990 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.97
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2766 / 0 / 155
Goodness-of-fit an F ²	1.06
R-Werte (I>2σ(I))	R1 = 0.041, wR2 = 0.114
Max/min Restelektronendichte	0.19 und -0.22 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 2q

Summenformel	C ₁₃ H ₁₂ O ₃
Molmasse	216.23
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P-1
Z	2
Gitterkonstanten	a = 6.595(2) Å, α = 85.559(6) ° b = 7.268(2) Å, β = 78.830(6) ° c = 11.516(4) Å, γ = 79.967(6) °
Zellvolumen	532.7(3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.348 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.096 mm ⁻¹
Kristallform	flache Plättchen
Kristallgröße	0.54 x 0.22 x 0.05 mm ³
Kristallfarbe	farblos
Gemessener Theta-Bereich	1.80 bis 28.34 °
Indexgrenzen	-8 ≤ h ≤ 8, -9 ≤ k ≤ 9, -14 ≤ l ≤ 15
Gemessene Reflexe	5446
Unabhängige Reflexe	2608 (R(int) = 0.0245)
Beobachtete Reflexe	2068 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	1.00 and 0.95
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2608 / 0 / 193
Goodness-of-fit on F ²	1.03
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.052, wR2 = 0.131
Max/min Restelektronendichte	0.67 und -0.20 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 5f

Summenformel	C ₁₇ H ₂₀ O ₃
Molmasse	272.33
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	triklin
Raumgruppe	P1
Z	4
Gitterkonstanten	a = 8.580(1) Å, α = 110.409(2) ° b = 11.957(1) Å, β = 93.050(2) ° c = 16.426(2) Å, γ = 107.999(2) °
Zellvolumen	1477.4(3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.224 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.083 mm ⁻¹
Kristallform	unregelmäßig
Kristallgröße	0.44 x 0.16 x 0.10 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.34 bis 23.81 °
Indexgrenzen	-9 ≤ h ≤ 9, -13 ≤ k ≤ 13, -18 ≤ l ≤ 18
Gemessene Reflexe	10740
Unabhängige Reflexe	4525 (R(int) = 0.0256)
Beobachtete Reflexe	3471 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.96
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4525 / 0 / 520
Goodness-of-fit an F ²	1.02
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.044, wR2 = 0.104
Max/min Restelektronendichte	0.46 und -0.19 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 5g

Summenformel	C ₁₇ H ₂₀ O ₃
Molmasse	272.33
Temperatur	100(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Z	8
Gitterkonstanten	a = 18.997(1) Å, α = 90.0 ° b = 18.015(1) Å, β = 94.138(1) ° c = 8.4831(5) Å, γ = 90.0 °
Zellvolumen	2895.5(3) Å ³
Dichte (berechnet)	1.249 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.084 mm ⁻¹
Kristallform	unregelmäßig
Kristallgröße	0.33 x 0.26 x 0.22 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.56 bis 27.88 °
Indexgrenzen	-24 ≤ h ≤ 24, -23 ≤ k ≤ 23, -11 ≤ l ≤ 11
Gemessene Reflexe	29372
Unabhängige Reflexe	6884 (R(int) = 0.029)
Beobachtete Reflexe	5534 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.98 and 0.97
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	6884 / 0 / 397
Goodness-of-fit on F ²	1.06
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.059, wR2 = 0.149
Max/min Restelektronendichte	0.36 und -0.23 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 8b

Summenformel	C ₁₃ H ₁₆ O ₂
Molmasse	204.26
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁ /c
Z	8
Gitterkonstanten	a = 19.931(5) Å, α = 90.0 ° b = 9.655(2) Å, β = 103.731(4) ° c = 11.566(3) Å, γ = 90.0 °
Zellvolumen	2162.2(8) Å ³
Dichte (berechnet)	1.255 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.083 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.66 x 0.40 x 0.07 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.05 bis 28.32 °
Indexgrenzen	-26 ≤ h ≤ 25, -12 ≤ k ≤ 12, -15 ≤ l ≤ 15
Gemessene Reflexe	21963
Unabhängige Reflexe	5337 (R(int) = 0.0308)
Beobachtete Reflexe	4558 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.95
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	5337 / 0 / 271
Goodness-of-fit an F ²	1.19
R-Werte (I>2σ(I))	R1 = 0.067, wR2 = 0.143
Max/min Restelektronendichte	0.28 und -0.23 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 8i

Summenformel	C ₁₃ H ₁₅ BrO ₂
Molmasse	283.16
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	P2 ₁
Z	2
Gitterkonstanten	a = 9.637(2) Å, α = 90.0 ° b = 5.7640(11) Å, β = 109.276(4) ° c = 11.359(2) Å, γ = 90.0 °
Zellvolumen	595.6(2) Å ³
Dichte (berechnet)	1.579 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	3.433 mm ⁻¹
Kristallform	needle
Kristallgröße	0.64 x 0.05 x 0.02 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	1.90 bis 28.35 °
Indexgrenzen	-12 ≤ h ≤ 12, -7 ≤ k ≤ 7, -15 ≤ l ≤ 15
Gemessene Reflexe	6099
Unabhängige Reflexe	2904 (R(int) = 0.0407)
Beobachtete Reflexe	2337 (I > 2σ(I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.93 and 0.22
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	2904 / 1 / 145
Goodness-of-fit on F ²	1.09
R-Werte (I > 2σ(I))	R1 = 0.051, wR2 = 0.085
Max/min Restelektronendichte	0.78 und -0.34 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 16

Summenformel	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅
Molmasse	355.38
Temperatur	291(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	I2/a
Z	8
Gitterkonstanten	a = 15.910(3) Å, α = 90.0 ° b = 6.8700(14) Å, β = 95.95(3) ° c = 34.141(7) Å, γ = 90.0 °
Zellvolumen	3711.6(13) Å ³
Dichte (berechnet)	1.272 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.092 mm ⁻¹
Kristallform	Nadeln
Kristallgröße	0.48 x 0.18 x 0.10 mm ³
Gemessener Theta-Bereich	2.40 bis 24.99 °
Indexgrenzen	-18 ≤ h ≤ 18, -7 ≤ k ≤ 7, -40 ≤ l ≤ 40
Gemessene Reflexe	12573
Unabhängige Reflexe	3198 (R(int) = 0.0725)
Beobachtete Reflexe	2337 (I > 2σ(I))
Max/min Transmission	0.9909 and 0.9573
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	3198 / 0 / 235
Goodness-of-fit an F ²	0.813
R-Werte (I>2σ(I))	R1 = 0.1379, wR2 = 0.0429
Max/min Restelektronendichte	0.092 und -0.095 eÅ ⁻³

Kristallographische Daten und Parameter der Verfeinerung: 19a

Summenformel	C ₁₈ H ₂₆ ClNO
Molmasse	307.85
Temperatur	200(2) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Z	4
Gitterkonstanten	a = 6.059(3) Å, $\alpha = 90^\circ$ b = 10.745(6) Å, $\beta = 90^\circ$ c = 26.18(2) Å, $\gamma = 90^\circ$
Zellvolumen	1704.3(19) Å ³
Dichte (berechnet)	1.200 g/cm ³
Absorptionskoeffizient μ	0.224 mm ⁻¹
Kristallform	polyhedron
Kristallgröße	0.36 x 0.16 x 0.05 mm ³
Kristallfarbe	colourless
Gemessener Theta-Bereich	2.45 bis 28.54 °
Indexgrenzen	-8 < h < 7, -14 < k < 14, -35 < l < 34
Gemessene Reflexe	17724
Unabhängige Reflexe	4288 (R(int) = 0.0741)
Beobachtete Reflexe	3623 (I > 2 σ (I))
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max/min Transmission	0.99 and 0.92
Strukturverfeinerung	Full-matrix least-squares on F ²
Daten/Restraints/Parameter	4288 / 0 / 194
Goodness-of-fit an F ²	1.31
R-Werte	R1 = 0.104, wR2 = 0.164
Flack-Parameter	0.07(11)
Max/min Restelektronendichte	0.59 und -0.33 eÅ ⁻³

6 Molekülverzeichnis

Literaturverzeichnis

- [1] J. Schiff **1914**, *Briefwechsel zwischen Goethe und Johann Wolfgang Döbereiner (1810-1830)*, 78.
- [2] G. Ertl, T. Gloyna, *Z. Phys. Chem.* **2003**, *217*, 1207–1219.
- [3] www.nobelprize.org.
- [4] A. Ajamian, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2409–2411.
- [5] S. J. Lain, S. D. Arthur, E. Hauptmann, J. Feldman, W. A. Nugent, L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1997**, *76*, 246–247.
- [6] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 320–323, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 308–311.
- [7] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312–11313.
- [8] S. Beligny, S. Eibauer, S. Maechling, S. Blechert, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1933–1937, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1900–1903.
- [9] N. M. Neisius, B. Plietker, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3218–3227.
- [10] P. A. Evans, J. E. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4609–4610.
- [11] E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Chem. Comm.* **2002**, *9*, 978–979.
- [12] T. Morimoto, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3806–3807.
- [13] T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1619–1621.
- [14] T. Shibata, N. Toshida, K. Takagi, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7446–7450.
- [15] K. Fuji, T. Morimoto, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2511–2513, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2409–2411.
- [16] C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2237–2240.
- [17] M. Kummeter, C. Ruff, T. J. J. Müller, *Synlett* **2007**, 717–720.
- [18] B. M. Trost, *Science* **1991**, *254*, 1471–1477.
- [19] K. Alder, *Chem. Ber.* **1943**, *1*, 1–13.
- [20] H. M. Hoffmann, *Angew. Chem.* **1969**, *81*, 597–618, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 556–577.
- [21] W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 506–516, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 476–486.
- [22] K. Närhi, J. Franzen, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2914–2917.
- [23] J. M. Conia, P. L. Percec, *Synthesis* **1975**, *1*, 1–19.
- [24] J. S. Fisk, J. J. Tepe, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3058–3059.

Literaturverzeichnis

- [25] H. Helmboldt, D. Köhler, M. Hiersemann, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1573–1576.
- [26] H. Helmboldt, M. Hiersemann, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1698–1708.
- [27] V. Michelet, P. Y. Toullec, J.-P. Genêt, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4338–4386, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268–4315.
- [28] J. Malone, A. Bright, J. K. Nicholson, J. Powell, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc., Chem. Comm. D* **1971**, 712–713.
- [29] E. Schmitz, R. Urban, U. Heuck, G. Zimmermann, E. Gündemann, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 185–192.
- [30] E. Schmitz, U. Heuck, D. Habisch, *J. Prakt. Chem.* **1976**, *318*, 471–478.
- [31] R. Grigg, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1980**, 27–28.
- [32] R. Grigg, J. F. Malone, T. R. B. Mitchell, A. Ramasubbu, R. M. Scott, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1984**, 1745–54.
- [33] B. M. Trost, M. Lautens, M.-H. Hung, C. S. Carmichael, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7641–7543.
- [34] J.-C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020.
- [35] B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6788–6825, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–66.
- [36] P. A. Evans, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [37] N. Chatani, H. Inoue, T. Morimoto, T. Muto, S. Murai, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4433–4436.
- [38] L. Zhang, J. Sun, S. A. Kozmin, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2271–2296.
- [39] A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3478–3528, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3450.
- [40] A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.
- [41] J. Drouin, M.-A. Boaventura, J.-M. Conia, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1726–1729.
- [42] S. J. Sturla, N. M. Kablaoui, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1976–1977.
- [43] T. Nishikawa, H. Shinokubo, K. Oshima, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2795–2797.
- [44] A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236–12237.
- [45] B. M. Trost, J. M. Tour, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5268–5270.
- [46] C. Böing, J. Hahne, G. Francio, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1073–1080.
- [47] C. Fehr, I. Farris, H. Sommer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1839–1841.
- [48] T. J. Harrison, G. R. Dake, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5023–5026.
- [49] S. M. Kim, S. I. Lee, Y. K. Chung, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5425–5427.
- [50] Y. Miyanoana, N. Chatani, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2155–2158.
- [51] B. M. Trost, G. J. Tanoury, M. Lautens, C. Chan, D. T. MacPherson, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4255–4267.

- [52] A. Hercouet, F. Berree, C. H. Lin, L. Toupet, B. Carboni, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1717–1720.
- [53] C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Synlett* **2004**, 655–658.
- [54] I. J. S. Fairlamb, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1066–1070, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048–1052.
- [55] A. Goeke, M. Sawamura, R. Kuwano, Y. Ito, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 686–687, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 662–663.
- [56] M. Hatano, M. Terada, K. Mikami, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 255–259, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 249–253.
- [57] B. M. Trost, F. Rise, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3161–3163.
- [58] C. H. Oh, C. Y. Rhim, M. Kim, D. I. Park, A. K. Gupta, *Synlett* **2005**, 2694–2696.
- [59] X. Tong, M. Beller, M. K. Tse, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4906–4907.
- [60] L. L. Welbes, T. W. Lyons, K. A. Cychosz, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5836–5837.
- [61] B. M. Trost, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9421–9438.
- [62] Y. Chauvin, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3825–3831, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741–3747.
- [63] R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3845–3850, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760–3765.
- [64] R. R. Schrock, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3832–3844, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748–3759.
- [65] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564–4601, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490–4527.
- [66] B. M. Trost, J.-P. Surivet, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15592–15602.
- [67] A. Kinoshita, M. Mori, *Synlett* **1994**, 1020–1022.
- [68] B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9228–9236.
- [69] R. Grigg, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4967–4972.
- [70] P. Cao, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6490–6491.
- [71] P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4270–4272, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4104–4106.
- [72] A. Lei, M. He, S. Wu, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 3607–3610, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3607–3610.
- [73] A. S. K. Hashmi, P. Haufe, A. R. Nass, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1237–1241.
- [74] A. Lei, J. P. Waldkirch, M. He, X. Zhang, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4708–4711, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4526–4529.
- [75] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8198–8199.
- [76] A. Lei, M. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11472–11473.
- [77] A. S. K. Hashmi, P. Haufe, A. R. Nass, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 421–424.
- [78] H. Link, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1053–1062.
- [79] A. Noordam, L. Maat, H. C. Beyerman, *Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.* **1981**, *100*, 441–446.

Literaturverzeichnis

- [80] D. A. Horne, B. Fugmann, K. Yakushijin, G. Büchi, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 62–64.
- [81] M. He, A. Lei, X. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1823–1826.
- [82] K. C. Nicolaou, A. Li, S. P. Ellery, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6411–6413, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6293–6295.
- [83] K. M. Brummond, J. M. McCabe, *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*, (Hrsg.: P. A. Evans), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 151–172.
- [84] K. M. Brummond, H. Chen, P. Sill, L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15186–15187.
- [85] K. M. Brummond, T. O. Painter, D. A. Probst, B. Mitasev, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 347–349.
- [86] C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Synlett* **2005**, 1721–1725.
- [87] C. J. Kressierer, T. J. J. Müller, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2155–2158.
- [88] C. J. Kressierer, *Dissertation* **2005**, Ruprecht–Karls Universität Heidelberg.
- [89] S.-I. Murahashi, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 225–233.
- [90] J. U. Rhee, R. A. Jones, M. J. Krische, *Synthesis* **2007**, *21*, 3427–3430.
- [91] P. Sabatier, J. B. Senderens, *C. r. d. l'Acad. des sciences* **1897**, *124*, 616–618.
- [92] J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753–754.
- [93] L. Vaska, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2784–2785.
- [94] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *Inorg. Phys. Theor.* **1966**, 1711–1732.
- [95] O. Korpium, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4784–4786.
- [96] L. Horner, *Pure Appl. Chem* **1964**, 225–244.
- [97] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1968**, 1445–1446.
- [98] L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 1034, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- [99] W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 10–11.
- [100] A. Abbott, *Nature* **2007**, *447*, 368–370.
- [101] G. C. Cotzias, L. Tang, J. Z. Ginos, A. R. Nicholson, P. S. Papavasiliou, *Nature* **1971**, *231*, 533–535.
- [102] C. O. Rutledge, M. M. Hoehn, *Nature* **1973**, *244*, 447–450.
- [103] W. S. Knowles, *Asym. Syn.* **2007**, 316–320.
- [104] T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1971**, 481.
- [105] W. S. Knowles, *Adv. Syn. Cat.* **2002**, *345*, 3–13.
- [106] M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262–6267.
- [107] A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.
- [108] A. Miyashita, H. Karino, J. Shimamura, C. Takeshi, K. Nagano, H. Nohira, H. Takaya, *Chem. Lett.* **1989**, *10*, 1849–1852.

- [109] M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518–8519.
- [110] A. Togni, *Chimia* **1996**, *50*, 86.
- [111] H.-U. Blaser, *Adv. Syn. Cat.* **2002**, *344*, 17–31.
- [112] G. Helmchen, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336–345.
- [113] S. J. Roseblade, A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402–1411.
- [114] A. J. Minnaard, B. L. Feringa, L. Lefort, J. G. de Vries, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1267–1277.
- [115] L. A. Saudan, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309–1319.
- [116] C. S. Shultz, S. W. Krska, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1320–1326.
- [117] R. Noyori, *Adv. Syn. Cat.* **2003**, *345*, 15–32.
- [118] H. U. Blaser, H. P. Buser, K. Coers, P. Hanreich, H. P. Jalett, E. Jelsch, B. Pugin, H. D. Schneider, *Chimia* **1999**, *53*, 275–280.
- [119] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, 16–55.
- [120] J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401–407.
- [121] C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746–1754.
- [122] M. Torrent, M. Sola, G. Frenking, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 439–493.
- [123] I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633–644.
- [124] P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 839–847.
- [125] S. Mori, T. Vreven, K. Morokuma, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 391–403.
- [126] I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 2560–2572.
- [127] C. Najera, J. M. Sansano, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4584–4671.
- [128] X. Cui, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272–3296.
- [129] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2134–2143.
- [130] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2143–2147.
- [131] R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4450–4455.
- [132] K. R. Januszkiewicz, H. Alper, *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1031–1033.
- [133] R. G. Snowdon, S. M. Linder, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1587–1597.
- [134] S. Hanessian, N. G. Cooke, B. deHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5276–5290.
- [135] C. J. Hamilton, A. Saravanamuthu, C. Poupat, A. H. Fairlamb, I. M. Eggleston, *Bioorg. Mol. Chem.* **2005**, *14*, 2266–2278.
- [136] T. T. Co, T.-J. Kim, *Chem. Comm.* **2006**, *33*, 3537–3539.
- [137] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2511–2513.

Literaturverzeichnis

- [138] L. Roos, M. Orchin, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5502–5504.
- [139] T. Naota, H. Takaya, S.-I. Murahashi, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660.
- [140] G. F. Emerson, R. Pettit, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4591–4592.
- [141] F. G. Cowherd, J. L. von Rosenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2157–2158.
- [142] H. Cherkaoui, M. Soufiaoui, R. Gree, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2379–2383.
- [143] H. Bricout, E. Monflier, J.-F. Carpentier, A. Montreux, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1739–1744.
- [144] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205–215.
- [145] A. Rosenthal, D. A. Baker, *Carbohydr. Res.* **1972**, *26*, 163–167.
- [146] X. Lu, J. Ji, D. Ma, W. Shen, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5774–5778.
- [147] H. C. Clarke, H. Kurosawa, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 150–151.
- [148] A. J. Deeming, S. Hasso, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 313–324.
- [149] Y. Lin, X. Lu, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *251*, 321–325.
- [150] W. Strohmeier, L. Weigelt, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *86*, C17.
- [151] M. Dedieu, J.-Y. Pascal, *J. Mol. Cat.* **1980**, *9*, 59–70.
- [152] R. Uma, C. Crevisy, R. Gree, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 27–51.
- [153] S. Krompiec, J. Suwinski, R. Grobelny, *J. Mol. Cat.* **1994**, *89*, 303–306.
- [154] D. V. McGrath, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3611–3613.
- [155] Y. Sasson, G. L. Rempel, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *47*, 4133–4136.
- [156] Y. Sasson, A. Zoran, J. Blum, *J. Mol. Cat.* **1979**, *6*, 289.
- [157] I. E. Marko, A. Gautier, M. Tsukazaki, A. Llobet, E. Plantalech-Mir, C. J. Urch, S. M. Brown, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2126–2128, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *39*, 1960–1962.
- [158] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3039–3042.
- [159] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027–2036.
- [160] J. K. Stille, Y. Becker, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2139–2145.
- [161] S. Krompiec, M. Pigulla, W. Szczepankiewicz, T. Bieg, N. Kuznik, K. Leszczynska-Sejda, M. Kubicki, T. Borowiak, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7095–7098.
- [162] H. Suzuki, Y. Koyama, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1415–1418.
- [163] P. Pertici, C. Malanga, A. Giuntoli, G. Vitulli, G. Martra, *Gazz. Chim. Ital.* **1996**, *126*, 587–658.
- [164] K. Hirai, H. Suzuki, H. Kashiwagi, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 23–26.
- [165] K. Hirai, H. Suzuki, Y. Moro-oka, T. Ikawa, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3413–3416.
- [166] D. Ma, Y. Yu, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1105–1109.
- [167] D. Ma, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 843–844.

- [168] A. E. Diaz-Alvarez, P. Crochet, M. Zablocka, C. Duhayon, V. Cadierno, J. Gimeno, J. P. Majoral, *Adv. Syn. Cat.* **2006**, *348*, 1671–1679.
- [169] K. Tani, *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1845–1854.
- [170] K. Tanaka, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8177–8186.
- [171] S.-I. Inoue, H. Takaya, K. Tani, S. Otsuka, T. Sato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4897–4905.
- [172] S. H. Bergens, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 958–967.
- [173] G.-J. Boons, A. Burton, S. Isles, *Chem. Comm.* **1996**, 141–142.
- [174] J. F. Hartwig, *Science* **2002**, *297*, 1653–1654.
- [175] J. Bodis, L. Lefferts, T. E. Müller, R. Pestman, J. A. Lercher, *Cat. Lett.* **2005**, *104*, 23–28.
- [176] V. I. Tararov, A. Börner, *Synlett* **2005**, 203–211.
- [177] P. N. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**.
- [178] L. Marko, J. Bakos, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 411–414.
- [179] H.-U. Blaser, H.-P. Buser, H.-P. Jalett, B. Pugin, F. Spindler, *Synlett* **1999**, 867–868.
- [180] R. Margalef-Catala, C. Claver, P. Salagre, E. Fernandez, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6583–6588.
- [181] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner, *Chem. Comm.* **2000**, 1867–1868.
- [182] T. Gross, A. M. Seayead, M. Ahmad, M. Beller, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2055–2058.
- [183] M. J. Burk, J. E. Feaster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266–6267.
- [184] M. J. Burk, J. P. Martinez, J. E. Feaster, N. Cosford, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399–4428.
- [185] V. I. Tararov, R. Kadyrov, T. H. Riermeier, A. Börner, *Adv. Syn. Cat.* **2002**, *344*, 200–208.
- [186] U. Berens, D. Leckel, S. C. Oepen, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8204–8208.
- [187] L. D. Field, B. A. Messerle, K. Q. Vuong, P. Turner, *Organometallics* **2005**, *24*, 4241–4250.
- [188] J. H. van Maarseveen, J. N. H. Reek, J. W. Back, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1873–1875, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1841–1843.
- [189] P. Eilbracht, L. Bärfacker, C. Buss, C. Hollmann, B. E. Kitsos-Rzychon, C. L. Kranemann, T. Rische, R. Roggenbuck, A. Schmidt, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3329–3365.
- [190] W. Reppe, (*IG Farben. DRP. a. I. 74,946*) **1943**.
- [191] W. Reppe, *Experientia* **1949**, *5*, 93.
- [192] W. Reppe, H. Vetter, *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *582*, 133.
- [193] K. Murata, A. Matsuda, T. Matsuda, *J. Mol. Cat.* **1984**, *23*, 121–132.
- [194] A. F. M. Iqbal, *Helv. Chim. Acta* **1971**, *45*, 1440.
- [195] E. M. Campi, W. R. Jackson, Y. Nilsson, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1093–1094.
- [196] P. Dübon, A. Farwick, G. Helmchen, *Synlett* **2009**, 1413–1416.

Literaturverzeichnis

- [197] B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771–806.
- [198] M. S. Kharash, P. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308–2316.
- [199] N. Krause, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 295–297, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283–285.
- [200] A. Alexakis, C. Benhaim, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579–2581.
- [201] S. R. Harutyunyan, T. de Hartog, K. Geurts, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824–2852.
- [202] J. Terao, N. Kambe, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1545–1554.
- [203] S. Oi, M. Moro, S. Ono, Y. Inoue, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91–97.
- [204] A. Mori, Y. Danda, T. Fuyii, K. Hirabayashi, K. Osakada, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774–10775.
- [205] T. Hayashi, N. Tokunaga, K. Yoshida, J. W. Han, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12102–12103.
- [206] S. Venkatraman, C.-J. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4459–4462.
- [207] T. Miura, M. Murakami, *Chem. Comm.* **2005**, *45*, 5676–5677.
- [208] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169–196.
- [209] M. Sakai, H. Hayashi, N. Miyauro, *Organometallics* **1997**, *16*, 4219–4231.
- [210] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579–5580.
- [211] Y. Yamamoto, K. Kazunori, N. Sugishita, K. Oshita, D. Piao, N. Myiaura, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 1224–1225.
- [212] T. Hayashi, M. Takahashi, Y. Takaya, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052–5058.
- [213] R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyauro, *J. Org. Chem.* **2002**, *68*, 6000–6004.
- [214] J.-F. Paquin, C. Defieber, C. R. J. Stephenson, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10850–10851.
- [215] T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508–11509.
- [216] R. Shintani, K. Okamoto, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4757–4759.
- [217] R. Shintani, W.-L. Duan, T. Nagano, A. Okada, T. Hayashi, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4687–4690, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4611–4614.
- [218] F. Läng, F. Breher, D. Stein, H. Grützmacher, *Organometallics* **2005**, *24*, 2997–3007.
- [219] M. A. Grundl, J. J. Kennedy-Smith, D. Trauner, *Organometallics* **2005**, *24*, 2831–2833.
- [220] G. Berthon-Gelloz, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8957–8960.
- [221] A. Kina, Y. Yasuhara, T. Nishimura, H. Iwamura, T. Hayashi, *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 707–711.
- [222] Z.-Q. Wang, C.-G. Feng, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3527–2539.
- [223] W.-L. Duan, H. Iwamura, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130–2138.
- [224] R. Mariz, X. Luan, M. Gatti, A. Linden, R. Dorta, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**.

- [225] G. W. Kabalka, B. C. Das, S. Das, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2323–2325.
- [226] A. Duursam, J.-G. Boiteau, L. Lerfort, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 8045–8052.
- [227] X.-Q.-Y. nad Y. Yaamoto, N. Miyaura, *Synlett* **2009**, 994–998.
- [228] K. J. Wadsworth, F. K. Wood, C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synlett* **2004**, 2022–2024.
- [229] C.-G. Feng, Z.-Q. Wang, C. Shao, M.-H. Xu, G.-Q. Lin, *Org. Lett.* **2008**, 10, 4101–4104.
- [230] S. Brock, D. R. J. Hose, J. D. Moseley, A. J. Parker, I. Patel, A. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 496–502.
- [231] R. Shintani, T. Yamagami, T. Kimura, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5317–5319.
- [232] A. Kina, K. Ueyama, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5889–5892.
- [233] T. Nishimura, Y. Yasuhara, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2006**, 8, 979–981.
- [234] N. Tokunaga, T. Hayashi, *Tetrahedron Asym.* **2006**, 17, 607–613.
- [235] J. le Notre, J. C. Allen, C. G. Frost, *Chem. Comm.* **2008**, 32, 3795–3797.
- [236] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240–6241.
- [237] L. Navarre, R. Martinez, J.-P. Genet, S. Darses, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6159–6169.
- [238] G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2285–2288.
- [239] S. Sörgel, N. Tokunaga, K. Sasaki, K. Okamoto, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2008**, 10, 589–592.
- [240] L. Navarre, S. Darses, J.-P. Genet, *Adv. Syn. Cat.* **2006**, 348, 317–322.
- [241] A. Alexakis, J. E. Bäckvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2796–2823.
- [242] N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2001**, 2, 171–196.
- [243] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518–5526.
- [244] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009–3066.
- [245] M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martin-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5358–5359.
- [246] K. Yoshida, T. Hayashi, *Boronic Acids*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, 171–201.
- [247] M. Lautens, C. Dockendorff, K. Fagnou, A. Malicki, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1311–1314.
- [248] K. Oguma, M. Miura, T. Satoh, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10464–10465.
- [249] T. Hayashi, K. Inoue, N. Taniguchi, M. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9918–9919.
- [250] M. Lautens, M. Yoshida, *Org. Lett.* **2002**, 4, 123–125.
- [251] Y. Misumi, T. Masuda, *Macromolecules* **1998**, 31, 7572–7573.
- [252] R. Chinchilla, C. Najera, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874–922.
- [253] J. O. Osby, B. Ganem, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6413–6416.

Literaturverzeichnis

- [254] I. Jardine, F. McQuillin, *Chem. Comm.* **1970**, 626.
- [255] K. Hanaya, T. Muramatsu, H. J. Kudo, *Chem. Soc. Perk. I* **1979**, 2409–2410.
- [256] M. Petrini, R. Ballini, G. Rosini, *Synthesis* **1987**, 713–715.
- [257] H. S. Wilkinson, G. J. Tanoury, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 167–170.
- [258] I. Pogorelic, M. Filipan-Litvic, S. Merka, G. Ljubic, I. Cepanec, M. Litvic, *J. Mol. Cat. A.* **2007**, 274, 202–207.
- [259] C. V. Luu, M. V. Chau, J.-J. Lee, S.-H. Jung, *Arch Pharm Res* **2006**, 29, 840–844.
- [260] B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927.
- [261] R. Shintani, N. Tokunaga, H. Doi, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6240–6241.
- [262] J. M. Bijvoet, A. F. Peerdeman, A. J. van Bommel, *Nature* **1951**, 4268, 271–272.
- [263] R. E. Rinehardt, J. S. Lasky, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2516–2518.
- [264] J. Powell, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1968**, A, 583–591.
- [265] J. F. Nixon, B. Wilkins, *J. Organomet. Chem.* **1972**, 44, C25–C28.
- [266] J. F. Nixon, B. Wilkins, D. A. Clement, *J. Chem Soc. Dalton Trans.* **1974**, 18, 1993–2001.
- [267] D. A. Clement, J. F. Nixon, J. S. Poland, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 76, 117–122.
- [268] J. F. Nixon, B. Wilkins, *J. Organomet. Chem.* **1974**, 80, 129–137.
- [269] M. Green, G. J. Parker, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 3, 333–339.
- [270] K. E. Koenig, W. S. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 7561–7564.
- [271] S. B. Duckett, D. M. Haddleton, S. A. Jackson, R. N. Perutz, M. Poliakoff, R. K. Upmacis, *Organometallics* **1988**, 7, 1526–1532.
- [272] A. K. Brisdon, J. H. Holloway, E. G. Hope, *Polyhedron* **1992**, 11, 7–11.
- [273] B. A. Reisner, A. M. Stacy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9682–9683.
- [274] B. K. Corkey, F. L. Taw, R. G. Bergman, M. Brookhart, *Polyhedron* **2004**, 23, 2943–2954.
- [275] M. Gomez, D. J. Robinson, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 15, 825–826.
- [276] M.-J. Fernandez, P. M. Bailey, P. O. Bentz, J. S. Ricci, T. F. Koetzle, P. M. Maitlis, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5458–5463.
- [277] J. Ruiz, B. E. Mann, C. M. Spender, B. F. Taylor, P. M. Maitlis, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1987**, 8, 1963–1966.
- [278] B. J. Aylett, M. A. Beckett, *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1994**, 24, 339–344.
- [279] A. Mondiere, G. Pousse, D. Bouyssi, G. Balme, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 25, 4225–4229.
- [280] W. D. MacRae, G. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1984**, 23, 1207–1220.
- [281] Y. J. Yang, J. I. Park, H.-J. Lee, S.-M. Seo, O.-K. Lee, D.-H. Choi, K.-H. Paik, M. K. Lee, *Arch. Pharm. Res.* **2006**, 29, 1114–1118.

- [282] E. Keinan, S. C. Sinha, *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 93–105.
- [283] T. Nakata, G. Schmid, B. Vranesic, M. Okigawa, T. Smith-Palmer, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933–2935.
- [284] D. A. Evans, R. P. Polniaszek, K. M. DeVries, D. E. Guinn, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7613–7630.
- [285] T. J. Donohoe, S. Butterworth, *Angew. Chem.* *117*, 4844–4846, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4766–4768.
- [286] I. Freifeld, E. Holtz, G. Dahmann, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *14*, 3251–3258.
- [287] E. Bellur, I. Freifeld, D. Böttcher, U. T. Bornscheuer, P. Langer, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7132–7139.
- [288] M. Lahmann, H. Gybäck, P. J. Garegg, S. Oscarson, R. Suhr, J. Thiem, *Carbohydrate Res.* **2002**, *337*, 2153–2159.
- [289] R. Johnsson, K. Mani, F. Cheng, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3444–3451.
- [290] R. Johnsson, D. Olsson, U. Ellervik, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5226–5232.
- [291] J. Cossy, B. Gille, V. Bellosta, A. Duprat, *New. J. Chem.* **2002**, *26*, 526–529.
- [292] J. Marco-Contelles, J. Ruiz-Caro, *Carbohydrate Res.* **2001**, *335*, 63–70.
- [293] W. A. Herrmann, G. Brauer, *Synthetic Methods of Organometallic and Inorganic Chemistry*, Thieme, Stuttgart, **1996**.
- [294] M. P. Wachter, D. S. Karanewsky, US 4761413.
- [295] A. S. Karpov, *Dissertation* **2005**, Ruprecht–Karls Universität Heidelberg.
- [296] B. Witulski, N. Buschmann, U. Bergstraesser, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8473–8480.
- [297] A. P. Kozikowski, J. G. Scripko, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 353–355.
- [298] W. Reppe, *Justus Liebigs Ann. der Chem.* **1955**, *596*, 1–224.
- [299] H. Sajiki, K. Hirota, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13981–13996.
- [300] A. Elangovan, S. Yang, J.-H. Lin, K.-M. Kao, T.-I. Ho, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1597–1602.
- [301] E. Negishi, M. Kotara, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957–8960.
- [302] N. Körber, *Diplomarbeit* **2005**, Ruprecht–Karls Universität Heidelberg.
- [303] *Organikum*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 64.