



Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Brigitte Richrath

aus Dormagen

Düsseldorf, September 2010

aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie,
Abteilung Stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. T. J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 10.11.2010

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

Düsseldorf, den 16.11.2010

A handwritten signature in blue ink that reads "Brigitte Rübenthal". The signature is written in a cursive style and is placed on a light-colored rectangular background.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von April 2007 bis September 2010 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt. Die Forschung wurde im Rahmen des Projektes "Br 604/19-1" von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

M. Braun, B. Riehrath

Synlett **2009**, No. 6, 968-972

„Diastereoselective Domino Heck-Suzuki Reaction: Synthesis of Substituted Methylenetetrahydrofurans“

Posterpräsentationen:

B. Riehrath, M. Braun

Posterbeitrag; 5th Heidelberg Forum of Molecular Catalysis (HFMC),

06. November **2009**

„First Diastereoselective Domino-Heck-Suzuki Reaction“

B. Riehrath, M. Braun

Posterbeitrag; 3rd CaRLa Winter School 2010 Heidelberg

06. - 12. März **2010**

„First Diastereoselective Domino-Heck-Suzuki-Reaction“

Meinem Doktorvater, Prof. Dr. Manfred Braun, danke ich sehr herzlich für die intensive Betreuung und stete Unterstützung, für das mir entgegengebrachte Vertrauen und für die gewährte Freiheit bei der Durchführung der Arbeiten zu diesem interessanten Thema. Seine stete Diskussionsbereitschaft und zahlreiche Anregungen waren mir eine wertvolle Hilfe bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Für meine Familie

Inhalt

1	Einleitung	1
1.1	<i>Domino-Reaktionen</i>	2
1.2	<i>Stereoselektive Synthese</i>	5
1.2.1	Isomerie	5
1.2.2	Chiralität	7
1.2.3	Methoden	8
1.3	<i>Palladium als Katalysator</i>	11
1.4	<i>Heck-Reaktion</i>	12
1.4.1	Mechanismus	13
1.4.1.1	Regioselektivität	15
1.4.1.2	Enantioselektivität	16
1.4.2	Domino-Heck-Reaktionen	18
1.5	<i>Suzuki-Reaktion</i>	21
1.5.1	Mechanismus	23
1.5.2	Domino-Suzuki-Reaktionen	24
1.6	<i>Zielsetzung</i>	25

2	Hauptteil	27
2.1	<i>Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,2-Induktion</i>	27
2.1.1	Vorstufen.....	27
2.1.2	Methodenentwicklung.....	28
2.1.3	Mechanismus und Konfigurationsaufklärung.....	32
2.1.4	Ergebnisse.....	35
2.2	<i>Diastereoselektiver Zugang zu hochsubstituierten Tetrahydrofuranen</i>	41
2.2.1	Hydroborierung.....	42
2.2.2	Epoxidierung.....	43
2.2.3	Friedel-Crafts-Alkylierung.....	44
2.2.4	Hydrierung.....	45
2.2.5	Reduktion.....	46
2.2.6	Addition an die Ketogruppe.....	47
2.2.7	Baeyer-Villiger-Oxidation.....	48
2.2.8	Fazit.....	49
2.3	<i>Weitere Anwendungen der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion</i>	50
2.3.1	Drei Stufen Reaktion.....	50
2.3.2	Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion.....	52
2.3.3	Fazit.....	58
2.3.4	Ausblick.....	58

2.4	<i>Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion</i>	59
2.4.1	Vorstufen	59
2.4.2	Ergebnisse	60
2.4.3	Mechanismus und Konfigurationsaufklärung.....	62
2.4.4	Fazit.....	65
3	Zusammenfassung	67
4	Summary	73
5	Experimenteller Teil	79
5.1	<i>Danksagungen</i>	79
5.2	<i>Lösungsmittel</i>	80
5.3	<i>Analytik</i>	81
5.4	<i>Allgemeine Arbeitstechniken</i>	83
5.5	<i>Versuche zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,2-Induktion</i>	84
5.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) der Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen am Beispiel von 56aa	84
5.5.1.1	3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56aa	84
5.5.1.2	4-Methylen-3-(4-(methylthio)benzyl)-2-phenyltetrahydrofuran 56ab	85
5.5.1.3	3-(4-Chlorbenzyl)-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56ac	86

Inhaltsverzeichnis

5.5.1.4	4-Methylen-2-phenyl-3-(4-(trifluormethoxy)benzyl)tetrahydrofuran 56ad	87
5.5.1.5	3-(4-Methoxybenzyl)-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56ae	88
5.5.1.6	(<i>E</i>)-4-Methylen-3-(non-2-enyl)-2-phenyltetrahydrofuran 56af	89
5.5.1.7	3-Isobutyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56ag	90
5.5.1.8	1-Methyl-4-((4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1H-pyrazol 56ah	91
5.5.1.9	3-Benzyl-2-methyl-4-methylentetrahydrofuran 56ba	92
5.5.1.10	2-Methyl-4-methylen-3-(4-(methylthio)benzyl)tetrahydrofuran 56bb	92
5.5.1.11	3-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-4-methylentetrahydrofuran 56bc	93
5.5.1.12	2-Methyl-4-methylen-3-(4-trifluormethoxy)benzyl)tetrahydrofuran 56bd	94
5.5.1.13	3-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-methylentetrahydrofuran 56be	95
5.5.1.14	3-Benzyl-2-isopropyl-4-methylentetrahydrofuran 56ca	96
5.5.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) der Allylether am Beispiel von 54a	97
5.5.2.1	(1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen 54a	98
5.5.2.2	3-(2-Bromallyloxy)but-1-en 54b	98
5.5.2.3	3-(2-Bromallyloxy)-4-methylpent-1-en 54c	99
5.6	<i>Versuche zu diastereomerenreinen hochsubstituierten Tetrahydrofuranen</i>	100
5.6.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) der Ozonolyse am Beispiel von 64	100
5.6.1.1	(<i>4S,5R</i>)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(<i>2H</i>)-on 64	100
5.6.2	Hydroborierung	101
5.6.2.1	((<i>3R,4R,5R</i>)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydro-furan-3-yl)methanol 65	101
5.6.3	Epoxidierung	103
5.6.3.1	(<i>3S,6R,7S</i>)-7-Benzyl-6-phenyl-1,5-dioxaspiro-[2.4]heptan 69	103

5.6.4	Friedel-Crafts-Alkylierung	104
5.6.4.1	(1 <i>S</i> ,3 <i>aS</i> ,8 <i>aR</i>)-1,3a-Dimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-indeno[1,2-c] furan 72	104
5.6.5	Hydrierung.....	105
5.6.5.1	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-Benzyl-4-methyl-2-phenyltetrahydrofuran 75	105
5.6.6	Reduktion	106
5.6.6.1	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-ol 76	106
5.6.7	Addition an die Ketogruppe	108
5.6.7.1	(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-Benzyl-3-methyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-ol 77	108
5.6.8	Baeyer-Villiger-Oxidation.....	109
5.6.8.1	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5-Benzyl-6-phenyl-1,3-dioxan-4-on 79	109
5.7 Weitere Anwendungen der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion ..		110
5.7.1	Vorstufen	110
5.7.1.1	3-(Allyloxy)-2-bromprop-1-en 84	110
5.7.1.2	2-Bromhepta-1,6-dien 87	111
5.7.1.3	4-(2-Bromallyloxy)but-1-en 95	112
5.7.1.4	<i>tert</i> -Butyl-allyl(2-bromallyl)carbammat 92	113
5.7.2	Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen	114
5.7.2.1	3-Benzyl-4-methylen tetrahydrofuran 85	114
5.7.2.2	((2-Methylencyclopentyl)methyl)benzen 88	115
5.7.2.3	<i>tert</i> -Butyl-3-benzyl-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat 93	115
5.7.2.4	3-Benzyl-4-methylen tetrahydro-2H-pyran 96	116
5.7.3	Ozonolyse zu 4-Benzylidihydrofuran-3(2H)-on.....	117

5.8	<i>Versuche zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion</i>	118
5.8.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) der Säuren am Beispiel von 104a	118
5.8.1.1	2-Allyl-4-brompent-4-ensäure 104a	119
5.8.1.2	2-Allyl-4-brom-2-phenylpent-4-ensäure 104c	119
5.8.1.3	2-Allyl-4-brom-2- <i>tert</i> -butylpent-4-ensäure 104d	120
5.8.2	Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) der Veresterung am Beispiel von 99a	121
5.8.2.1	Methyl-2-allyl-4-brompent-4-enoat 99a	121
5.8.2.2	Ethyl-2-allyl-4-brom-2-methylpent-4-enoat 99b	122
5.8.2.3	Methyl-2-allyl-4-brom-2-phenylpent-4-enoat 99c	123
5.8.2.4	Methyl-2-allyl-4-brom-2- <i>tert</i> -butylpent-4-enoat 99d	124
5.8.3	Synthese von 3-Allyl-5-bromo-2-methylhex-5-en-2-ol 105	124
5.8.4	Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen	126
5.8.4.1	Methyl-3-benzyl-4-methylencyclopentancarboxylat 100a	126
5.8.4.2	Ethyl-3-benzyl-1-methyl-4-methylencyclopentancarboxylat 100b	127
5.8.4.3	Methyl-3-benzyl-4-methylen-1-phenylcyclopentancarboxylat 100c	128
5.8.4.4	Methyl-3-benzyl-1- <i>tert</i> -butyl-4-methylencyclopentancarboxylat 100d	129
5.8.4.5	Methyl-3-benzyl-4-methylencyclopentancarboxylat 106	130
5.8.5	Ozonolyse zu Methyl-3-benzyl-1- <i>tert</i> -butyl-4-oxocyclopentancarboxylat 110	131
5.9	<i>Ausgewählte NMR-Spektren</i>	132
6	Abkürzungsverzeichnis	137
7	Literaturverzeichnis	139

1 Einleitung

Die Entwicklung in der synthetischen organischen Chemie ist in den letzten fünfzig Jahren unglaublich vorangeschritten. In früheren Tagen wurden lediglich strukturell einfache Moleküle dargestellt, heute ist es möglich hoch stereochemisch-komplexe Verbindungen zu synthetisieren. R. W. Armstrong und seinen Mitarbeitern gelang es in mehreren Domino-Reaktionen die Synthese des Naturstoffes Palytoxin zu verwirklichen.^[1; 2] Palytoxin ist ein Naturgift, welches in manchen Planktonarten vorkommt, bestehend aus 129 Kohlenstoffatomen, wovon 115 eine ununterbrochene Kette bilden. Das Molekül besitzt 64 Stereozentren, somit existieren über 10^{19} Stereoisomere, das bedeutet, dass die Synthese eine stereochemisch sehr anspruchsvolle Aufgabe darstellt. Die Grundlage zur Darstellung einer solch komplexen Substanz war die Entwicklung von stereoselektiven Synthesemethoden.^[3]

Heutzutage gewinnt der Aspekt der Durchführung und Nutzung der sogenannten „Grünen Chemie“ immer mehr an Bedeutung. Als „Grüne Chemie“ bezeichnet man die Art von Chemie, die versucht, Umweltverschmutzung einzudämmen, Energie zu sparen und so möglichst umweltverträglich zu produzieren. Gleichzeitig sollen Gefahren in der Produktion vermieden werden. Um diese Ziele zu erreichen, sind die Entwicklung und Nutzung neuartiger Techniken notwendig. Hierzu gehören unter anderem die Nutzung von Katalysatoren anstelle von stöchiometrischen Reagenzien und die Vermeidung unnötiger Zwischenstufen in chemischen Prozessen.^[4]

Auch dieses Ziel findet seine Anwendung durch das Konzept, einzelne Syntheseschritte in einer Domino-Reaktion zusammenzufassen, und somit Zeit, und auch Ressourcen zu sparen.

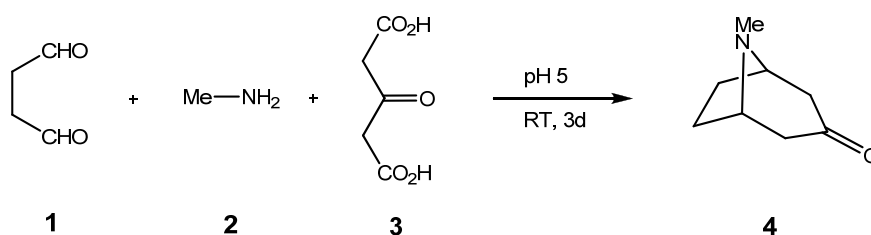
1.1 Domino-Reaktionen

Bis vor einiger Zeit war die „normale“ Prozedur für die Synthese organischer Moleküle der stufenweise Aufbau einzelner Bindungen auf dem Weg zum Zielmolekül, inklusive Aufarbeitung nach jedem Schritt. Im Gegensatz dazu wird in der „modernen“ Synthesepaltung versucht, mehrere Bindungen in einem Schritt zu knüpfen, wobei es sich meist um Kohlenstoff-Kohlenstoff, Kohlenstoff-Sauerstoff oder auch um Kohlenstoff-Stickstoff Bindungen handelt. Die ideale Reaktion läuft ohne Zugabe von weiteren Reaktanden oder Katalysatoren und ohne Veränderung der Reaktionsbedingungen ab. Diese Art der Reaktion nennt man „Domino-Reaktion“ oder „Domino-Prozess“.^[5] Demzufolge sind Domino-Reaktionen sehr gut geeignet für Zeit und Ressourcen sparende Synthesen. Hierzu liefern hintereinander aufgebaute Domino Steine eine sehr gute Veranschaulichung, bei diesen stößt nämlich immer ein umfallender Stein den nächsten an und diese Reaktion geht immer so weiter bis schließlich alle Steine durch den Impuls des ersten umgefallen sind.^[3]

In der Literatur findet man auch häufig die Terminologie „Tandem“ im Zusammenhang mit solchen Prozessen. Allerdings beschreibt das Wort „Tandem“ vielmehr das gleichzeitige Ablaufen von zwei Prozessen, z. B. bei Motoren oder Tandem-Fahrrädern. Der Aspekt der Zeitersparnis findet sich gar nicht in der Beschreibung „Tandem-Reaktion“ wieder, auch lässt sich damit nicht die Knüpfung von drei oder mehr Bindungen innerhalb eines Schrittes erklären.^[3] Die dritte zu diskutierende Terminologie ist die der „Kaskaden-Reaktion“. Innerhalb dieser Beschreibung findet sich der Zeitsparaspekt durchaus wieder, wenngleich unter dieser Bezeichnung eine Vielzahl von sehr unterschiedlichen Reaktionen zu finden ist. Hierzu gehören unter anderem photochemische-, biochemische- oder auch elektronische-Kaskaden. Wobei jedes dieser Beispiele einen ganz anderen Aspekt betrachtet; deshalb macht diese Tatsache die Datenbank Recherche ungleich komplizierter.^[3] Durch die beschriebenen Aspekte, der verschiedenen in der Literatur verwendeten Terminologien, wird die in dieser Arbeit entwickelte Methode als Domino-Reaktion bezeichnet.

Natürlich sind Domino-Reaktionen keine neue Entwicklung; die Natur benutzt diese Methode schon seit Millionen Jahren. Dort katalysieren unterschiedliche Enzyme die verschiedenen Syntheseschritte. Eines der berühmtesten Beispiele ist die Fettsäuresynthese; in dieser wird ausgehend von Essigsäurederivaten ein Multi-Enzym Komplex benutzt. Allerdings gibt es auch viele Beispiele bei dem der Domino-Prozess nur mit Hilfe eines Enzyms ausgelöst wird und die folgenden Schritte ausschließlich durch diese Aktivierung ablaufen.^[3]

Ein bekanntes Beispiel ist die Biosynthese von Tropinon **4**. Tropinon **4** ist ein synthetisches Alkaloid mit einer Tropan-Kernstruktur, die sich auch in natürlich vorkommenden Alkaloiden wie z. B. Atropin oder Cocain findet. Die erste Synthese von Tropinon **4**, die mehr als 20 Stufen umfasst, wurde 1901 von Willstätter^[6] entwickelt, einige Zeit bevor die Domino-Reaktion der Tropinon-Synthese entwickelt wurde. Der Domino-Prozess wurde 1917 von Robinson^[7; 8] beschrieben und später von Schöpf^[9] bewiesen. Die Synthese benutzt Succinaldehyd **1**, Methylamin **2**, und Acetondicarbonsäure **3**; in einer doppelten Mannich Reaktion mit einem Iminiumion als Intermediat, erhält man Tropinon **4** in sehr guten Ausbeuten.

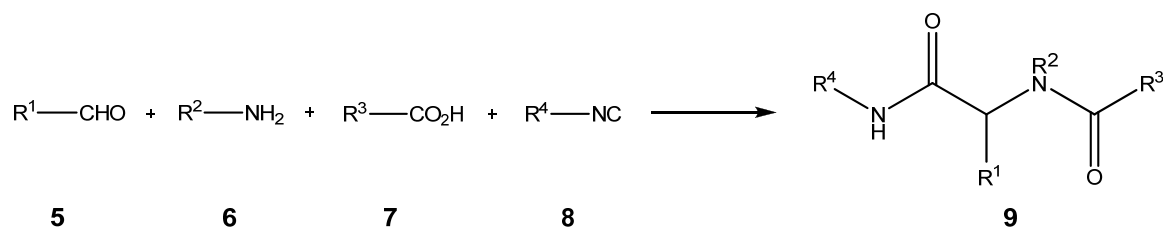


Schema 1.1: Domino Prozess für die Synthese von Tropinon **4**^[9]

Die Mannich-Reaktion ist eine Drei-Komponenten-Reaktion und einer der ersten organisch-chemisch entwickelten Domino-Prozesse. Anwendung findet dieser wie zuvor dargestellt in der Synthese von Tropinon **4**.

Einleitung

Eine der ersten enantioselektiven Domino-Reaktion unter Übergangsmetall-Katalyse innerhalb der Naturstoffsynthese, ist die Synthese zu Vitamin E. Diese wurde 2005 von Tietze und seinen Mitarbeitern entwickelt.^[10] Domino-Reaktionen spielen unter anderem in der modernen Pharmasynthese bei der Erstellung sogenannter „Bibliotheken“ eine große Rolle. Durch diese Bibliotheken ist es möglich eine Leitstruktur für die Wirksamkeit gegen eine bestimmte Krankheit schneller auszuwählen. Eine effiziente Methode um möglichst breit gefächerte Substanz-Bibliotheken zu entwickeln, sind die Multikomponenten-Reaktionen. Diese lassen sich als eine Untergruppe der Domino-Reaktionen einordnen. Eine der am häufigsten benutzten Transformationen dieser Art wurde von Ugi und seinen Mitarbeitern beschrieben.^[11]



Schema 1.2: Ugi vier-Komponenten Reaktion (U-4CR) ^[11]

In dieser Reaktion wird ein Aldehyd **5**, ein Amin **6**, eine Carbonsäure **7** und ein Isonitril **8** zur Reaktion gebracht und man erhält die Verbindung **9** mit einer Struktur die einem Peptid ähnelt. Der sehr große synthetische Nutzen der Ugi-Reaktion macht weiterhin die Tatsache deutlich, dass dieser Prozess auf bis zu acht Komponenten erweitert werden kann.^[12]

Die Voraussetzung für alle Domino-Reaktionen ist, dass die benutzten Substrate mehr als zwei Funktionalitäten vergleichbarer Reaktivität haben. Diese können sich in einem, in zwei Molekülen, oder auch im Fall der Multikomponenten Reaktion in drei oder mehr Molekülen befinden. Für das Design und die Durchführung einer Domino-Reaktion ist es von höchster Bedeutung, dass die Funktionalitäten in einer festen Reihenfolge reagieren und somit die Bildung eines bestimmten Moleküls erlauben.

Für die Vergleichbarkeit von neu entwickelten Domino-Prozessen hat Tietze^[3] eine Klassifizierung dieser Transformationen entwickelt. Als ein naheliegendes charakteristisches Kriterium unterscheidet er den Mechanismus der verschiedenen bindungsbildenden Schritte. In dieser Eingruppierung unterscheidet man zwischen kationischen, anionischen, radikalischen, pericyclischen, photochemischen, Übergangsmetall-katalysierten, oxidativen, reduktiven und enzymatischen Reaktionen. Wenn die einzelnen Schritte nicht aus derselben Kategorie stammen, spricht man von „gemischten Domino-Reaktionen“, wenn dieses allerdings nicht der Fall ist und beide derselben Kategorie entstammen, nennt man diese „Homo-Domino-Reaktionen“. Meine Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit den Übergangsmetall / Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen, die somit unter die Kategorie der „Homo-Domino-Reaktionen“ fallen.

1.2 Stereoselektive Synthese

Ziel der stereoselektiven Synthese ist die gerichtete Herstellung einer Verbindung mit einer festgelegten räumlichen Struktur. Hierbei werden kontrolliert neue Bindungen geknüpft, sodass selektiv ein bestimmtes Stereoisomer entsteht.

1.2.1 Isomerie

Zum besseren Verständnis der stereoselektiven Synthese und zur Veranschaulichung der damit hergestellten Stereoisomere ist in der folgenden Abbildung 1.1 das Phänomen der Isomerie gezeigt.

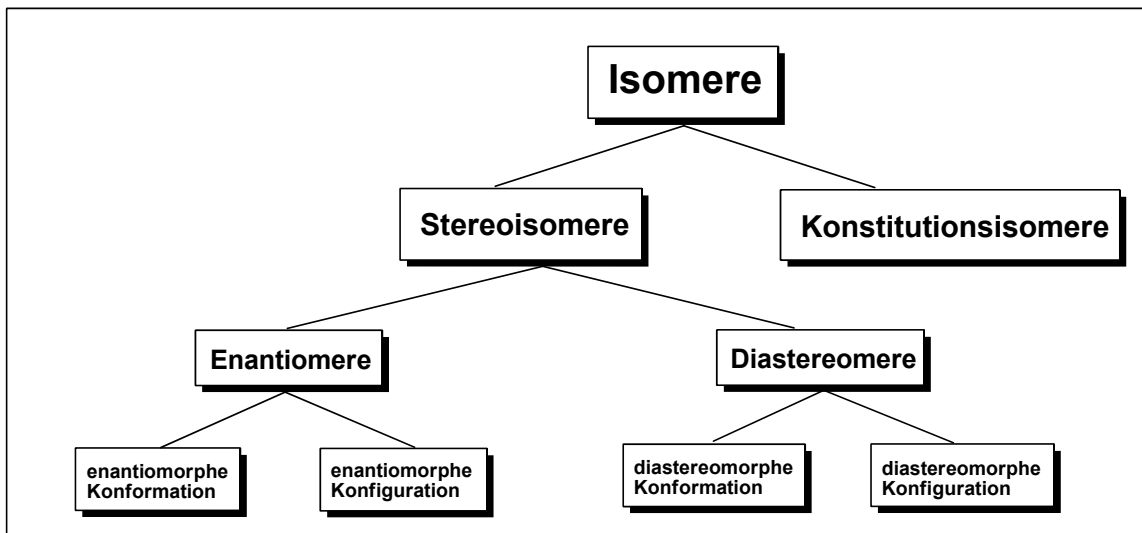


Abbildung 1.1: Einteilung verschiedener Arten von Isomerie^[13]

Isomere sind chemische Verbindungen, die die gleiche Summenformel besitzen, sich aber in der räumlichen Anordnung oder in der Verknüpfung der einzelnen Atome (Sequenz) unterscheiden. Sie lassen sich in Stereoisomere und Konstitutionsisomere unterteilen.

Konstitutionsisomere besitzen die gleiche Summenformel, lassen sich aber durch die Verknüpfung der einzelnen Atome unterscheiden, beispielsweise Ethanol (C_2H_5-OH) und Dimethylether ($H_3C-O-CH_3$).

Stereoisomere haben die gleiche Verknüpfung unterscheiden sich aber durch die räumliche Anordnung der Atome. Diese lassen sich noch weiter in Enantiomere und Diastereomere unterteilen.

Enantiomere verhalten sich zueinander wie Bild und Spiegelbild und weisen keine Symmetrieebene, kein Inversionszentrum und keine Drehspiegelachse im Molekül auf. Sie haben, ausgenommen ihr Verhalten gegenüber polarisiertem Licht, gleiche physikalische Eigenschaften, wie z. B. Schmelz- und Siedepunkt, und lassen sich in einer achiralen Umgebung nicht unterscheiden.

Diastereomere sind alle Stereoisomere die keine Enantiomere sind. Sie besitzen im Gegensatz zu den Enantiomeren, unterschiedliche physikalische Eigenschaften und lassen sich in einer achiralen Umgebung unterscheiden.

Eine enantiomorphe Konformation (diastereomorphe Konformation) liegt vor, wenn sich die beiden Enantiomeren (Diastereomeren) durch Drehung um eine Einfachbindung ineinander überführen lassen.^[13]

Eine enantiomorphe Konfiguration (diastereomorphe Konfiguration) liegt vor, wenn sich die beiden Enantiomeren (Diastereomeren) nicht durch Drehung um eine Einfachbindung ineinander überführen lassen.^[13]

1.2.2 Chiralität

Ein Objekt oder Molekül wird dann als chiral bezeichnet wenn es sich nicht durch Parallelverschiebung und/oder Drehung mit seinem Spiegelbild zur Deckung bringen lässt. Die Prüfung eines Moleküls auf das Vorhandensein einer Drehspiegelachse ist unter Umständen aufwändig, deshalb kann man das Molekül auch auf Symmetrieebenen oder auf Symmetriepunkte hin überprüfen. Liegen diese nämlich vor so ist das Molekül achiral.

Man unterscheidet folgende Arten von Chiralität:

Zentrale Chiralität beschreibt das Vorhandensein mindestens eines stereogenen Zentrums, für den Fall eines Kohlenstoffatoms bedeutet dieses, dass es vier verschiedene Substituenten tragen muss.

Axiale Chiralität beschreibt das Vorhandensein einer Chiralitätsachse, dieses kommt häufig bei benachbarten Doppelbindungen mit geeigneten Substituenten oder bei Biphenylen wie (S)- oder (R)-BINAP (2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) vor. BINAP ist in den *ortho*-Positionen so substituiert, dass die freie Drehbarkeit der Aromaten um die C-C-Einfachbindung stark gehindert ist, hieraus ergeben sich zwei spiegelbildliche Isomere (S)- und (R)-BINAP.

Einleitung

Planare Chiralität beinhaltet eine Chiralitätsebene, wie zum Beispiel bei (*E*)-Cycloocten oder bei substituierten Cyclophanen.

Helicale Chiralität beschreibt den unterschiedlichen Drehsinn helicaler Verbindungen, diese tritt z. B. bei Helicenen auf.

Topologische Chiralität wird durch molekulare Knoten oder durch zwei ringförmige Moleküle, die ineinander verknüpft sind, hervorgerufen. Dieses Phänomen findet man bei Rotaxanen und Catenanen^[14], diese bestehen aus zwei oder mehreren mechanistisch verknüpften (wie die Glieder einer Kette), meist makrocyclischen, Ringen. Diese Ringe können nicht ohne Bruch mindestens einer kovalenten Ringbindung eines makrocyclischen Ringes voneinander getrennt werden.

1.2.3 Methoden

Es gibt grundsätzlich drei verschiedene Methoden der Herstellung enantiomerenreiner Substanzen, die jeweils ihre eigenen Vor- und Nachteile aufweisen.

- Racematspaltung
- ex-chiral-pool-Synthese
- asymmetrische Synthese

Racematspaltung

Ein Racemat beschreibt ein äquimolares Gemisch von zwei Enantiomeren. Als Racematspaltung bezeichnet man die Trennung eines solchen Gemisches in seine Enantiomere. Hierzu gibt es viele verschiedene Methoden, einige werden im Folgenden kurz erläutert.

Es ist möglich ein Konglomerat von Kristallen zu sortieren; dies gelang als erstes 1847 Louis Pasteur mit dem Natriumammoniumsalz der Traubensäure.^[15] Ein Racemat lässt sich auch durch eine Chromatographie mit Hilfe eines optisch reinen chiralen Hilfsreagenz, welches auf die feste Phase, meistens Kieselgel, aufgebracht ist, in die einzelnen Enantiomeren trennen.^[16] Weiterhin ist es möglich durch Zugabe eines enantiomerenreinen Hilfsstoffes diastereomere Salze, kovalente Verbindungen oder Einschluss-Verbindungen, zu bilden, die dann durch ihre unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden können.^[17]

Eine weitere Methode ist die kinetische Racematspaltung. Dieses Verfahren beruht auf den unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten, mit denen eines der Enantiomere unter bestimmten Reaktionsbedingungen reagiert. Dieses Trennprinzip macht man sich unter anderem bei der enzymatischen Racematspaltung mit Hydrolasen zu Nutze. Eine weitere Art der kinetischen Racematspaltung bedient sich der Katalyse, bei der anstelle eines Reagenz ein enantiomerenreiner Katalysator verwendet wird, der ein Enantiomer des Edukts schneller umsetzt als das andere. Erstmals wurde dieses Verfahren wiederum durch Louis Pasteur im Jahre 1858 demonstriert, der einen Schimmelpilz mit Hilfe von racemischer Weinsäure wachsen ließ, wobei ein Enantiomer der Weinsäure verstoffwechselt wurde und das andere in der Lösung zurück blieb.^[18]

Die kinetisch-dynamische Racematspaltung bedient sich des im Folgenden beschriebenen Verfahrens. Die beiden im Gleichgewicht stehenden Enantiomere werden durch gezielte Reaktion des einen Enantiomers mit Hilfe eines chiralen enantiomerenreinen Hilfsstoffes aus dem Gleichgewicht entzogen. So lässt sich theoretisch 100% des Zielmoleküls in einer gemischten Konfiguration herstellen.

ex-chiral-pool-Synthese

Die ex-chiral-pool-Synthese beschreibt ein Verfahren zum Aufbau enantiomerenreiner Produkte, ausgehend von natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Edukten. Als „chiral-pool“ wird die gesamte Zahl der natürlich vorkommenden enantiomerenreinen Verbindungen bezeichnet. Im „new-chiral-pool“ werden auch die leicht zugänglichen künstlich hergestellten Verbindungen mit einbezogen.

Die Nachteile der beiden besprochenen Methoden zum Erhalt von enantiomerenreiner Verbindungen sind für den ersten Fall der Racematspaltung, dass dort teilweise 50% Ausschuss in Form des anderen Enantiomers entsteht. Als Ausnahme hierfür ist die kinetische-dynamische Racematspaltung zu nennen. Allerdings müssen auch bei dieser Methode häufig weitere chirale Reagenzien zur Gewinnung des einen Enantiomers eingesetzt werden. Bei der ex-(new)-chiral-pool Synthese liegt das Problem in den natürlich vorkommenden Verbindungen, hierbei lässt sich meistens nur ein Enantiomer der Zielverbindung günstig herstellen.

asymmetrische Synthese

Um den beschriebenen Problemen der beiden ersten Methoden entgegen zu wirken wurde die asymmetrische Synthese entwickelt. In dieser können achirale Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, die dann mit einem chiralen nichtracemischen Hilfsstoff, welcher in vielen Fällen wieder zurückgewonnen werden kann, in einer Reaktion zum gewünschten zumindest enantiomeren angereicherten Produkt umgesetzt werden. Bei einer asymmetrischen Katalyse wird der chirale Hilfsstoff nur in geringen Mengen eingesetzt und in günstigen Fällen kann dieser nach der Reaktion wieder verwendet werden. Die aufwändige Trennung des Racemats entfällt somit, auch ist der Zugang zu beiden Enantiomerenpaaren möglich, welches die Möglichkeit bietet neue Substanzen für den „new-chiral-pool“ zu gewinnen.

Der Nachteil dieser Methode ist das teilweise sehr zeitaufwändige meist empirische Finden und Optimieren der Reaktionsbedingungen für jede neue Reaktion.

Die Bedeutung der stereoselektiven Synthese liegt vor allem in der Gewinnung von Arznei- und Pflanzenschutzmitteln. Hier gewinnen enantiomerenreine Substanzen als Wirkstoffe immer größere Bedeutung. Häufig haben die beiden Enantiomere eines Arzneistoffes unterschiedliche pharmakologische Wirkungen. Ein Enantiomer eines Wirkstoffes kann beispielsweise unwirksam oder auch schädigend sein.^[19]

1.3 Palladium als Katalysator

In der modernen organischen Synthese haben Metalle ein sehr weit verbreitetes Anwendungsgebiet. In stöchiometrischen Mengen finden z. B. die Metalle Lithium, Magnesium, Aluminium, Kupfer oder Zink ihren Einsatz, in katalytischen Systemen dagegen vorzugsweise Titan, Zirkonium, Eisen, Osmium, Rhodium, Platin, Iridium, Molybdän, Wolfram und nicht zuletzt Palladium.

Palladium, welches in dieser Arbeit zum Einsatz kommt, spielt in der organischen Chemie eine wichtige Rolle. Als Übergangsmetall kann es seine Oxidationsstufen relativ einfach wechseln und wird dabei durch Liganden stabilisiert. Palladium ist ein hervorragender Katalysator vieler organischer Reaktionen. Es findet unter anderem seinen Einsatz in Kohlenstoff-Kohlenstoff Knüpfungsreaktionen wie z. B. der Heck-, Suzuki-, Negishi, Sonogashira-, Kumada- oder der Stille-Reaktion. Eine der bekanntesten und bedeutendsten Redoxreaktionen in der Palladium zum

Einleitung

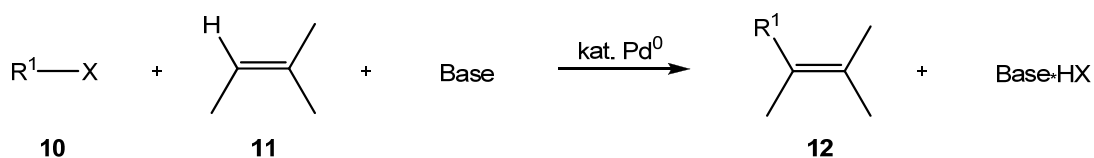
Einsatz kommt ist der Wacker-Prozess. Weiterhin wird es auch in Hydrierungen und Dehydrierungen, sowie zum Cracken von Kohlenwasserstoffen benutzt.

Für das Design einer asymmetrischen (Katalyse-)Reaktion sowie dem Auffinden der optimalen Reaktionsbedingungen für gute Ausbeuten und Selektivitäten müssen der Katalysator und die Liganden optimal aufeinander abgestimmt werden.

In den folgenden zwei Kapiteln werden kurz die wichtigsten Aspekte der hier in einer Domino-Reaktion miteinander verknüpften Reaktion, nämlich von Heck- und Suzuki-Reaktion beschrieben.

1.4 Heck-Reaktion

Unter einer Heck-Reaktion versteht man eine Palladium-katalysierte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsreaktion eines Aryl- oder Alkenyliodids, Halogenids oder Triflats **10** in Anwesenheit einer Base mit Alkenen **11** unter Erhalt der Doppelbindung zum Alken **12**.



R¹ = Aryl, Vinyl
X = I, Br, OTf

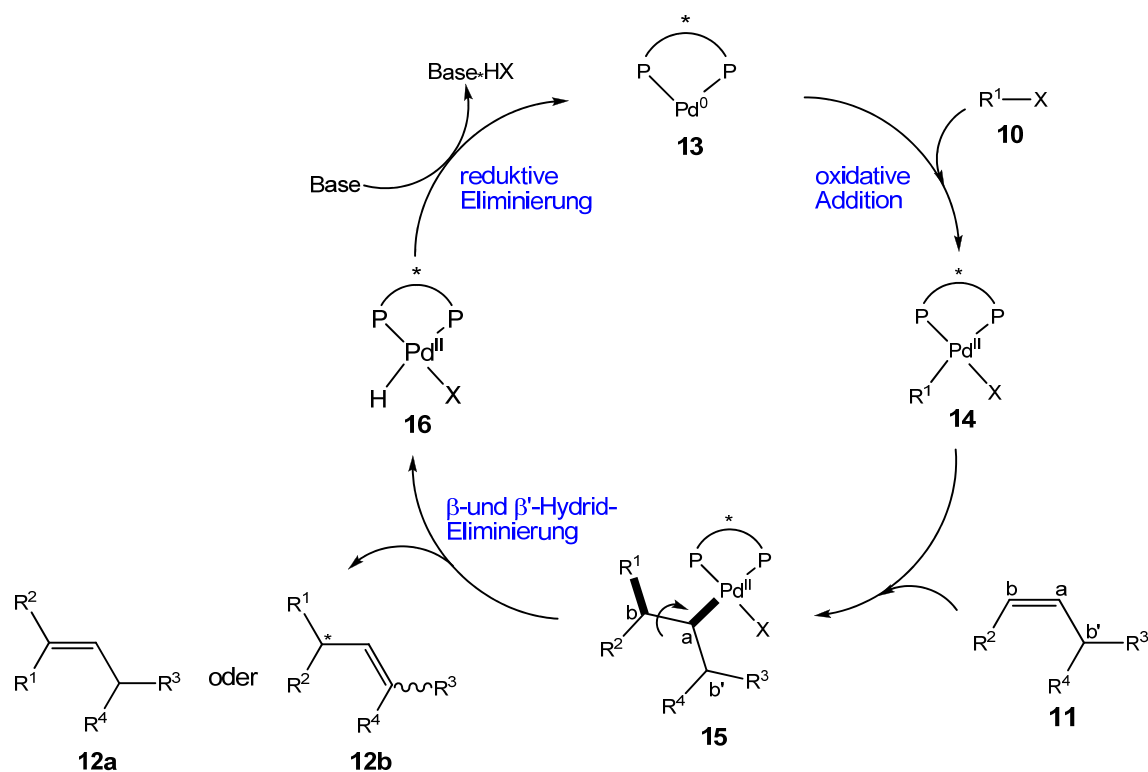
Schema 1.3: Die Heck-Reaktion

Diese Methode wurde erstmals in den 1970er Jahren von den Arbeitsgruppen Mizoroki^[20] und Heck^[21] entwickelt. Die Heck-Reaktion gehört zu den bestuntersuchten metallorganischen Reaktionen und findet eine sehr breite Anwendung in der organischen Synthese. Die breite Anwendung der Reaktion beruht auf der großen Variabilität der Substituenten sowohl am Alken **11** als auch am Halogenid **10**. Es können nicht nur aktivierte Alkene sondern auch einfache Olefine eingesetzt werden. Weiterhin besteht eine hohe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, der Einsatz von z. B. Ketonen, Estern, Amiden, Ethern oder heterocyclischen Ringen ist durchaus möglich. Obwohl schon Anfang der 1970er Jahre effiziente chirale Phosphanliganden bekannt waren, wurden diese erst in den späten 1980er Jahren innerhalb der Heck-Reaktion zur asymmetrischen Synthese benutzt. Die ersten erfolgreichen Beispiele wurden im Jahre 1989 unabhängig voneinander von den Arbeitsgruppen Shibasaki^[22] und Overmann^[23] publiziert.

Im folgenden Abschnitt 1.4.1 wird der Mechanismus der asymmetrischen Heck-Reaktion vorgestellt.

1.4.1 Mechanismus

Es sind zum jetzigen Zeitpunkt in der Literatur ^[24; 25] mehrere Theorien zum Mechanismus der Heck-Reaktion bekannt. Der folgende Mechanismus berücksichtigt speziell die Aspekte der Regio- und Enantioselektivität, welche für eine erfolgreiche asymmetrische Heck-Reaktion von großer Wichtigkeit sind. ^[25]



Schema 1.4: Katalysezyklus der Heck-Reaktion mit disubstituierten Alkenen unter Einfluss der β - und β' -Hydrid-Eliminierung^[25]

Der Mechanismus einer Heck-Reaktion mit zweizähligen Phosphanliganden folgt allgemein dem in Schema 1.4 gezeigten Zyklus in vier Schritten. Im ersten Schritt, der **oxidativen Addition**, wird das Halogenid oder Triflat **10** an die Pd^0 -Spezies **13** addiert und man erhält die Pd^{II} -Verbindung **14**. An diese wird im nächsten Schritt das Alken **11** koordiniert und durch *syn*-Insertion in die $Pd-R^1$ Bindung des Intermediats **14** erhält man die Verbindung **15**. Im darauf folgenden Schritt findet eine **β - oder β' -Hydrid Eliminierung** statt, die zu den Produkt **12a** bzw. **12b** führt. Im letzten Schritt wird der Katalysator **13** mit Hilfe der Base durch **reduktive Eliminierung** von HX aus dem Hydridkomplex **16** wieder regeneriert und der Katalysezyklus kann erneut gestartet werden.

1.4.1.1 Regioselektivität

Es gibt drei entscheidende Faktoren die Einfluss auf die Regioselektivität des entstehenden Produktes **12** haben.^[25]

Zunächst wird die Regioselektivität im ersten Schritt des dargestellten Katalysezyklus durch die Insertion in die Pd-R¹ Bindung beeinflusst. Diese ist abhängig von der sterischen und elektronischen Umgebung, also von R², R³ und R⁴ für unsymmetrische Alkene. Dieses Problem lässt sich durch die Wahl geeigneter chiraler Liganden und entsprechender Reaktionsbedingungen eindämmen.

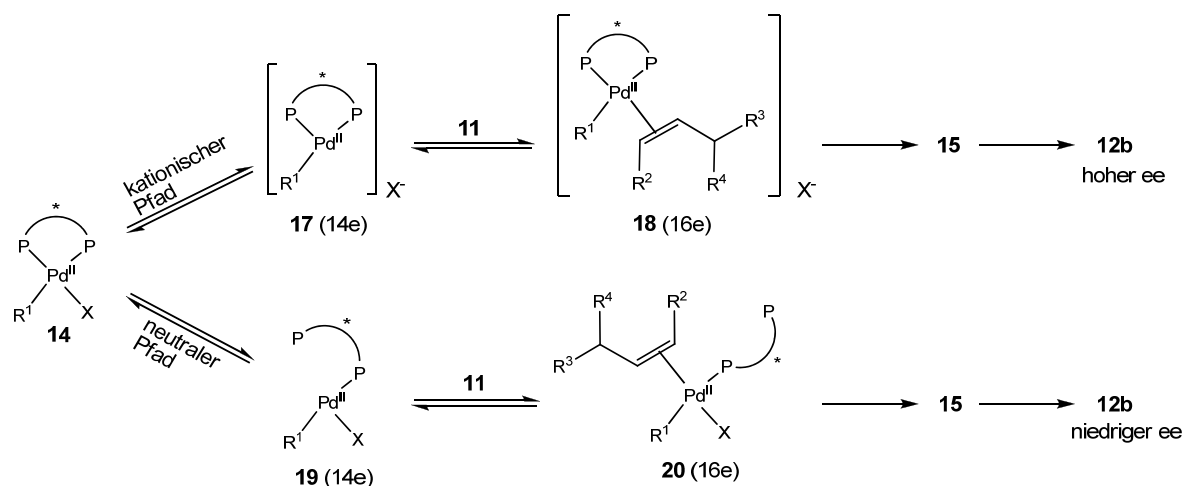
Als weiterer Einfluss auf die Regioselektivität ist die Konkurrenz zwischen β - und β' -Hydrid Eliminierung zu nennen. Dieses Problem wird in vielen veröffentlichten Heck-Reaktionen durch Einsatz eines einfachen Acrylatesters (CH₂=CHCO₂R) als Substrat mit monosubstituierten Alkenen zum Erhalt von (*E*)-R¹-CH=CHCO₂R umgangen. Weiterhin wird hierdurch auch die generelle Möglichkeit der β' -Hydrid Eliminierung verhindert, so dass kein Aufbau eines tertiären chiralen Zentrums möglich ist.

Ein weiteres Problem ist die Reversibilität der β - und β' -Hydrid Eliminierung, welche eine mögliche Re-Insertion des Alkens **12b** in die Pd-H Bindung von **16** zur Folge hätte. Somit würde sich ein Regioisomer von **15** bilden. Zur Vermeidung dieser Re-Insertion ist es möglich Thallium-^[26] oder Silber-Salze^[27; 28] zur Reaktionsmischung zuzugeben, wobei Silber-Salze aufgrund ihrer geringeren Toxizität bevorzugt werden.

Für die asymmetrische Reaktion ist es essentiell, dass bevorzugt das Produkt **12b** im Gegensatz zu **12a** gebildet wird, also eine β' -Hydrid Eliminierung stattfindet. Hierfür ist es nötig den Schritt der Eliminierung genauer zu betrachten. Die Insertionen welche zuvor stattfinden, die Insertion in das Intermediat **14** und anschließend in das Intermediat **15** sind *syn*-Prozesse. Hierzu ist es nötig um die $C^\alpha-C^\beta$ σ -Bindung zu drehen, damit eine β -Hydrid Eliminierung stattfinden kann. Somit kann man annehmen, dass die β' -Hydrid Eliminierung die kinetisch bevorzugte Variante darstellt. Ein einfaches Beispiel hierzu ist der Einsatz von endocyclischen Alkenen, z. B. Cyclohexen, wobei die β' -Hydrid Eliminierung die einzige Möglichkeit ist. Eine andere Möglichkeiten Einfluss auf die Selektivität dieses Schrittes zunehmen, besteht darin die Reste R so zu wählen, dass sie ausschlaggebend für die relative thermodynamische Stabilität des Produktes sind. Die beste Taktik ist für R^3 oder R^4 entweder OH oder OR zu wählen, so dass ein Enol geformt wird welches danach zu einem Aldehyd oder Keton tautomerisiert.^[29]

1.4.1.2 Enantioselektivität

Der für die Enantioselektivität entscheidende Schritt ist der zweite Schritt des Katalysezyklus; die Insertion des Alkens **11** in die Pd- R^1 Bindung (Schema 1.4). Die Insertion innerhalb der asymmetrischen Heck-Reaktion kann über zwei verschiedene Wege ablaufen, entweder über den kationischen oder den neutralen Pfad (Schema 1.5).^[30] Der beschriebene „kationische“ Pfad beginnt mit einer Dissoziation von X aus **14** um den dreifachkoordinierten 14-Elektronen-Komplex **17** mit X^- als Gegenion zu bilden. Die anschließende Komplexbildung mit dem Alken **11** an der freien Seite ergibt die 16-Elektronen-Spezies **18**. Nach Insertion des Alkens **11** in die Pd- R^1 Bindung, gefolgt von einer Umlagerung, gelang man zur Verbindung **15**. Palladium ist durch die zweizähligen Liganden vollständig chelatisiert, wodurch die asymmetrische Induktion maximiert wird.



Schema 1.5: Kationischer und anionischer Pfad für den asymmetrischen Heck-Mechanismus^[30]

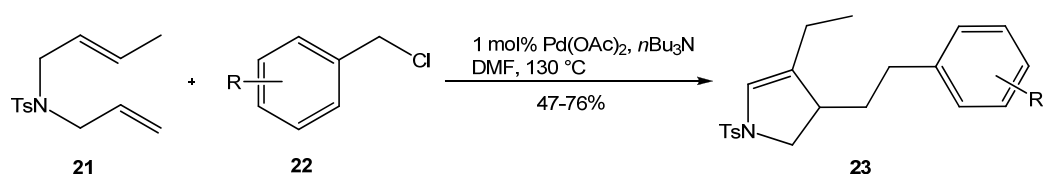
Der alternative „neutrale“ Pfad beginnt mit der Dissoziation eines „Armes“ des zweizähligen Liganden zur neutralen 14-Elektronen-Spezies **19**. Die im Anschluss erfolgende Assoziation und Komplexierung an der freien Seite des Alkens **11** ergibt den neutralen 16-Elektronen-Komplex **20**. Dieser geht durch Insertion des Alkens **11** in die Pd-R¹ Bindung gefolgt von einer Umlagerung in Verbindung **15** über, eine Sequenz, die eine niedrigere Enantioselektivität zur Folge hat.

Die Beschaffenheit von X innerhalb von R¹-X **10** und die daraus resultierende Bindungsstärke zwischen Pd-X ist ein wichtiges Kriterium für die Enantioselektivität der Reaktion. Aryl- und Alkenyltriflate folgen generell dem kationischen Pfad, weil die Pd-OTf Bindung schwach ist.^[31] Bei der Verwendung von Aryl- oder Alkenylhalogeniden verläuft die Reaktion über den neutralen Pfad. Man kann Einfluss auf den Verlauf der Reaktion mit verschiedenen Methoden nehmen. Durch Zugabe von Silber(I)-Salzen bei der Verwendung von Aryl bzw. Alkenylhalogeniden erfolgt eine Komplexierung des Halogenids von **14** durch den halophilen Charakter des Silbers und Ersatz dieses durch die anionische Komponente des Silbersalzes.^[32] Weiterhin kann man durch Zugabe eines

Überschusses an Halogenid in einer Reaktion mit Triflaten diese in einer daraus resultierenden nucleophilen Reaktion ersetzen.^[33] Auch die Natur des Alkens spielt eine wichtige Rolle im Verlauf der Reaktion, mit Elektronen-reichen Olefinen wird der kationische Pfad durchlaufen und damit ist diese Variante der passende Weg für eine effiziente asymmetrische Heck-Reaktion. Im Gegensatz dazu durchlaufen die elektronenarmen Olefine den neutralen Pfad.^[34]

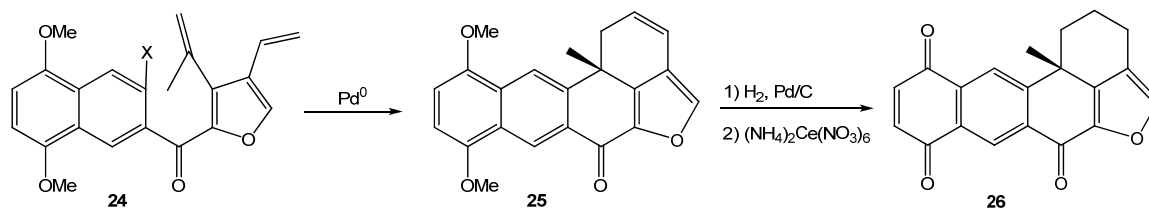
1.4.2 Domino-Heck-Reaktionen

Dem generellen Trend in der organischen Chemie folgend, lässt sich auch die (asymmetrische) Heck-Reaktion in viele Domino-Reaktionen integrieren.^[35; 36] Ein Beispiel für eine doppelte Heck-Reaktion, zur Synthese von substituierten Pyrrolinen **23** aus Bisallylaminen **21** und Benzylchloriden **22**, wurde von Pan und seinen Mitarbeiter entwickelt.^[37]



Schema 1.6: Synthese von Pyrrolinen ^[37]

Die Shibasaki Gruppe^[38] entwickelte eine enantioselektive Totalsynthese von (+)-Xestoquinon **26** unter Verwendung einer asymmetrischen doppelten Heck-Reaktion mit (S)-BINAP als chiralen Liganden. Die Reaktion hierzu ist im folgenden Schema 1.7 dargestellt.



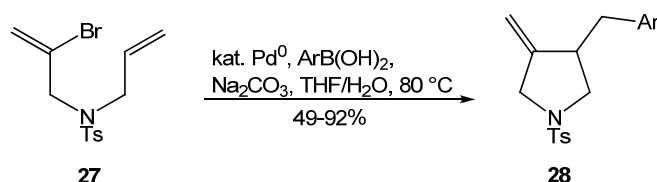
24a: X = Br: 5 mol% Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 15 mol% (S)-BINAP,
 2.2 eq CaCO₃, 1.0 eq Ag Zeolithe, NMP, 80 °C, 4 d
24b: X = OTf: 2.5 mol% Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 10 mol% (S)-BINAP,
 PMP, Toluol, 110 °C, 10 h

39%, 63%ee (von **24a** ausgehend)
 82%, 68%ee (von **24b** ausgehend)

Schema 1.7: Synthese von Xestoquinon [38; 39]

Die Reaktion läuft mit Pd₂(dba)₃·CHCl₃ und (S)-BINAP mit einer Ausbeute von 39% und 63% ee ausgehend von **24a** ab, die anschließende Hydrierung von **25** liefert (+)-Xestoquinon **26**. Keay und Mitarbeiter^[39] verbesserten die Ausbeute und den Enantiomerenüberschuss auf 82% und 68% ee, ausgehend von **24b**, also unter Verwendung des Triflats als Substrat.

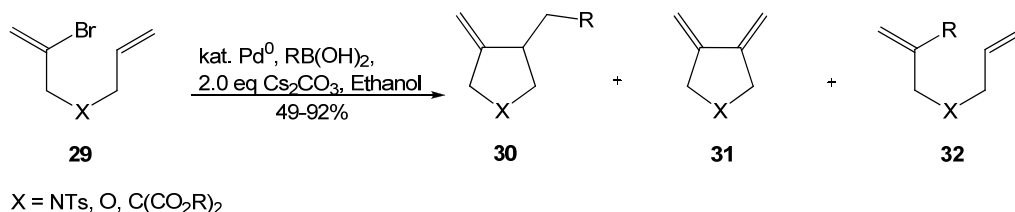
Es ist auch möglich die Heck-Reaktion in einer Domino-Reaktion mit einer weiteren Kreuzkupplungsreaktion zu verknüpfen. Als exemplarisches Beispiel und auch für diese Arbeit von Bedeutung ist die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion. Die Arbeitsgruppe Ahn^[40] entwickelte die Synthese von 4-Alkyliden-3-aryl-methylpyrrolidinen **28**. Hierbei werden Vinylbromide **27** in Anwesenheit von Arylboronsäuren unter den üblichen Bedingungen einer Suzuki-Reaktion zum Produkt **28** umgesetzt. Es wird vermutet, dass das geformte Alkylpalladium-Intermediat durch Koordination mit einem N-Sulfonyl-Sauerstoff die Pd-β-Hydrid-Eliminierung unterdrückt und somit das Ablaufen der Suzuki-Reaktion begünstigt.



Schema 1.8: Synthese von Pyrrolidinen [40]

Einleitung

Im Anschluss an diese Entdeckung wurde die in Schema 1.8 beschriebene Methode durch Oh^[41] und seine Mitarbeiter durch Variation des Heteroatoms weiterentwickelt.



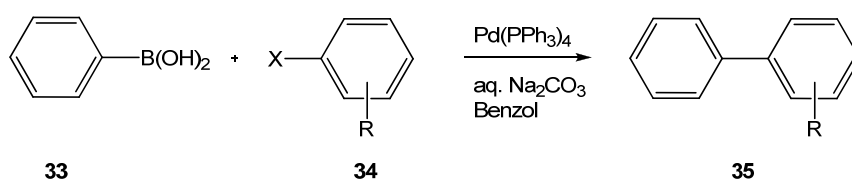
Schema 1.9: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion nach Oh^[41]

In dieser Reaktion findet zuerst eine intramolekulare Alken-Alken-Kupplung statt, durch Abfangen der intermediären Palladium-Spezies durch die Boronsäure erhält man das Produkt **30**. Er beschreibt auch eine Cyclisierung zum Pyrrolidin sowie zum Tetrahydrofuran. Die ausführlichsten Betrachtungen, liefert er allerdings zum Ringschluss zu carbocyclischen Fünfringen mit den Resten des Malonsäure-diethylesters (für X = C(CO₂R)₂). Bei den Reaktionen treten je nach Bedingungen und den eingesetzten Substraten Nebenprodukte auf, nämlich die der doppelten Heck-Reaktion **31** und das der einfachen Suzuki-Reaktion **32**.

Die zuvor beschriebenen doppelten Heck-Reaktionen und die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion stellen nur ausgewählte Beispiele der Anwendungsbereiche. Es gibt viele weitere Domino-Reaktionen in denen die Heck-Reaktion zum Einsatz kommt. Sie lässt sich auch mit den schon erwähnten Kreuzkupplungsmethoden, wie z. B. der Stille-^[42] oder der Sonogashira-^[43] Reaktion verknüpfen. Weiterhin sind Heck-Reaktionen mit Tsuji-Trost-Reaktionen^[44] verknüpfbar, es lassen sich auch CO-Insertionen^[45], C-H-Aktivierungen^[46] oder pericyclische Reaktionen^[47] in einer Domino-Reaktion mit der Heck-Reaktion verbinden.

1.5 Suzuki-Reaktion

Die Suzuki-Reaktion ist eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Organoboronsäuren und Organohalogeniden die erstmals 1979 von Akira Suzuki entwickelt wurde.^[48; 49] Sie lässt sich formal in die konventionelle Suzuki-Reaktion mit Boronsäuren, als auch in die Suzuki-Miyaura-Reaktion mit anderen Borverbindungen unterteilen. Als einer der ersten Reaktionen dieser Art wurden von Suzuki und seiner Arbeitsgruppe, Biphenylderivate **35** aus der Phenylboronsäure **33** und einem Halogenaromaten **34** synthetisiert.^[50]



Schema 1.10: Suzuki-Reaktion zwischen Phenylboronsäure **33** und Arylhalogeniden **34**^[50]

Als Basen können in dieser Reaktion neben Natriumcarbonat auch Natronlauge, Natriumethanolat, Natriumphosphat und ähnliche Alkalimetall-Salze eingesetzt werden. Weiterhin ist ein großer Vorteil der Reaktion ihre Kompatibilität gegenüber diversen funktionellen Gruppen. So lassen sich problemlos Ester, Carbonsäuren, Aldehyde, geschützte Amine und Alkohole sowie Ether als Substituenten am Aryl-Halogenid **34** als auch an der Arylboronsäure **33** als Edukte einsetzen. Neben Halogeniden sind auch Triflate **34** ($X = \text{OTf}$) geeignet.

Inzwischen können eine Vielzahl von verschiedenen Organoboran-Reagenzien mit Organohalogeniden umgesetzt werden. Eine Übersicht über die verschiedenen Möglichkeiten zeigt die folgende Abbildung, wobei die hervorgehobenen Kombinationen bevorzugte Reaktionen bezeichnen.

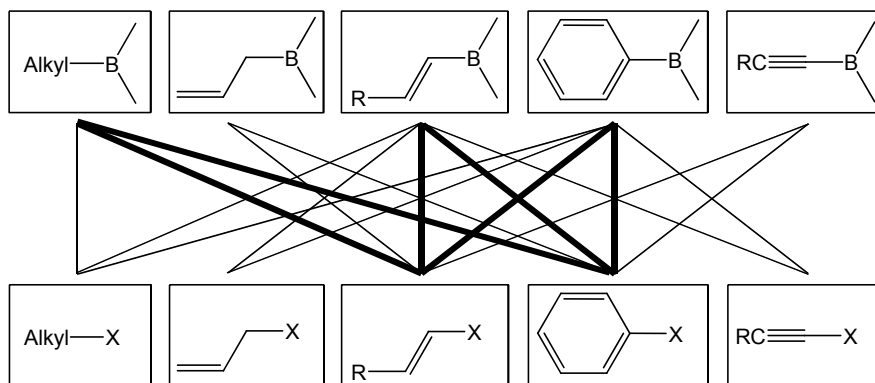


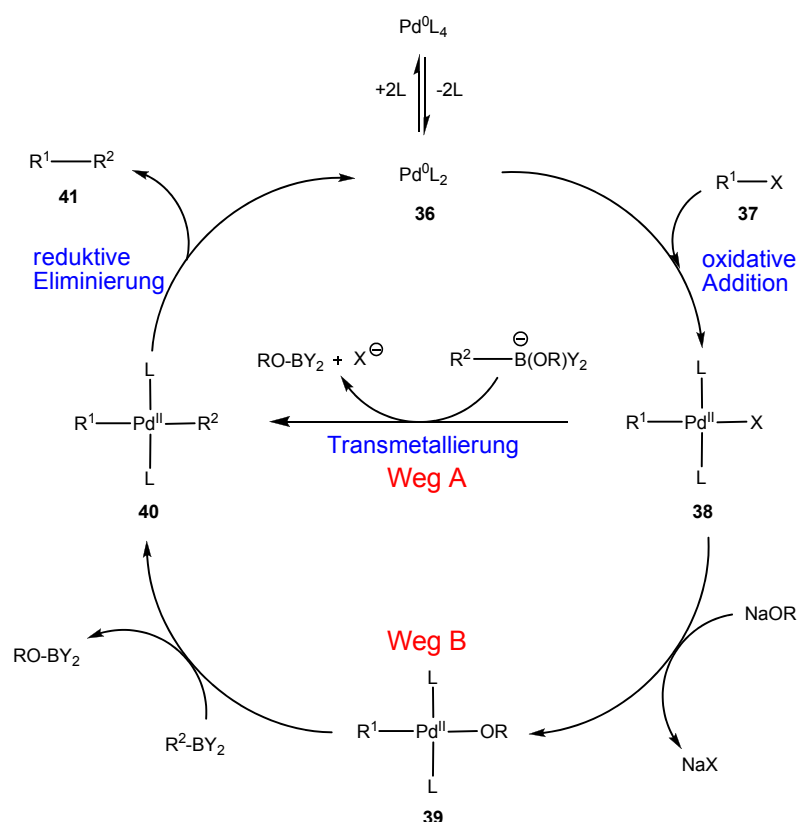
Abbildung 1.2: Anwendungsbereiche der Palladium(0)-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen ^[51]

Hierzu ist es besonders erwähnenswert, dass sich unter Palladium-Katalyse Aryl- und 1-Alkenylboron-Reagenzien mit Alkyl-, Allyl-, 1-Alkenyl-, Aryl-, und 1-Alkynylhalogeniden umsetzen lassen. Mit den anderen Organoboronderivaten hingegen lassen sich nicht alle Organohalogenide in einer Palladium-katalysierten Reaktion verknüpfen. Die Kreuzkupplung von 1-Alkynylboron Komponenten wird viel weniger benutzt als die direkte Kreuzkupplung zwischen terminalen Alkinen mit Aryl- und Alkenylhalogeniden in Anwesenheit eines Palladium- oder Kupferkatalysators. Die Reaktion mit einem Kupferkatalysator nennt man Sonogashira Reaktion^[52], welche in diesem Fall günstiger ist.

Im Gegensatz zur Heck- und Stille-Reaktion sowie zu anderen Kreuzkupplungsreaktionen mit metallorganischen Reagenzien ist es durch eine erfolgreiche Weiterentwicklung von Katalysatoren und Reaktionsbedingungen mittlerweile mit der Suzuki-Reaktion möglich, nicht nur die Knüpfung von $C(sp^2)-C(sp^2)$ -Bindungen sondern auch die Kupplung von $C(sp^3)-C(sp^3)$ -Bindungen durchzuführen.^[53]

1.5.1 Mechanismus

Der Mechanismus der Suzuki-Reaktion besteht, wie auch bei anderen Kreuzkupplungsreaktionen, aus der Abfolge von **drei Prozessen**. Zunächst erfolgt über Dissoziation zweier Liganden die Bildung des aktiven Katalysators **36**. Diesem folgt die **oxidative Addition** und Insertion des Pd⁰-Komplexes **36** in das Halogenid **37**, welches den Pd^{II}-Komplex **38** liefert. Im Folgenden wurden nun zwei verschiedene Wege postuliert, die auf den möglichen unterschiedlichen Eingriff der Base in den Katalysezyklus beruhen.^[54]



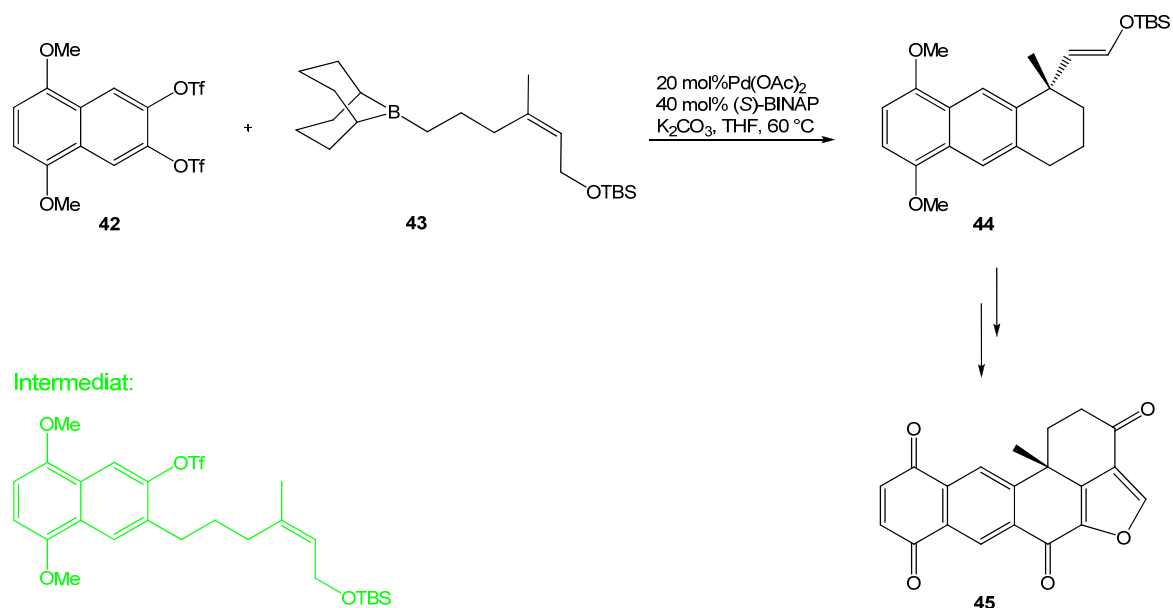
Schema 1.11: Katalysezyklus der Suzuki-Reaktion ^[54]

Einerseits kann die Base das Boronat R²-BY₂, welches selbst nicht mit **38** reagiert, in den aktiven Komplex [R²-B(OR)₂][⊖] überführen. Hierdurch wird die Nucleophilie des organischen Restes R² so weit erhöht, dass die **Transmetallierung** unter Bildung von **40** erfolgt (**Weg A**).^[55] Andererseits kann das Halogen X aus **37** durch aus der Base stammendes Hydroxid oder Alkoxid substituiert werden, wodurch

sich der hochreaktive Palladium(II)-Komplex **39** bildet. Dieser reagiert aufgrund seiner Basizität und der hohen Oxophilie des Boronsäurederivat weiter zur Verbindung **40** (**Weg B**).^[56] Welcher Weg durchlaufen wird ist in vielen Fällen noch nicht geklärt, allerdings spielen die Substituenten am Bor eine wichtige Rolle. Alkoxyreste am Bor verringern beispielsweise dessen Lewis Acidität und damit die Tendenz zur Bildung des Komplexes $[R^2-B(OR)Y_2]^-$. Das bedeutet, dass in diesen Fällen der **Weg B** dominierend ist.^[57] Nach Bildung des Palladium(II)-Komplexes **40** erfolgt die reduktive Eliminierung des Kreuzkupplungsproduktes **41**. Auf die Darstellung der notwendigen *cis-trans*-Isomerisierung, die vor der **reduktiven Eliminierung** abläuft, wurde wegen der besseren Anschaulichkeit des Katalysezykluses verzichtet.

1.5.2 Domino-Suzuki-Reaktionen

Es ist interessanterweise nicht nur die Kombination einer Heck- mit einer Suzuki-Reaktion, die schon zuvor im Kapitel 1.4.2 beschrieben wurde, sondern auch der umgekehrte Fall nämlich eine Domino-Suzuki-Heck-Reaktion möglich. Allerdings ist hierzu ein „Feintuning“ der Reaktivitäten der unterschiedlichen Funktionalitäten nötig. Die erste enantioselektive Variante dieses Types beschrieb die Arbeitsgruppe von Shibasaki^[58], in ihrer Synthese von Halenaquinon **45** (Schema 1.12). Der Schlüsselschritt ist eine intermolekulare Suzuki-Reaktion von **42** und **43**, gefolgt von einer intramolekularen enantioselektiven Heck-Reaktion in Anwesenheit von (*S*)-BINAP. Man erhält das Produkt **44** mit einer guten Enantioselektivität von 85% ee, allerdings mit recht mäßigen Ausbeuten von lediglich 20%.

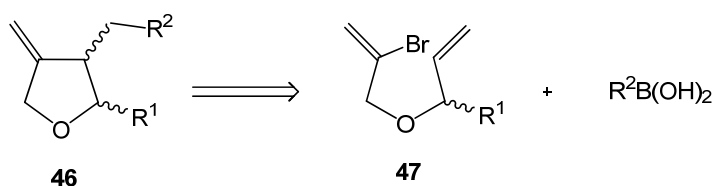


Schema 1.12: Synthese von Halenaquinon **45** [58]

Bei dieser Reaktion werden zwei unabhängige Kupplungsreaktionen durchgeführt, d. h. zuerst läuft die Suzuki-Reaktion ab und im Anschluss daran folgt die Heck-Reaktion. Als **Intermediat** konnte das Produkt der Suzuki-Reaktion nachgewiesen werden. [58]

1.6 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist das Entwickeln einer diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion. Dabei werden nach der Methode von Oh^[41], welche schon zuvor in Kapitel 1.4.2 (S. 18-20) beschrieben wurde, die Reaktionsbedingungen optimiert und das Substitutionsmuster des Edukts dahingegen verändert, dass es möglich wird einige diastereoselektiven Varianten der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu verwirklichen. Das folgende Retrosyntheschema 1.13 verdeutlicht das für dieses Vorhaben zugrunde liegende Substitutionsmuster des Edukts **47**.

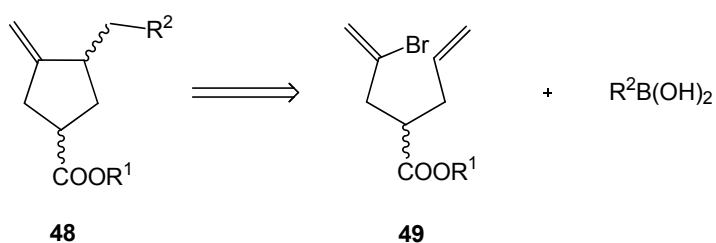


Schema 1.13: Retrosynthese Betrachtung zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Weiterhin soll durch Variation von R^1 und durch den Einsatz von verschiedenen Boronsäuren $R^2B(OH)_2$ die Vielfältigkeit dieser Methode bestätigt werden.

Diese diastereomerenreinen Methylentetrahydrofurane sollen im Anschluss durch eine Reihe von Folgereaktionen den Zugang zu hochsubstituierten diastereomerenreinen Tetrahydrofuranen zugänglich machen.

Ein weiteres Ziel stellt die diastereoselektive Darstellung von Methylencyclopentancarboxylaten **48** unter 1,3-Induktion durch Anwendung der zuvor entwickelten Methode der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion dar. Zur Veranschaulichung dieser Überlegung dient das folgende Retrosyntheschema.



Schema 1.14: Retrosynthetische Betrachtung zur 1,3-Induktion

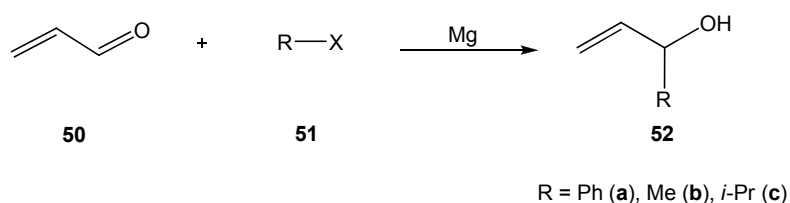
2 Hauptteil

2.1 Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,2-Induktion

Zunächst wurden einige Vorstufen synthetisiert, bevor die entwickelte Methode der diastereoselektiven Variante der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion Anwendung finden konnte. Hierbei werden zunächst diejenigen beschreiben welche für die unter 1,2-Induktion ablaufenden diastereoselektiven Varianten wichtig sind.

2.1.1 Vorstufen

Zunächst müssen die Allylalkohol-Vorstufen, die anschließend für die Williamson-Ethersynthese eingesetzt werden können, durch Grignard Reaktionen dargestellt werden. Hierzu wird, am Beispiel von R = Ph, frisch destilliertes Acrolein **50** mit Brombenzol (R = Ph) **51** zum Allylalkohol **52a** umgesetzt, welches man nach anschließender Destillation in 69% Ausbeute erhält.



Schema 2.1: Grignard Reaktion zur Synthese der Alkohole **52a-c**

Der methylsubstituierte Allylalkohol **52b** ist günstig käuflich zu erwerben, der *iso*-propylsubstituierte Allylalkohol **52c** wird durch Reaktion von Isopropylmagnesiumchlorid mit frisch destilliertem Acrolein mit einer Ausbeute von 73% dargestellt. Anschließend können diese Alkohole in einer Williamson Ether-synthese zu den verschieden substituierten Ethern, die als Vorstufe für die

Auf dem Weg zu diesen Bedingungen wurden viele verschiedene Varianten der eingesetzten Reaktionspartner, die einen großen Einfluss auf den Reaktionsverlauf haben, untersucht. Anstelle von Phenylboronsäuren **55a** lassen sich auch Boronsäureester verwenden, wobei diese eine geringe Ausbeute zur Folge haben. Als Basen wurde außer Cäsiumcarbonat noch Silbercarbonat, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Triethylamin getestet, wobei keine einen besseren Umsatz lieferte. Bei der Verwendung von Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Triethylamin ließ sich gar kein Produkt nachweisen. Als weitere Lösungsmittel wurden Tetrahydrofuran und *N,N*-Dimethylformamid getestet; diese zeigten einen deutlich schlechteren Umsatz als Ethanol, welches somit genau wie Cäsiumcarbonat als Base im Folgenden ausschließlich Verwendung findet.

Einen Überblick über die untersuchten Palladium-Salze und Liganden verschafft die auf dieser und der nächsten Seite dargestellte Tabelle 1, wobei die Ausbeute wie auch im folgenden immer, das durch säulenchromatographische Reinigung erhaltene reine Produkt bezeichnet.

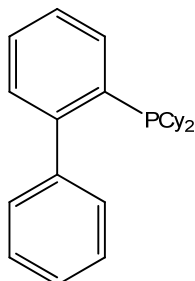
Tabelle 2.1: Palladium-Salz und Ligand Kombinationen

<u>Pd-Salz</u>	<u>Ligand</u>	<u>Ausbeute</u>
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	<i>rac</i> -BINAP	30%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	<i>rac</i> -Cl-MeO-BIPHEP	31%
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	---	54%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}(\text{oTol})_3$	66%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}(\text{Mes})_3$	42%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Buchwald Ligand 1	31%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Buchwald Ligand 2	33%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	AsPh_3	24%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	---	19%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	dppf	Keine Reaktion

Hauptteil

Die Strukturen der sogenannten Buchwald Liganden^[61] sind in folgender Abbildung gezeigt.

Buchwald Ligand 1



Buchwald Ligand 2

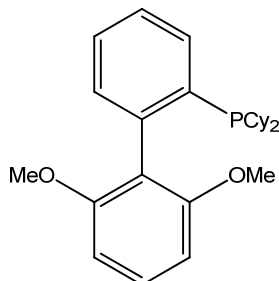


Abbildung 2.1: Buchwald Liganden ^[61]

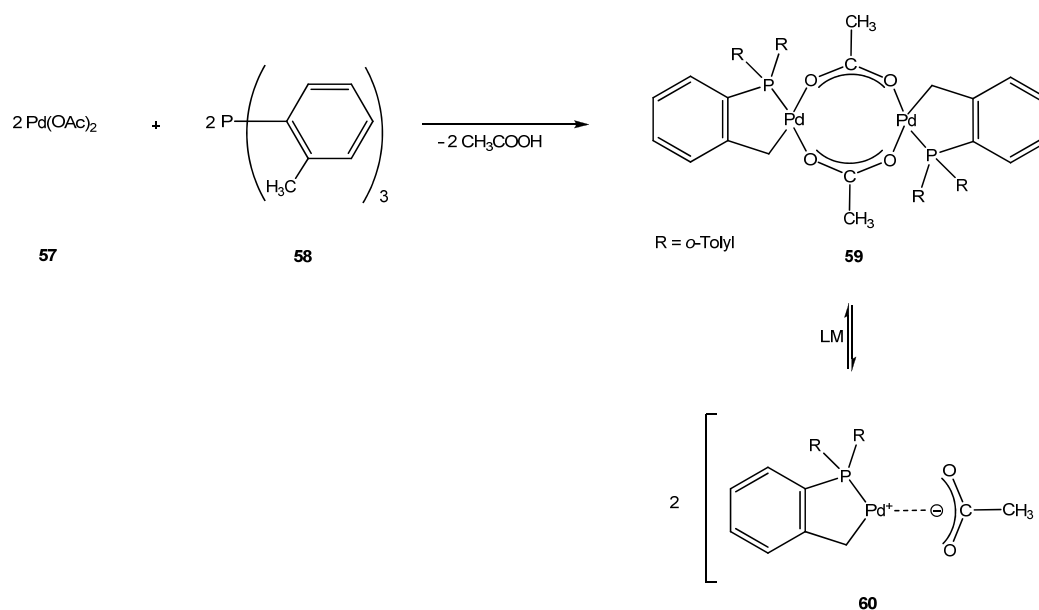
Die besten Ausbeuten wurden, wie aus Tabelle 2.1 ersichtlich, mit dem sogenannten Herrmann-Katalysator^[62], welcher aus Palladium(II)acetat und Tris-*ortho*-tolylphosphan in situ generiert wird, erhalten. Zum Ermitteln des besten Molmengen-Verhältnisses zwischen der Palladium-Komponente und dem Liganden wurden einige Versuche durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse hierzu sind exemplarisch in der folgenden Tabelle 2.2 zusammengefasst.

Tabelle 2.2: Einsatzmengen des Palladium-Salz und des Liganden

<u>Pd-Salz</u>	<u>Ligand</u>	<u>Ausbeute</u>
0.5 mol%	0.5 mol%	18%
1 mol%	1 mol%	38%
2.5 mol%	2.5 mol%	66%
5 mol%	5 mol%	62%
5 mol%	20 mol%	63%

Die beste Einsatzmenge, in Bezug auf die Ausbeute liefert die Molmenge von 2.5 mol% des Palladium-Salzes und 2.5 mol% des Liganden im Verhältnis zum umgesetzten Allylether **54a**. Das Verhältnis der Palladium-Komponente zum Liganden beträgt hierbei 1:1, dieses Phänomen lässt sich durch die Struktur des

aktiven Katalysators **59**, welcher von der Arbeitsgruppe Herrmann^[62] durch eine Kristallstruktur bewiesen wurde, erklärt.



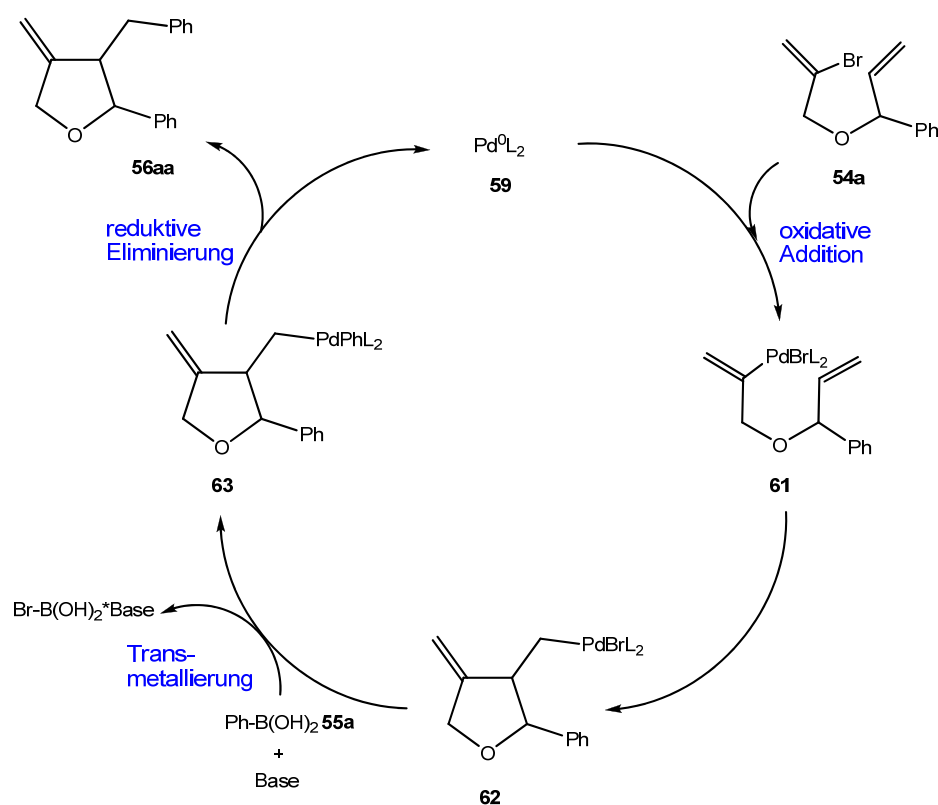
Schema 2.4: Bildung des aktiver Katalysators **59**^[62]

Der in Lösung aktive dimere Katalysatorkomplex **59** wird durch Umsetzung von Palladium(II)acetat **57** mit tri-*ortho*-Tolylphosphan **58** erzeugt. Herrmann verwendet diesen in verschiedenen Heck-Reaktionen und er zeigt unter anderem eine deutlich höhere Lebensdauer und TON als vergleichbare andere Palladium und Triaryl-Phosphanliganden Kombinationen.^[62] Ein weiterer Vorteil ist, dass der Ligand nicht wie normalerweise üblich in vierfachem Überschuss eingesetzt werden muss.

Im folgenden Kapitel wird der Mechanismus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion genauer betrachtet und aus diesem Erkenntnissen zur Struktur der erzeugten Methylentetrahydrofurane **56** gezogen.

2.1.3 Mechanismus und Konfigurationsaufklärung

Der Mechanismus besteht aus der Verknüpfung einer intramolekularen Heck-Reaktion mit einer intermolekularen Suzuki-Reaktion. Die einzelnen Katalysezyklen der beiden Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsmethoden wurden schon in den Kapiteln 1.4.1 (Heck-Reaktion) und 1.5.1 (Suzuki-Reaktion) beschrieben. Aufgrund dessen wird im Folgenden Schema 2.5 eine Verbindung der beiden Zyklen zu einem neuen Katalysezyklus nämlich den, der durchgeführten Reaktion beschrieben.

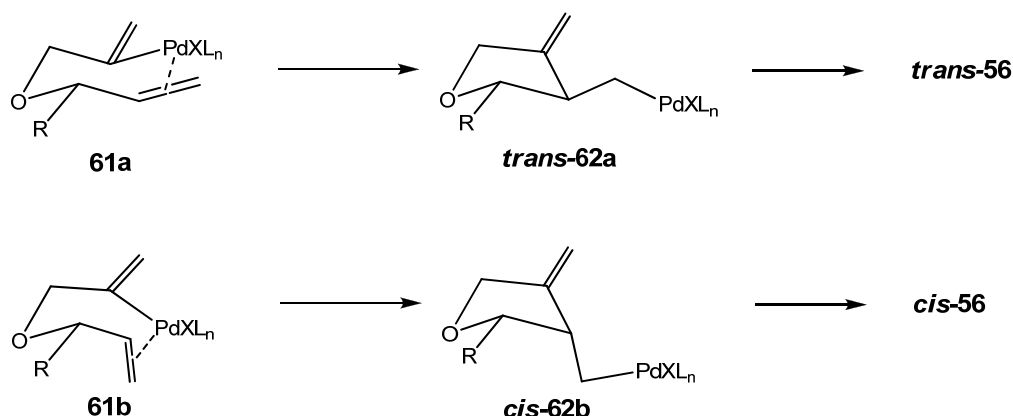


Schema 2.5: Katalysezyklus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Der Übersichtlichkeit halber wird der aktive dimere Katalysatorkomplex **59** vereinfacht und als Pd^0L_2 **59** dargestellt. An diesen addiert sich im ersten Schritt das Edukt **54a** durch eine oxidative Addition zum Pd^{II} -Komplex **61**. Dieser wird durch die intramolekulare Insertion in die Doppelbindung unter Ringschluss in die

Verbindung **62** überführt. Anschließend bildet sich durch **Transmetallierung** mit Hilfe der Base und der Phenylboronsäure **55a** die Verbindung **63**. Als letzter Schritt findet die **reduktive Eliminierung** durch Ausschleusen des Produktes 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** und Rückbildung des Katalysators **59** statt.

Für die Aufklärung der Konfiguration des Produktes **56** kann man die Bindungsbildung bzw. den Ringschluss von **61** zu **62** genauer betrachten. Dieser entscheidet über die Anordnung der beiden Substituenten in 2- und 3-Position am Tetrahydrofuranring. Es entsteht nämlich entweder das *trans*- oder das *cis*-Produkt **56** bevorzugt. Aus dem in Schema 2.6 gezeigten Model der Übergangszustände ist ersichtlich, dass das *trans*-Produkt **56** aus einem sesselförmigen und das *cis*-Produkt **56** aus einem bootähnlichen Übergangszustand entstehen. Da der sesselförmige Übergangszustand gegenüber dem bootähnlichen Übergangszustand deutlich favorisiert ist, lässt sich die Annahme machen, dass die Substituenten in 2- und 3-Position des entstehenden Hauptdiastereomers *trans* zueinander angeordnet sind.^[60]



Schema 2.6: Übergangszustandsmodelle^[60]

Diese Annahme der relativen Konfiguration durch Betrachtung der Übergangszustandsmodelle, wird durch die Ergebnisse der ¹³C-NMR Spektroskopie bestätigt. In diastereomeren 2,3-disubstituierten Tetrahydrofuranen unterscheidet sich die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome 2 und 3 in

charakteristischer Art und Weise. Die Signale des *trans*-Diastereomers treten bei niedrigerem Feld auf, hingegen sind die Signale des *cis*-Diastereomeren Hochfeld verschoben.^[63; 64] Zum besseren Verständnis und als Vergleich sind in der folgenden Abbildung die ^{13}C -NMR Signale der **bekanntesten Beispiele** dargestellt.



Abbildung 2.2: Literaturbekannte ^{13}C -NMR Signale von *trans*- und *cis*-Tetrahydro-2,3-dimethylfuran^[63]

In der folgenden Abbildung ist der Vergleich der ^{13}C -NMR Signale der beiden Diastereomeren des 3-Benzyl-2-methyl-4-methylentetrahydrofuran **56ba** dargestellt.

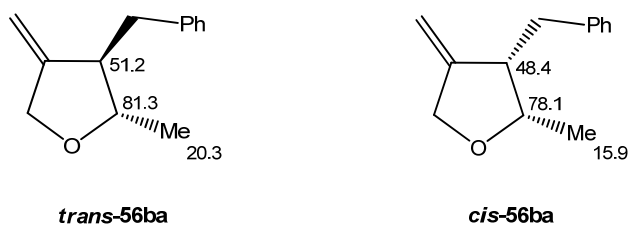
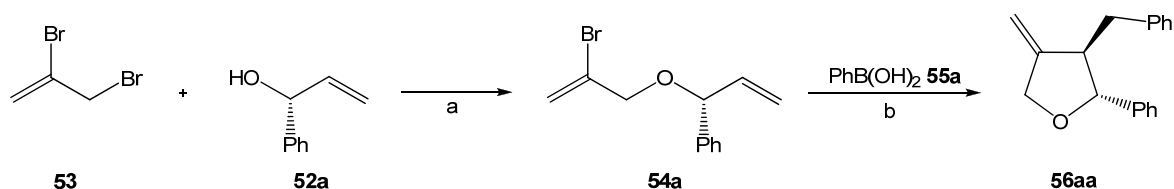


Abbildung 2.3: Relevante ^{13}C -NMR Signale von *trans*- und *cis*-3-Benzyl-2-methyl-4-methylentetrahydrofuran **56ba**

Die ermittelte *trans*-Konfiguration lässt sich auf alle anderen Produkte der durchgeführten Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit Variationen der Substituenten in 2-Position und durch wechselnden Einsatz von Boronsäuren übertragen. In weiterer Übereinstimmung mit der Literatur^[65], ist die vicinale 2-H, 3-H Kopplungskonstante im *cis*-Diastereomer wesentlich kleiner im Vergleich zum *trans*-Diastereomer (Kapitel 5.5.1.1 ^1H -NMR von **56aa**, S. 84, 85).

Für den Fall, dass man, wie im folgenden Schema zu sehen, einen enantiomerenreinen Alkohol **52a** einsetzt und die Phenylboronsäure **55a**, lässt sich das enantiomerenreine (2*R*,3*R*)-3-Benzyl-4-methylene-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** herstellen.



a: NaH, THF, Rückfluss, 40h

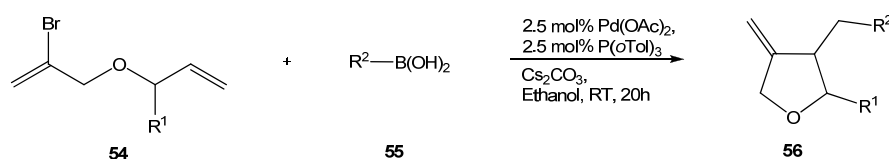
b: 2.5 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 mol% P(oTol)₃, 150 mol% Cs₂CO₃, EtOH, RT, 20h

Schema 2.7: Synthese von (2*R*,3*R*)-3-Benzyl-4-methylene-2-phenyltetrahydrofuran **56aa**

Das nächste Kapitel beschreibt die Ergebnisse durch die vielfältigen Variationen der Reste R¹ und R² und die somit erhaltenen Produkte. Hierbei werden die Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der synthetisierten Methylentetrahydrofurane **56** beschrieben.

2.1.4 Ergebnisse

Nach der im Folgenden Schema 2.8 beschriebenen Domino-Heck-Suzuki-Reaktion lassen sich eine Reihe von Boronsäuren **55** mit unterschiedlich substituierten Ethern **54** zu den Produkten **56** umsetzen.



Schema 2.8: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu den Produkten **56**

Hauptteil

Die Tabelle 2.3 zeigt einen Überblick über die verwendeten Ether **54a-c** und den verschiedenen Boronsäuren **55a-h**, welche zu den Produkten **56aa-ca** reagieren.

Tabelle 2.3: Kombinationen der Ether **54** mit Boronsäuren **55** zu den diastereomeren Produkten **56**

54	R ¹	55	R ²	56	R ¹	R ²
54a	Ph	55a	Ph	56aa	Ph	Ph
54b	Me	55b	4-MeSC ₆ H ₄	56ab	Ph	4-MeSC ₆ H ₄
54c	<i>i</i> -Pr	55c	4-ClC ₆ H ₄	56ac	Ph	4-ClC ₆ H ₄
(R)-54a	Ph	55d	4-F ₃ COC ₆ H ₄	56ad	Ph	4-F ₃ COC ₆ H ₄
		55e	4-MeOC ₆ H ₄	56ae	Ph	4-MeOC ₆ H ₄
		55f	(<i>E</i>)- <i>n</i> -HexCH=CH	56af	Ph	(<i>E</i>)- <i>n</i> -HexCH=CH
		55g	<i>i</i> -Pr	56ag	Ph	<i>i</i> -Pr
		55h	1-Me-Pyrazol-4-yl	56ah	Ph	1-Me-Pyrazol-4-yl
				56ba	Me	Ph
				56bb	Me	4-MeSC ₆ H ₄
				56bc	Me	4-ClC ₆ H ₄
				56bd	Me	4-F ₃ COC ₆ H ₄
				56be	Me	4-MeOC ₆ H ₄
				56ca	<i>i</i> -Pr	Ph
				(2R,3R)-56aa	Ph	Ph

Es soll noch erwähnt werden, dass auch Boronsäureester in der Reaktion eingesetzt werden können. Allerdings liefern diese bis auf eine Ausnahme (Pyrazolboronsäureester **55h**) viel schlechtere Ausbeuten im Vergleich zu den entsprechenden Boronsäuren. Es lassen sich sowohl Arylboronsäuren **55a-55e**, als auch Vinyl- **55f**, Alkenyl-Boronsäuren **55g** und der Pyrazolylboronsäureester **55h** einsetzen. Als Etherkomponente **54** werden Phenyl-, Methyl- und *iso*-Propyl-Substituenten verwendet.

Tabelle 2.4: Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu den verschiedenen substituierten 4-Methylentetrahydrofuranen **56**

Eintrag	Substrat 54	Boronsäure 55	Produkt 56	Ausbeute (%)	dr (<i>trans</i> - 56 / <i>cis</i> - 56)
1	54a	55a	56aa	54 ^b	98:2 (>99:1)
2	54a	55a	56aa	66 ^a	98:2 (>99:1)
3	54a	55b	56ab	52 ^a	83:17 (89:11)
4	54a	55c	56ac	51 ^a	97:3
5	54a	55d	56ad	23 ^a	98:2 (>99:1)
6	54a	55e	56ae	31 ^a	78:22 (98:2)
7	54a	55f	56af	32 ^a	96:4
8	54a	55g	56ag	28 ^a	98:2
9	54a	55h	56ah	71 ^a	94:6 (96:4)
10	54b	55a	56ba	28 ^b	83:17 (88:12)
11	54b	55a	56ba	48 ^a	83:17 (88:12)
12	54b	55b	56bb	52 ^a	89:11
13	54b	55c	56bc	31 ^a	83:17
14	54b	55d	56bd	29 ^a	86:14
15	54b	55e	56be	30 ^a	86:14
16	54c	55a	56ca	51 ^a	82:18
17	(<i>R</i>)- 54a	55a	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 56aa	54 ^a	98:2 (>99:1)

^a Katalysator: Pd(OAc)₂, P(oTol)₃, ^b Katalysator: Pd(PPh₃)₄

Die Tabelle 2.4 zeigt, die durch säulenchromatographische Aufreinigung erhaltenen Ausbeuten und Diastereoselektivitäten. Die Diastereoselektivitäten (dr) sind aus NMR Spektren und GC/MS Analysen des Rohproduktes bestimmt worden. Diese ließen sich noch durch säulenchromatographischer Aufreinigung verbessern, die Ergebnisse hierzu sind in den Klammern angegeben. Die folgende Abbildung 2.4 veranschaulicht die Strukturen der dargestellten Methylentetrahydrofurane und deren Diastereoselektivitäten.

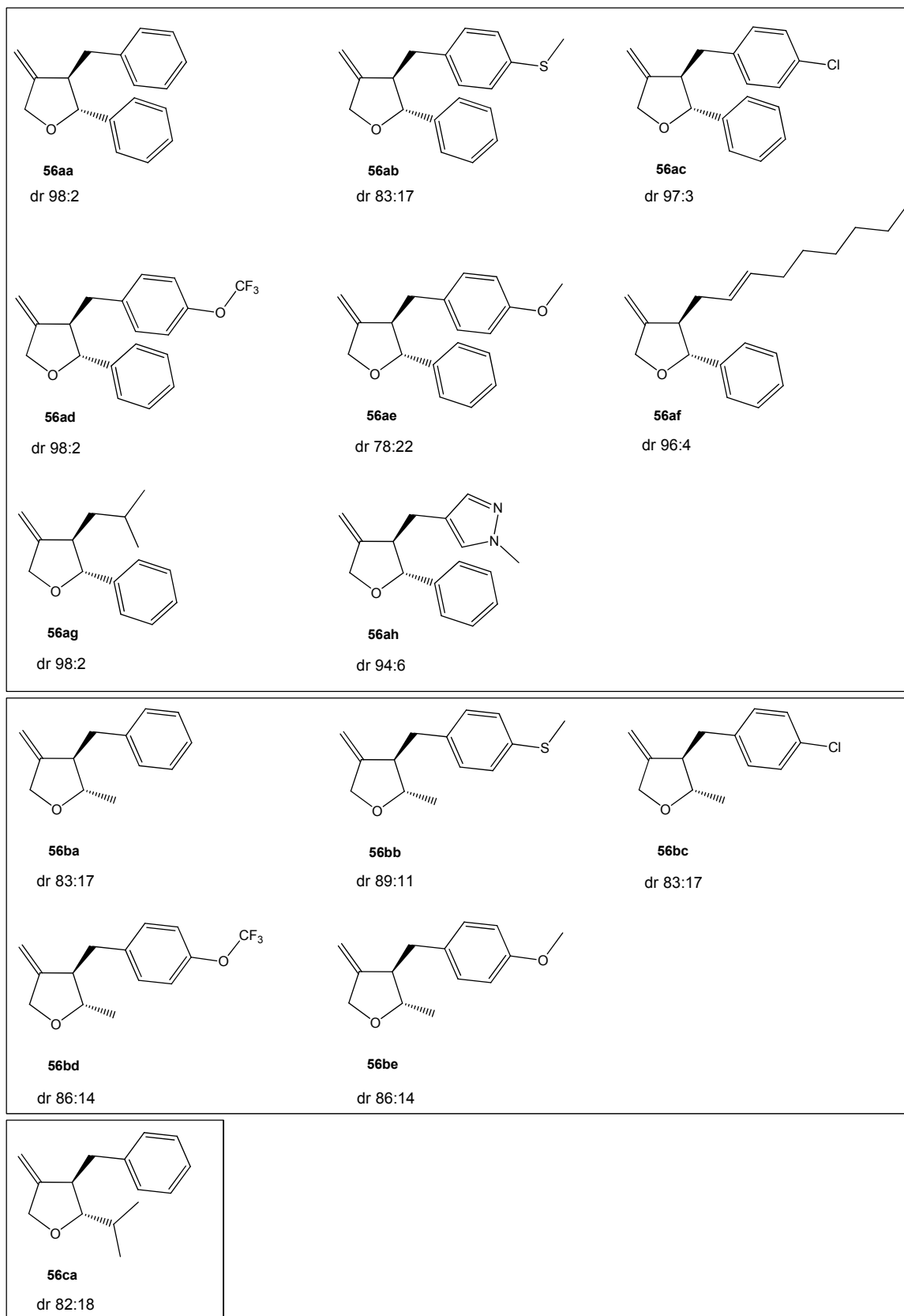


Abbildung 2.4: Diastereoselektivitäten der synthetisierten 4-Methyltetrahydrofurane **56**

Es wurden sowohl Tetrakis(triphenylphosphino)palladium als auch Herrmanns Katalysator^[62] (Palladiumacetat, tri-*ortho*-Tolylphosphan) zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eingesetzt. Beide Katalysatoren liefern gleiche Diastereoselektivitäten, allerdings ist die Ausbeute bei Verwendung von Herrmanns Katalysator deutlich besser (vgl. Einträge 1/2 und Einträge 10/11). Hohe Ausbeuten liefert die Kupplung des Substrates **54a** mit den Arylboronsäuren **55a-c** und noch bessere werden mit der Pyrazolboronsäure **55h** erhalten (Einträge 1-4 und 9). Die Arylboronsäuren **55d** und **55e** liefern niedrige Ausbeuten, aber sehr gute Diastereoselektivitäten zu den Produkten **55ad** und **55ae**. In mäßigen Ausbeuten verlief die Kupplung mit den Vinyl- und Alkenyl-Boronsäuren **55f** und **55g** zu den Produkten **56af** und **56ag** (Einträge 7 und 8). Auch die Substrate **54b** und **54c** lassen sich mittels der diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu den 4-Methylentetrahydrofuranen **56ba**, **56bb**, **56bc**, **56bd**, **56be** und **56ca** in moderaten bis guten Ausbeuten umsetzen (Einträge 10-16). Allerdings sind hierbei die Diastereoselektivitäten nicht so hoch wie mit den vergleichbaren Produkten des Phenyl-substituierten Ethers **54a**. Die Diastereoselektivitäten der Produkte des Phenyl-substituierten Ethers **54a** sind außer bei den Produkten **56ab** und **56ae** alle sehr gut, nämlich $\geq 98:2$ zu Gunsten des *trans*-Produktes.

Die zum Teil recht mäßigen Ausbeuten lassen sich durch eine ablaufende Nebenreaktion erklären. Es treten teilweise nicht cyclisierte Nebenprodukte auf, die aus einer direkten Suzuki-Reaktion des Ethers entstehen. Diese Nebenprodukte, welche in bis zu 25% Ausbeute vorhanden sein können, lassen sich durch säulenchromatographische Reinigung vom Produkt abtrennen. Als Beispiel lässt sich das Produkt **55ad** anführen. Nach der Reaktion lassen sich bis zu 23% des offenkettigen „Suzuki-Produktes“ identifizieren. Beim Produkt **56ba** hingegen finden sich lediglich 5% dieses Nebenproduktes. Man kann somit sagen, dass bei den Produkten mit sehr niedrigeren Ausbeuten eine größere Bildung des Nebenproduktes stattfindet.

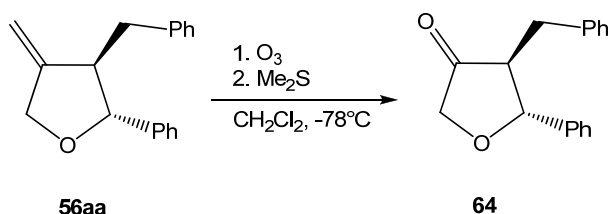
Hauptteil

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine gute Methode zur diastereoselektiven Cyclisierung von neuartigen Methylen-tetrahydrofuranen aus einfachen käuflichen Edukten, nämlich dem 2,3-Dibrompropen **53** und einem Allylalkohol **54**, entwickelt wurde. Es ist somit gelungen die erste diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu entwickeln, mit der es möglich ist benachbarte Stereozentren in Methylen-tetrahydrofuranen **56** aufzubauen.

Es ist weiterhin möglich durch Einsatz eines enantiomerenreinen substituierten Allylalkohols das Produkt (*2R,3R*)-**56aa** als diastereomeren- und enantiomerenreines Stereoisomer zu erhalten.

2.2 Diastereoselektiver Zugang zu hochsubstituierten Tetrahydrofuranen

Die im vorigen Kapitel entwickelte Methode der diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion liefert Methylen-tetrahydrofurane **56aa-ca**. Diese lassen sich als Ausgangssubstanzen für weitere Synthesen sehr gut verwenden. Im Folgenden wird aufgrund der bekannten Konfiguration und der besten Diastereoselektivität und Ausbeute das Reaktionsprodukt (*2R,3R*)-3-Benzyl-4-methylen-2-phenyl-tetrahydrofuran **56aa** zur weiteren Umsetzung verwendet. Einer der wichtigsten durchgeführten Reaktionen ist die Ozonolyse von **56aa**, mit dieser in 60%iger Ausbeute das diastereomeren- und enantiomerenreine Furanon **64** erhalten wird.



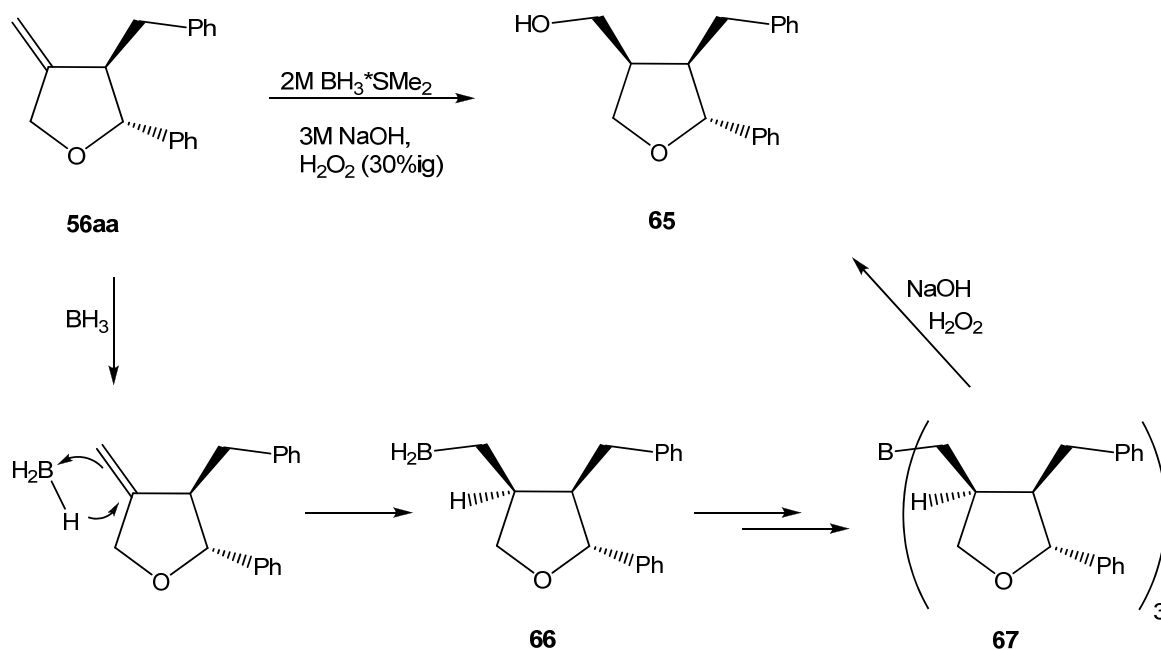
Schema 2.9: Ozonolyse zu (*4S,5R*)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-on **64**

Das Furanon **64** wird im Folgenden auch als Edukt für weitere Reaktionen eingesetzt. Allen, in den nächsten sechs Kapiteln 2.2.1 bis 2.2.6 beschriebenen, durchgeführten Reaktionen ist die Bildung eines neuen Stereozentrums gemein. Das Ziel hierbei ist es, ein neues, drittes Stereozentrum möglichst diastereoselektiv aufzubauen.

In den nächsten vier Kapiteln 2.2.1 bis 2.2.4 wird das Alken **56aa** als Substrat verwendet und in den darauf folgenden drei Kapiteln 2.2.5 bis 2.2.7 benutze ich das Furanon **64** als Ausgangsverbindung.

2.2.1 Hydroborierung

Die erste durchgeführte Reaktion zur Ausbildung eines weiteren Stereozentrums ist die Hydroborierung^[66], mit oxidativer Aufarbeitung zum Alkohol. Die Umsetzung von **56aa** zum Produkt **65**, wird mit sehr guten Ausbeuten von 99% erreicht. Das Diastereomerenverhältnis des Produktes **65** beträgt hierbei 9:1.

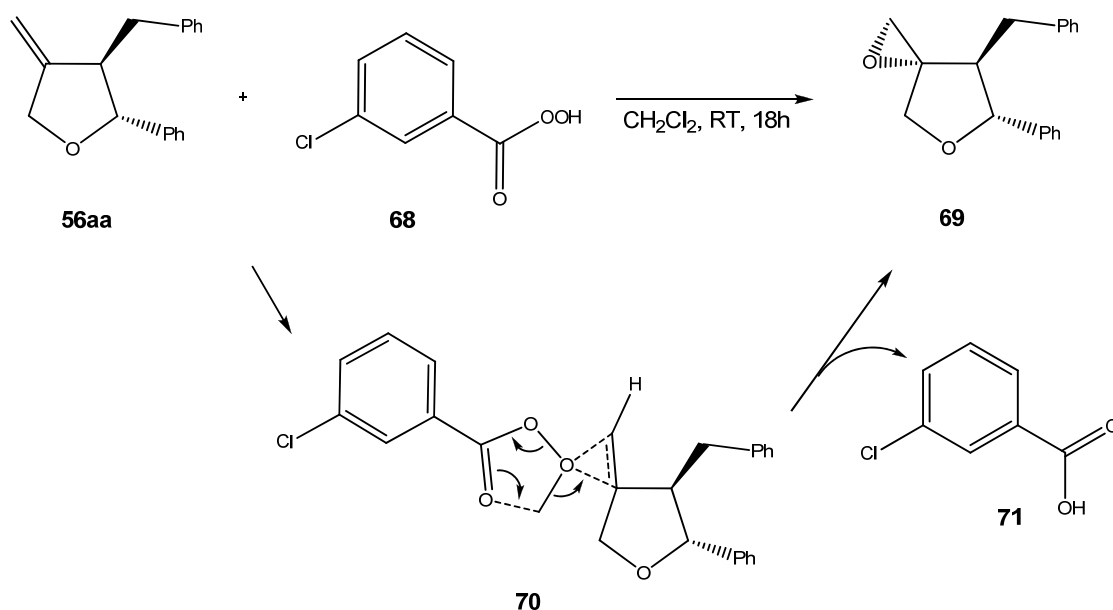


Schema 2.10: Hydroborierung von **56aa** zu ((3*R*,4*R*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methanol **65**

Die postulierte Konfiguration des neuen Stereozentrums lässt sich mit Hilfe des Mechanismus erklären. Hierbei findet zunächst eine Anlagerung des Borans an die Doppelbindung zur Verbindung **66** statt. Da die BH_2 -Gruppe hier die Lewis-Säure ist und an das weniger substituierte Kohlenstoffatom addiert und das Hydrid die Lewis-Base, verläuft die Reaktion über den Übergangszustand **66** mit den am besten stabilisierten Ladungsverhältnissen. Dieser Angriff wird durch die nach vorne stehende Benzylgruppe in direkter Nachbarschaft bevorzugt von der Rückseite erfolgen. Nun folgen zwei weitere Boran-Additionen zum Trialkylboran **67** und schließlich wird der Alkohol **65** durch Reaktion mit Wasserstoffperoxid im basischen Medium gebildet.

2.2.2 Epoxidierung

Eine weitere Reaktion zur Einführung eines dritten Stereozentrums ist die Epoxidierung^[67]. Diese Reaktion wird auch als Prileschajew-Reaktion bezeichnet. In dieser wird mittels *meta*-Chlorperbenzoesäure **68** eine *syn*-selektive Epoxidierung der Methylen-Doppelbindung von **56aa** zum Epoxid **69** in einer Ausbeute von 71% durchgeführt.

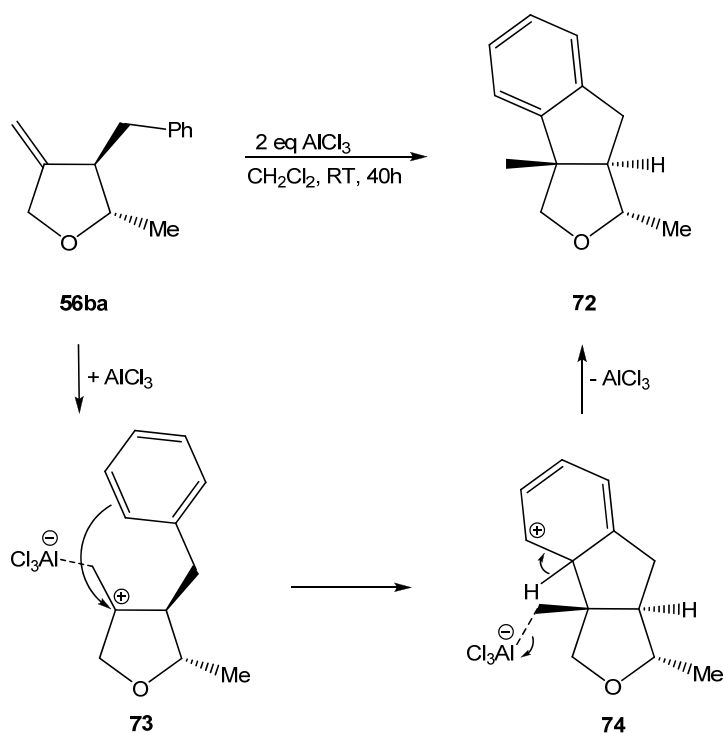


Schema 2.11: Epoxidierung von **56aa** zu (3*S*,6*R*,7*S*)-7-Benzyl-6-phenyl-1,5-dioxaspiro[2.4]heptan **69**

Durch den nach vorne stehenden Benzylrest, sollte der nucleophile Angriff des peroxidischen Sauerstoffs am Alken, der im Schema 2.11 gezeigt ist, von der Rückseite erfolgen. Der dadurch gebildete fünfgliedrige Übergangszustand **70** zerfällt unter Bildung des Epoxids **69** und der *meta*-Chlorbenzoesäure **71**. Das somit neu entstandene Stereozentrum sollte, wie schon in Schema 2.11 gezeigt, bevorzugt in der (*S*)-Konfiguration vorliegen. Leider verlief die Bildung des Stereozentrums nur mit einem Verhältnis von 3:2 in Bezug auf die Diastereoselektivität ab. Der Versuch die Reaktion nach der Methode von Jacobsen^[68] durchzuführen lieferte leider keine Umsetzung.

2.2.3 Friedel-Crafts-Alkylierung

Als nächstes wurde eine diastereoselektive Friedel-Crafts-Alkylierung zum Tricyclus **72** durchgeführt. Allerdings ließ sich diese nur mit dem Methylsubstituierten Methylentetrahydrofuran **56ba** realisieren.



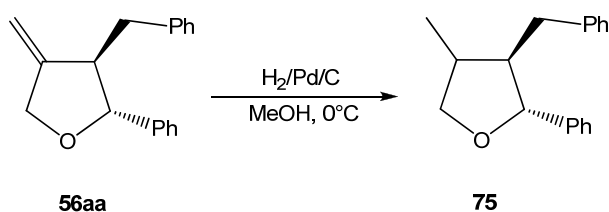
Schema 2.12: intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung zu (1*S*,3*aS*,8*aR*)-1,3*a*-Dimethyl-3,3*a*,8,8*a*-tetrahydro-1*H*-indeno[1,2-*c*]furan **72**

Hierbei greift zunächst das Aluminiumtrichlorid elektrophil an der Doppelbindung an und bildet ein Carbeniumion **73** aus. Dieses wird im Folgenden vom π -Elektronensystem des Aromaten von der Rückseite angegriffen und unter Ausbildung einer σ -Bindung wird der Ringschluß zum Tricyclus **74** vollzogen, wobei sich die Methylgruppe nach vorne wegdreht. Abschließend wird der Aromat durch Abspaltung eines Protons zurückgebildet und es entsteht das Produkt **72** in 57% Ausbeute. Die Diastereoselektivität ist 83:17 zu Gunsten des Produktes **72**.

Da die eingesetzte Verbindung **56ba** schon ein Diastereomerenverhältnis von 83:17 aufwies, kann man für diese Reaktion eine Diastereoselektivität von >99:1 postulieren.

2.2.4 Hydrierung

Die Hydrierung der Doppelbindung von **56aa** mit 1 atm Wasserstoff und Palladium auf Kohle in Methanol lieferte bei 0°C das Produkt **75** mit 46% Ausbeute (Schema 2.13). Die Durchführung der Reaktion bei Raumtemperatur hatte zur Folge, dass der Tetrahydrofuranring geöffnet wurde.



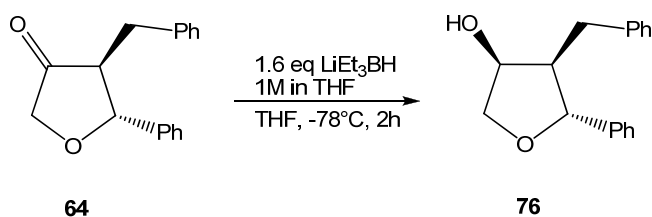
Schema 2.13: Hydrierung von **56aa** zu (2*R*,3*R*)-3-Benzyl-4-methyl-2-phenyltetrahydrofuran **75**

Allerdings wurde das neue Stereozentrum nicht diastereoselektiv aufgebaut, so dass leider nur ein 1:1 Diastereomergemisch erhalten wird.

Weitere Versuche, wie zum Beispiel der Einsatz chiraler Katalysatoren, wurden hierbei nicht durchgeführt.

2.2.5 Reduktion

Für die Reduktion^[69] wird das Ozonolyseprodukt **64** als Ausgangssubstanz eingesetzt. Unter Verwendung von Lithiumtriethylboranhydrid wird die Keto-Gruppe des Substrats **64** mit einer Ausbeute von 85% zum Alkohol reduziert. Hierbei wird das neue Stereozentrum mit einer Diastereoselektivität von 91:1 aufgebaut.



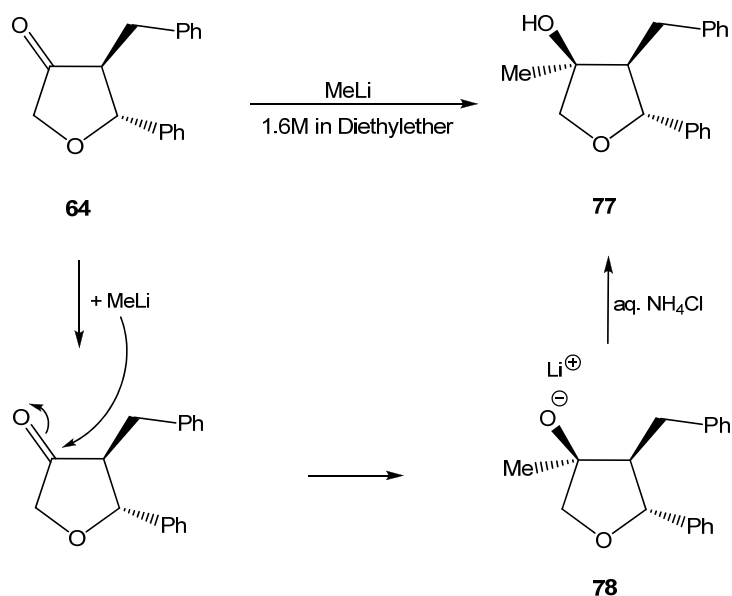
Schema 2.14: Reduktion von **64** zu (3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-ol **76**

Der Angriff des Hydrids erfolgt von der weniger durch die Benzylgruppe abgeschirmten Seite, nämlich von unten, somit hat die Alkoholgruppe im Produkt **76** die Konfiguration (*S*).

Die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) lieferte keinen Umsatz.

2.2.6 Addition an die Ketogruppe

Die im Folgenden durchgeführte Reaktion ist eine Addition an die Ketogruppe von Methyllithium an das Furanon **64**.^[70]



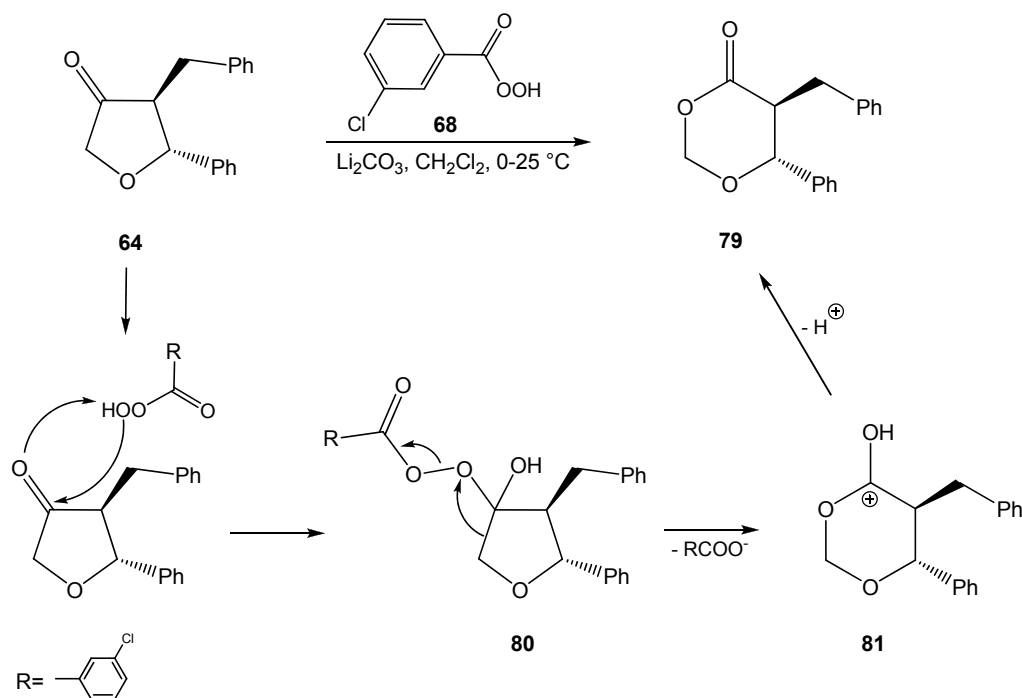
Schema 2.15: 1,2-Addition an **64** zur Bildung von (3*S*,4*S*,5*R*)-4-Benzyl-3-methyl-5-phenyl tetrahydrofuran-3-ol **77**

Im ersten Schritt greift der negativ geladene Methylrest nucleophil das Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion zur Bildung von **78** an. Dieser Angriff erfolgt wiederum von der weniger durch die Benzylgruppe abgeschirmten Seite, von der Rückseite. Die Diastereoselektivität der Bildung des neuen Stereozentrums dieser Reaktion verläuft mit 84:16 recht gut, weiterhin ließ sich mit 96% auch eine sehr gute Ausbeute erhalten.

Mit in situ erzeugtem Methylmagnesiumiodid lässt sich eine noch bessere Diastereoselektivität von 91:9 erzielen, allerdings in einer etwas niedrigeren Ausbeute von 69%.

2.2.7 Baeyer-Villiger-Oxidation

Die als weiteres durchgeführte Baeyer-Villiger-Oxidation^[71] dient nicht zur Einführung eines dritten Stereozentrums, sondern zur Ringerweiterung des Tetrahydrofuranringes zu einem Dioxanon, welches diastereomeren- und enantiomerenrein dargestellt wird.



Schema 2.16: Baeyer-Villiger-Oxidation von **64** zu (5*S*,6*R*)-5-Benzyl-6-phenyl-1,3-dioxan-4-on **79**

Als Oxidationsmittel dient *meta*-Chlorperbenzoesäure **68**, welche im ersten Schritt mit ihrem nucleophilen Sauerstoffatom, am Kohlenstoffatom der Carbonylfunktion angreift und die Verbindung **80** bildet. Im Anschluss erfolgt die Wanderung des elektronenreichen Substituenten, welches die Ringöffnung zur Bildung des Dioxanonrings **81** ermöglicht.^[72] Der letzte Schritt ist eine Protonenabspaltung wonach das Produkt **79** mit 51% Ausbeute isoliert werden kann. Das Diastereomerenverhältnis bleibt im Produkt **79** im Vergleich zum Edukt **64** unverändert bei einem Verhältnis von 98:2.

2.2.8 Fazit

Die von mir entwickelte diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eröffnet weitere diastereoselektive Zugänge zu hochsubstituierten Tetrahydrofuranen. Während das 2,5-Disubstitutionsmuster synthetisch gut beherrscht wird, ist die Stereokontrolle in den Positionen 3 und 4 meistens schwer erreichbar. Es ergeben sich aus den Umwandlungen der Substrate **56** und **64** eine Reihe von interessanten Synthesebausteinen, welches die Vielseitigkeit der Domino-Heck-Suzuki-Produkte unterstreicht.

Die leicht zugänglichen Allylalkohole, die als Vorstufen Verwendung finden, könnten durch verschiedene Methoden (z. B. kinetische Racematspaltung) enantiomerenrein gewonnen werden und somit den Zugang zu einer Reihe von hochsubstituierten enantiomerenreiner Tetrahydrofuranen eröffnen.

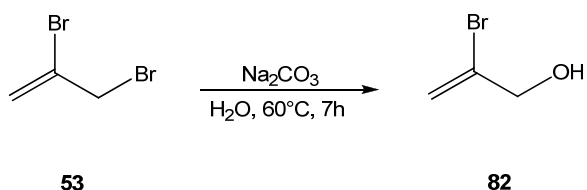
2.3 Weitere Anwendungen der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Dieses Kapitel beschreibt eine Reihe von weiteren Anwendungsmöglichkeiten der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion, welche als Substrate unsubstituierte Allylalkohol bzw. Allylester verwenden, so dass dadurch kein diastereoselektiver Aufbau von Tetrahydrofurane erfolgen kann.

2.3.1 Drei Stufen Reaktion

Durch eine Williamson-Ethersynthese (vgl. Schema 2.2, Kapitel 2.1.1) lässt sich der unsubstituierte Ether mit $R = H$ in einer Ausbeute von 67% herstellen.

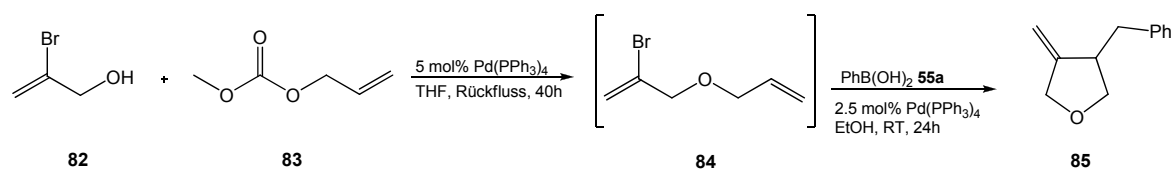
Dieser Schritt sollte als Palladium-katalysierte Reaktion durchgeführt werden um der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eine dritte Reaktion voranzustellen. Hierzu habe ich zunächst 2,3-Dibrompropen **53** in einer nucleophilen Substitution unter basischen Bedingungen zum 2-Bromprop-2-en-1-ol **82** mit 85% Ausbeute umgesetzt.^[73]



Schema 2.17: Synthese von 2-Bromprop-2-en-1-ol **82** ^[73]

Der Allylalkohol **82** lässt sich nun mittels einer Palladium-katalysierter Reaktion mit Allylmethylcarbonat **83** zum Ether **84** in einer einstufigen Reaktion mit 67% Ausbeute umsetzen (Schema 2.18, erste Reaktion).^[74] In dieser Reaktion wird

der Palladium-Allylkomplex durch das intermediär entstehende Alkoholat nucleophil angegriffen, so dass der Allylether **84** entsteht.

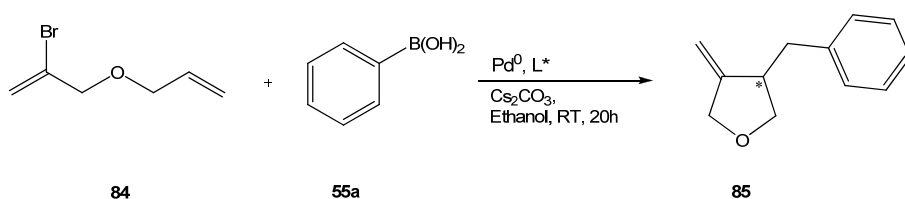


Schema 2.18: Verknüpfung von drei Stufen

Der Versuch die Ausbeute durch Reaktion^[75] von **82** mit Allylacetat unter Zusatz von Diethylzink zu verbessern, ergab lediglich moderate Ausbeuten von 34%. Diese Ethersynthese, im Schema 2.18, kann dazu genutzt werden, den entstehenden Ether **84** direkt in einer Domino-Heck-Suzuki-Reaktion umzusetzen und zwar ohne diesen zuvor zu isolieren. Der Allylether **84** reagiert hierbei unter der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu 3-Benzyl-4-methylenetetrahydrofuran **85** weiter. Das interessante an dieser Reaktion ist, dass der Ether **84** nicht aufgearbeitet wird, sondern die Reaktionslösung vollständig in den vorbereiteten Ansatz der folgenden Domino-Reaktion umdekantiert wird. Das Problem an dieser Art der Reaktionsführung, ist der relativ mäßige Umsatz von zumeist nur 5-20% Ausbeute. Weiterhin stellt diese Reaktion auch keine ideale Domino-Reaktion im engeren Sinne dar, da die erste Reaktion unter veränderten Reaktionsbedingungen im Vergleich zu den zwei folgenden Schritten abläuft. Dieses ist höchstwahrscheinlich auch der Grund der mäßigen Ausbeute, da das Lösungsmittel Tetrahydrofuran und die noch vorhandenen Edukte oder Nebenprodukte aus der ersten Stufe auch mit in die Reaktionslösung der nächsten Stufen überführt werden. Im Folgenden wird auch für die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eine erneute Zugabe des Palladium-Katalysators benötigt und die Phenylboronsäure **55a** wird erst in diesem Schritt zur Reaktion dazugegeben, d. h. sie liegt auch nicht von Anfang an in der Reaktionslösung vor, wie es laut der Definition einer Domino-Reaktion sein sollte. Der Versuch direkt alle Reaktionspartner zu Anfang der Ethersynthese einzusetzen lieferte kein Produkt **85**. Auch die Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Ethersynthese durch Einsatz verschiedener Lösungsmittel hatte keinen Erfolg, da der Ether **84** nur mit Tetrahydrofuran als Lösungsmittel entsteht.

2.3.2 Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Durch die zuvor zahlreich beschriebenen erfolgreichen diastereoselektiven Versuche lag es nahe die von mir entwickelte Methode der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu einer enantioselektiven Variante weiter zu entwickeln. Dieses sollte durch Entwicklung eines Katalysatorsystems mit Hilfe des Einsatzes von chiralen Liganden verwirklicht werden. Die Standardreaktion geht vom unsubstituierten Allyl-ether **84** aus (die Synthese von **84** wurde in Kapiteln 2.3.1 und 2.1.1 mit $R = H$ beschrieben), welcher in einer Domino-Heck-Suzuki-Reaktion mit der Phenylboronsäure **55a** zu 3-Benzyl-4-methylentetrahydrofuran **85** reagiert.



Schema 2.19: „enantioselektive“ Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Das Finden eines geeigneten Katalysatorsystems gestaltete sich schwierig. In der folgenden Tabelle 2.5 sind alle benutzten Katalysator- und Liganden-Kombinationen aufgeführt. Die durchgeführten Reaktionen liefern nicht immer das gewünschte Produkt. Es lässt sich teilweise nicht umgesetztes Edukt identifizieren. Oder es ist lediglich die Suzuki-Reaktion ohne die zuvor ablaufende intramolekulare Heck-Reaktion zu beobachten, so dass nur das offenkettige „Suzuki-Produkt“ zu finden war. Die Ausbeuten sind bis auf wenige Ausnahmen ziemlich gering, weiterhin ließen sich auch bei den erfolgreichen Versuchen nur sehr geringe Enantiomerenüberschüsse (ee) feststellen. Die Liganden werden entweder mit der gleichen Molmenge im Vergleich zum Katalysator oder in zwei- bis vierfachen Überschuss eingesetzt, je nachdem welche Palladium-Salz-Ligand Kombination vorliegt. Beim Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium(0) Chloroform Addukt und einem Zweizähligen Liganden z. B. bei (*S*)-Cl-MeO-BIPHEP ist das Verhältnis 1:1. Hingegen ist das Verhältnis zwischen Palladium-Salz und Ligand bei Palladium(II)acetat und einem einzähligen Liganden wie zum Beispiel

(S)-MONOPHOS 1:4. Das beste Ergebnis sowohl in der Ausbeute (86%) als auch im Enantiomerenüberschuss (7,4%) lieferte die Kombination aus Palladium(II)-acetat und (S)-MONOPHOS.

Tabelle 2.5: Pd-Salz und Ligand Kombinationen der Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

Pd-Salz (2.5-5 mol%)	Ligand (2.5-20 mol%)	Ausbeute	ee
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	dppf	Keine Reaktion	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(S,S)-DACH-Naphtyl-Trost-Ligand	Keine Reaktion	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(R)-DIFLUORPHOS	1%	0%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(R)-MONOPHOS	3%	0%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(S)-BINAP	6%	3%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	CHT-(S)-3,5-xylyl-PHANEPHOS	14%	0%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(S)-MeO-BIPHEP	29%	0%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(S)-3,5-Xylyl-BINAP	35%	0%
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	42%	0%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Solvias (SL-T001-1)	Keine Reaktion	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Solvias (SL-J002-1)	Keine Reaktion	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	(R,R)-oTolyl-DIPAMP	Keine Reaktion	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	(S)-MeO-BIPHEP	Keine Reaktion	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	(S)-BINAP	5%	4,6%
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	(S)-MONOPHOS	86%	7,4%

Die folgende Abbildung zeigt die Strukturen der verschiedenen Liganden, die im Ligandenscreening welches in der vorigen Tabelle 2.5 dargestellt wurde, eingesetzt worden sind.

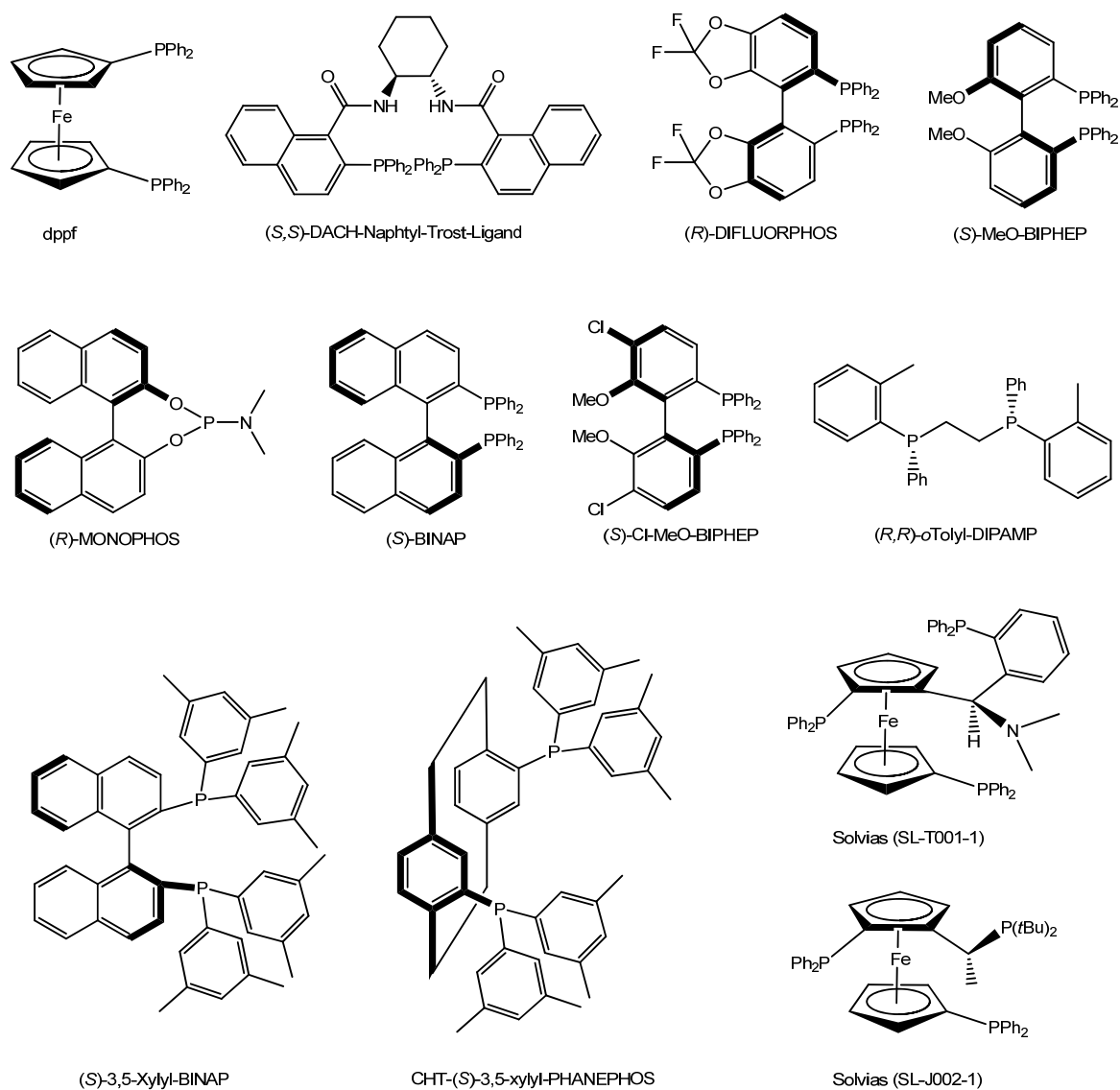
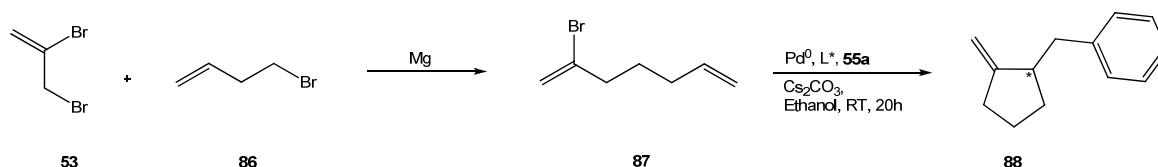


Abbildung 2.5: Strukturen der verwendeten Liganden

Die Verwendung einer Vielzahl von strukturell sehr unterschiedlichen Liganden lieferten keine oder sehr geringe Enantiomerenüberschüsse. Deshalb wurde als nächster Schritt die strukturelle Veränderung des Substrates **84** erwogen, um eine Verbesserung der Enantioselektivität zu erzielen. Zunächst wurde untersucht ob sich durch Substitution des Sauerstoffatoms durch ein Kohlenstoffatom, oder Stickstoffatom eine Verbesserung der Enantioselektivität einstellt.

Zur Darstellung der Methylencyclopentane wird zunächst das 2,3-Dibrompropen **53** mit 4-Brombut-1-en **86** zu 2-Bromhepta-1,6-dien **87** umgesetzt. Im Anschluss wird die Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter den bekannten Bedingungen durchgeführt und man erhält das Produkt **88**.



Schema 2.20: Synthese von 2-Bromhepta-1,6-dien **87** und ((2-Methylencyclopentyl)methyl)benzen **88**

Aufgrund der vorherigen Ergebnisse habe ich nur die Liganden verwendet, welche gute Ausbeuten oder wenigstens geringe Enantiomerenüberschüsse (ee) gezeigt haben. Die Ergebnisse der Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse (ee) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

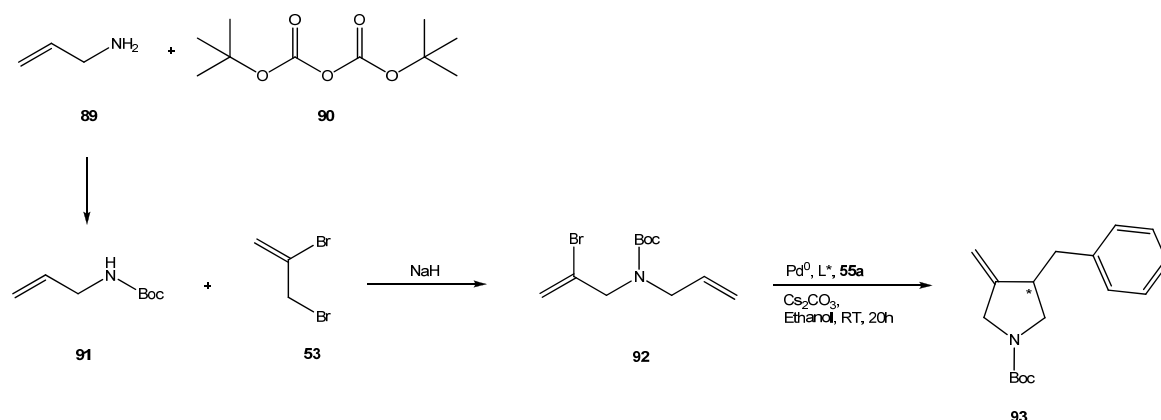
Tabelle 2.6: Pd-Salz und Liganden Kombinationen der Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zum Produkt **88**

Pd-Salz (5 mol%)	Ligand (20 mol%)	Ausbeute	ee
Pd(OAc) ₂	(S)-BINAP	5%	0%
Pd(OAc) ₂	(S)-Cl-MeO-BIPHEP	19%	4%
Pd(OAc) ₂	(S)-MONOPHOS	25%	3%
Pd(OAc) ₂	P(oTol) ₃	35%	

Als Vergleich ist in der letzten Zeile der Tabelle 2.6 noch die Ausbeute von Herrmanns Katalysator^[62] dargestellt. Fazit dieser Versuche ist, dass die Ausbeute in allen Fällen relativ gering ausfällt und die Enantiomerenüberschüsse weiterhin sehr niedrig sind.

Hauptteil

Für die formale Substitution durch ein Stickstoffatom wurde zunächst das Stickstoffatom des Allylamin **89** mit di-*tert*-Butyl-dicarbonat **90** zu *tert*-Butylallylcarbammat **91** geschützt, welches im Anschluß mit 2,3-Dibrompropen **53** in einer analogen Williamson-Ethersynthese^[59] (vgl. Kapitel 2.1.1) zu *tert*-Butylallyl(2-bromallyl)carbammat **92** reagiert. Dieses wird nun in einer Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zum Produkt **93** umgesetzt.



Schema 2.21: Synthese von *tert*-Butyl-allyl(2-bromallyl)carbammat **92** und *tert*-Butyl-3-benzyl-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat **93**

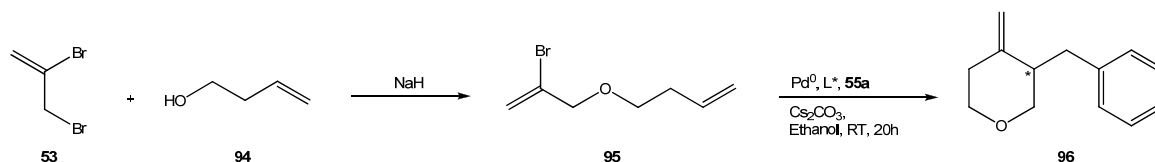
Tabelle 2.7: Pd-Salz und Liganden Kombinationen der Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zum Produkt **93**

Pd-Salz (5 mol%)	Ligand (20 mol%)	Ausbeute	ee
Pd(OAc) ₂	(<i>R</i>)-Cl-MeO-BIPHEP	19%	6%
Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> Tol) ₃	87%	

In Tabelle 2.7 ist wiederum die Ausbeute des Herrmanns Katalysator^[62] dargestellt, welche ziemlich gut ist. Die Ausbeute des (*R*)-Cl-MeO-BIPHEP hingegen ist relativ gering, genauso wie der Enantiomerenüberschuss.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Wahl des Heteroatoms nicht entscheidend für die Enantioselectivität ist. Deshalb habe ich in den nächsten Versuchen den

5-gliedrigen-Ring des Furanringes zu einem 6-gliedrigen-Ring eines Pyranringes erweitert. Die Synthese des Substrates erfolgt wiederum analog zu der des 5-Ringes. Zuerst wird in einer Williamson-Ethersynthese^[59] aus 2,3-Dibrompropen **53** und But-3-en-1-ol **94**, der Ether 4-(2-Bromallyloxy)but-1-en **95** hergestellt, welcher in der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zum Produkt **96** umgesetzt wird.



Schema 2.22: Synthese von 4-(2-Bromallyloxy)but-1-en **95** und 3-Benzyl-4-methylen-tetrahydro-2H-pyran **96**

Die Ergebnisse dieser Reaktionen, welche in der Tabelle 2.7 dargestellt werden, zeigen, dass auch die Ringgröße nicht der entscheidende Faktor für eine gute Enantioselektivität ist. Es zeigt sich nämlich auch hier, dass die Enantioselektivitäten gering sind.

Tabelle 2.8: Pd-Salz und Liganden Kombinationen der Versuche zur enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zum Produkt **96**

Pd-Salz (5 mol%)	Ligand (20 mol%)	Ausbeute	ee
Pd(OAc) ₂	(<i>R</i>)-BINAP	5%	0%
Pd(OAc) ₂	(<i>R</i>)-MONOPHOS	64%	4%
Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> Tol) ₃	19%	

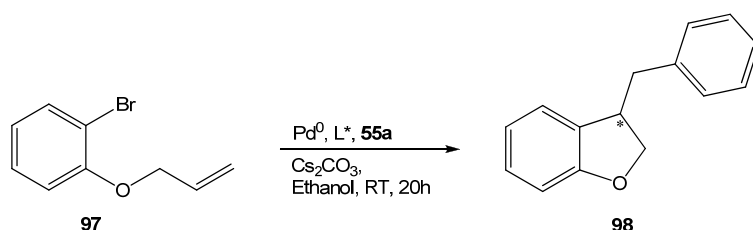
Weiterhin zeigen sich für die Synthesen zum Produkt **96**, außer bei der Verwendung des Liganden (*R*)-MONOPHOS, dass keine hohen Ausbeuten erhalten werden konnten.

2.3.3 Fazit

Das Fazit der zahlreich durchgeführten Reaktionen ist, dass leider nur sehr geringe Enantioselektivitäten bis 7% ee erreicht werden konnten. Weiterhin ist zum Erzielen einer guten Ausbeute für jeden einzelnen Fall das Optimieren der Reaktionsbedingungen und hierbei speziell das Auffinden eines geeigneten Katalysatorsystems, indem sowohl die Palladium-Komponente als auch der Ligand eine entscheidende Rolle spielen, essentiell. Wichtiger Gesichtspunkt dieser zahlreichen Versuche ist aber auch die vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten in Bezug auf das Substrat, hierbei kann sowohl das Heteroatom als auch die Kettenlänge und damit die Ringgröße des Produkts variiert werden. Somit beschreibt die entwickelte Methode der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten.

2.3.4 Ausblick

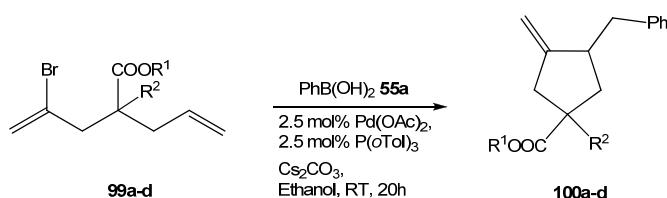
Der Grund für die gefundenen geringen Enantioselektivitäten ist vermutlich das Problem der Auffindung eines geeigneten Katalysatorsystems. Zum Verbessern der Enantioselektivitäten müssten noch weitere Palladium-Komponenten in Kombination mit weiteren chiralen Liganden getestet werden. Weiterhin könnte als Substrat ein 1-(Allyloxy)-2-brombenzol **97** eingesetzt werden, um zum Produkt **98** zu gelangen, welches durch den Benzolring möglicherweise rigider ist und sich somit eine höhere Enantioselektivität erzielen ließe.



Schema 2.23: Mögliche Synthese zu 3-Benzyl-2,3-dihydrobenzofuran **98**

2.4 Diastereoselektive Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion

In diesem Kapitel wird eine weitere Anwendungsmöglichkeit der neu entwickelten diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion beschrieben. Im Gegensatz zu der zuvor beschriebenen diastereoselektiven Variante unter 1,2-Induktion zu den Methylentetrahydrofuranen **56** wird das Substitutionsmuster so verändert, dass die Cyclisierung unter dem Einfluss einer 1,3-Induktion erfolgen soll. Das folgende Reaktionsschema zeigt den Aufbau der Carbozyklen **100a-d**.



R¹: Me(a,c,d), Et (b)
 R²: H (a), Me (b), Ph (c), *t*Bu (d)

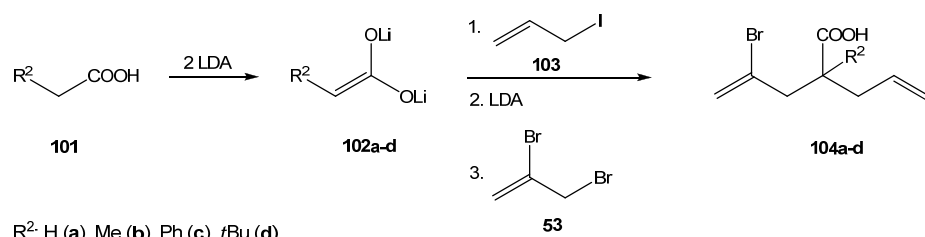
Schema 2.24: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese der Carbozyklen **100a-d**

Hierbei werden unter den bekannten Bedingungen der diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen aus den Dienen **99** die Methylcyclopentane **100** aufgebaut. Die Synthese der Diene **99** wird im nächsten Kapitel genauer beschrieben.

2.4.1 Vorstufen

Ausgehend von den Carbonsäuren **101a-d** wird mit zwei Äquivalenten Lithiumdiisopropylamid (LDA) die Carbonsäuredianionen **102a-d** gebildet, welche

im Folgenden durch iterative Allylierung mit Allyliodid **103** und 2,3-Dibrompropen **53** zu den Carbonsäuredienen **104a-d** umgesetzt werden.



Schema 2.25: Synthese der Carbonsäurediene **104a-d**

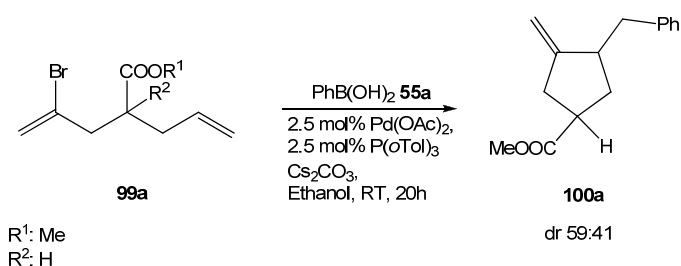
Die Carbonsäuren **104** lassen sich allerdings nicht durch eine Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu Carbozyklen umsetzen, hierbei findet lediglich eine einfache Suzuki-Reaktion statt. Um die Domino-Reaktion erfolgreich durchzuführen müssen die Carbonsäurediene **104** zunächst zu den Dienen **99** verestert werden und können somit wie schon in Schema 2.24 gezeigt die vollständige Katalyse der Domino-Reaktion durchlaufen. Die Ladung des Carboxylats spielt somit eine entscheidende Rolle, es hemmt die intramolekulare Heck-Reaktion und begünstigt somit das direkte Ablaufen der Suzuki-Reaktion.

Die Ergebnisse der erfolgreichen Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen werden im nächsten Kapitel 2.4.2 dargestellt. Hierbei werden zunächst die erzielten Diastereoselektivitäten beschrieben; die Aufklärung der Konfiguration der Carbozyklen **100** wird dann im darauf folgenden Kapitel 2.4.3 stattfinden.

2.4.2 Ergebnisse

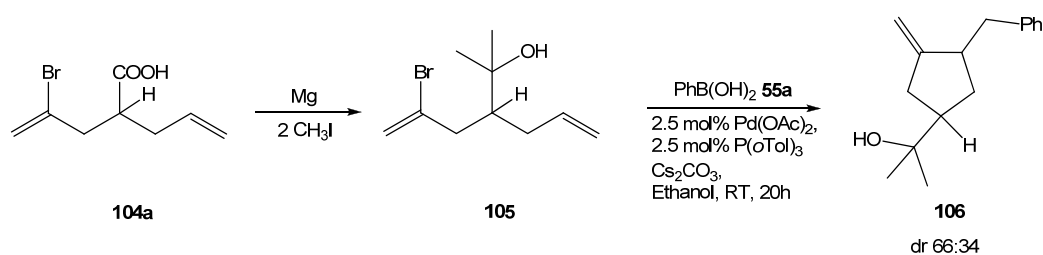
Die einfachste Variante der schon in Schema 2.24 gezeigten Reaktion ist der Einsatz von $\text{R}^1 = \text{Me}$ und $\text{R}^2 = \text{H}$ zu Methyl-2-allyl-4-bromopent-4-enoat **99a**.

Dieses wird unter den bekannten Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen umgesetzt und man erhält **100a** in einem Diastereomerenverhältnis von 59:41.



Schema 2.26: Synthese von Methyl-3-benzyl-4-methylencycloptancarboxylat **100a**

Zur Verbesserung des Diastereomerenverhältnis wurde anstelle des Carboxylats ein tertiärer Alkohol eingesetzt. Als Vorstufe wird aus einer Grignard Reaktion von **104a** mit Iodmethan die Verbindung **106** hergestellt. Die anschließende Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zur Verbindung **107** liefert ein etwas besseres Diastereomerenverhältnis von 66:34.



Schema 2.27: Synthese von 3-Allyl-5-bromo-2-methylhex-5-en-2-ol **105** und 2-(3-Benzyl-4-methylencycloptyl)propan-2-ol **106**

Als nächstes wird der Rest R^2 von Verbindung **99a** ($\text{R}^2 = \text{H}$) durch Substitution von Me (**b**), Ph (**c**) und *t*Bu (**d**) variiert. Die dadurch synthetisierten Produkte **100b-d** und die jeweiligen Diastereomerenüberschüsse sind in der folgenden Abbildung 2.6 dargestellt.

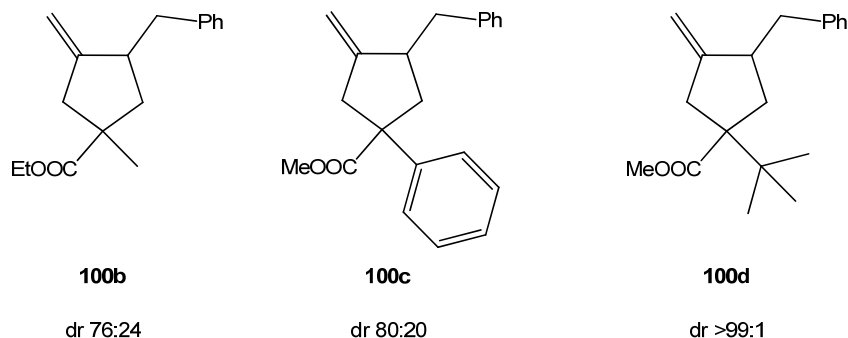
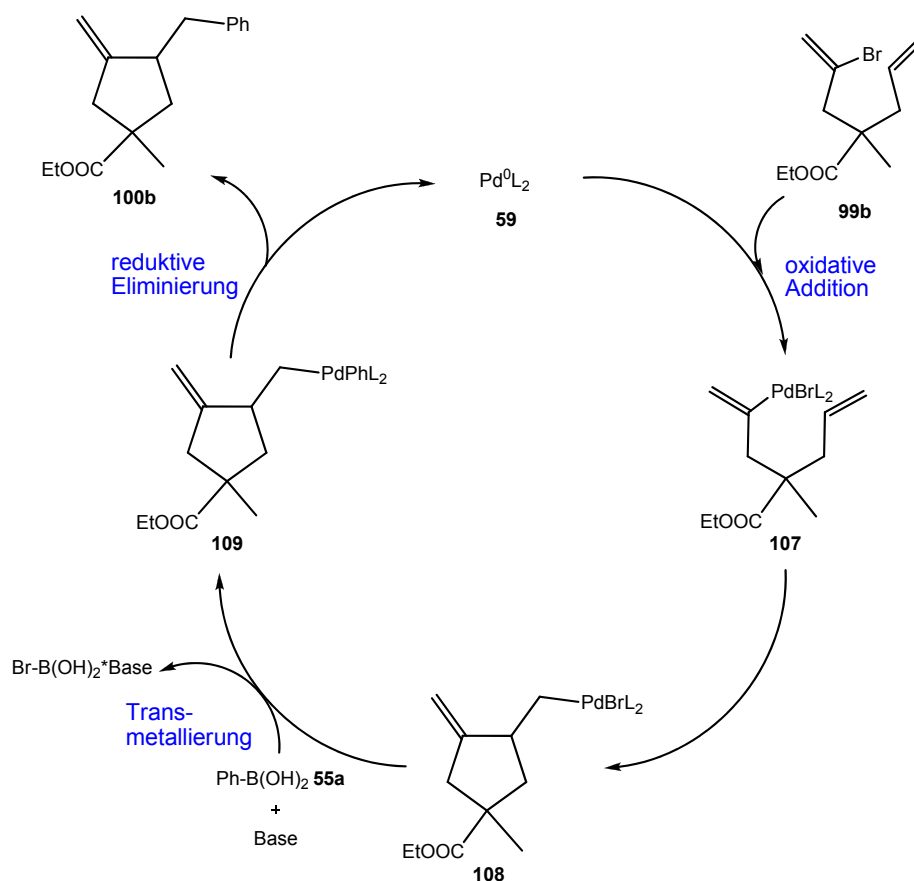


Abbildung 2.6: Produkte **100b**, **100c** und **100d**

Durch den Einsatz einer Methylgruppe anstelle des Wasserstoffs in der Verbindung **100a** ließ sich im Produkt **100b** schon ein Diastereomerenüberschuß von 76:24 feststellen. Durch weiteres Vergrößern des Restes R² durch eine Phenylgruppe im Produkt **100c**, wurde das Diastereomerenverhältnis auf 80:20 erhöht. Der beste Diastereomerenüberschuß mit >99:1 ließ sich allerdings im Produkt **100d** feststellen, hierbei wird eine *tert*-Butyl Gruppe als Rest R² eingeführt.

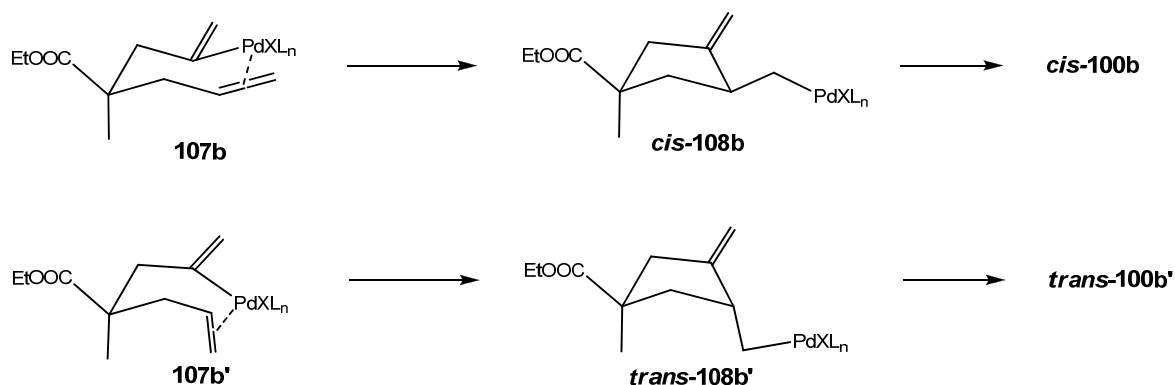
2.4.3 Mechanismus und Konfigurationsaufklärung

Der Katalysezyklus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion verläuft analog zu dem der 1,2-Induktion (Schema 2.28, exemplarisch am Beispiel von **100b**). Nach Bildung des aktiven Katalysators **59** findet eine **oxidative Addition** der Palladium-Spezies in die Kohlenstoff-Brom Bindung von **99b** zur Pd^{II}-Verbindung **107** statt. Darauf folgt der intramolekulare Angriff auf die Doppelbindung und Bildung einer neuen Bindung unter Ringschluß des Fünfrings zur Verbindung **108**. Diese reagiert mit der Phenylboronsäure **55a** und Base unter **Transmetallierung** zur Verbindung **109** weiter. Im letzten Schritt wird durch eine **reduktive Eliminierung** das Produkt **100b** gebildet und der Katalysator **59** zurück gewonnen, so dass der Zyklus wieder von neuem durchlaufen werden kann.



Schema 2.28: Katalysezyklus der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion

Der Schritt des Schließens des Ringes von Verbindung **107** zu Verbindung **108** ist hierbei der entscheidende Schritt für die Diastereoselektivität. Deshalb wird dieser Schritt im Folgenden etwas genauer betrachtet (Schema 2.29). Legt man beim Angriff des Palladiums auf die Doppelbindung einen sesselförmigen Übergangszustand zugrunde, sollte sich der Carboxylatrest in **107** in äquatorialer Position befinden, weil die axiale Stellung der Substituenten durch die 1,3-diaxiale Wechselwirkung ungünstig ist. Der sesselförmige Übergangszustand in **107b** ist gegenüber dem bootähnlichen Übergangszustand **107b'** bevorzugt. Somit würde nach erfolgtem Ringschluß das *cis*-Cyclisierungsprodukt **cis-100b** entstehen.



Schema 2.29: Übergangszustandsmodelle

Diese Annahme der relativen Konfiguration durch Betrachtung der Übergangszustandsmodelle, wird durch die Ergebnisse der ¹³C-NMR Spektroskopie bestätigt. In diastereomeren 1,3-disubstituierten Cyclopentancarboxylaten unterscheidet sich die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome 2 und 3 in charakteristischer Art und Weise. Die Signale des *cis*-Diastereomers liegen im niedrigeren Feld, hingegen sind die Signale des *trans*-Diastereomeren Hochfeld verschoben. Das Signal des Substituenten in 3-Position, hier die CH₂-Gruppe ist hingegen beim *cis*-Diastereomeren Hochfeld und beim *trans*-Diastereomeren Tieffeld verschoben.^[76; 77] Zum besseren Verständnis und als Vergleich sind in der folgenden Abbildung die ¹³C-NMR Signale der **bekannteren Beispiele** dargestellt.

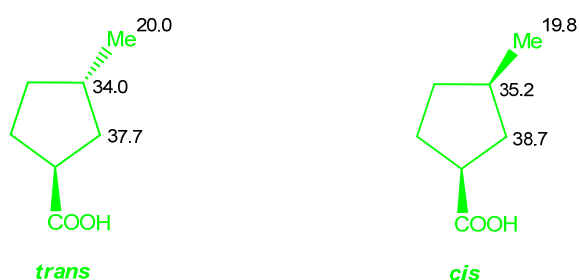


Abbildung 2.7: Literaturbekannte ¹³C-NMR Signale von *trans*- und *cis*-3-Methylcyclopentancarbonsäure^[76]

In der folgenden Abbildung ist der Vergleich der ^{13}C -NMR Signale der beiden Diastereomeren der Verbindung **100b** angegeben.

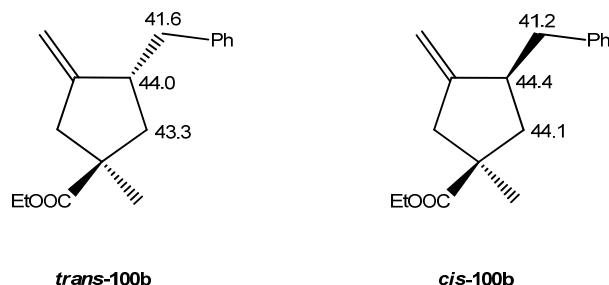
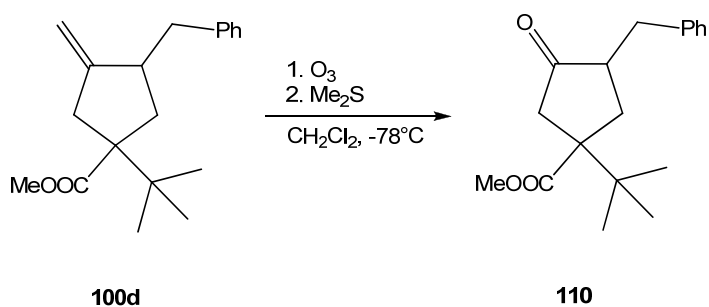


Abbildung 2.8: Relevante ^{13}C -NMR Signale von *cis*- und *trans*-Ethyl-3-benzyl-1-methyl-methylcyclopentancarboxylat **100b**

2.4.4 Fazit

Die Überlegungen zur relativen Konfiguration der Überschuss-Diastereomere der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion lieferten sowohl in der Betrachtung der Übergangszustände, als auch durch Literaturvergleiche^{[76][77]} mit vergleichbaren ^{13}C -NMR Daten, dass eine *cis*-Konfiguration der Produkte **100a-c** und **106** vorliegt.

Das Produkt **100d**, mit einer *tert*-Butyl Gruppe als Rest R², könnte aufgrund des sperrigen Restes, welcher sich im Übergangszustand eher in der äquatoriale Stellung befinden würde, eine *trans*-Konfiguration der beiden Substituenten aufweisen. Mit dem Produkt **100d** und einem Diastereomerenverhältnis von >99:1 ist es gelungen eine diastereomerenreine Cyclopentancarboxylat-Verbindung herzustellen. Diese ließ sich im Folgenden durch eine Ozonolyse in das diastereomerenreine Methyl-3-benzyl-1-*tert*-butyl-4-oxocyclopentancarboxylat **110** überführen (Schema 2.30).

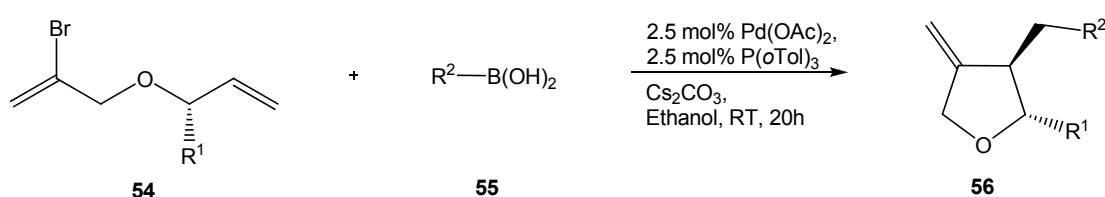


Schema 2.30: Ozonolyse zu Methyl-3-benzyl-1-*tert*-butyl-4-oxocyclopentancarboxylat **110**

Durch eine enantioselektive Allylierung der Carbonsäuren **101** und nach der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion, könnten diastereomeren- und enantiomerenreine Methylcyclopentane **100** gebildet werden. Eine anschließende Ozonolyse könnte nicht racemische Cyclopentanon-Carbonsäuren liefern, welche ein Substitutionsmuster aufweisen, das auf andere Weise in Cyclopentanonen nicht einfach zugänglich ist. Es sind von den Ketocarbonsäuren lediglich einfache und racemisch anfallende Derivate bekannt.^[78]

3 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die erste diastereoselektive Variante der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion beschrieben.^[60] Durch das Entwickeln eines geeigneten Katalysatorsystems, den Einsatz einer Reihe von verschiedenen Boronsäuren **55** und eines enantiomerenreinen Allylether **54** ($R^1 = \text{Ph}$) ist es möglich diastereomeren- und enantiomerenreine Methylentetrahydrofurane **56** zu synthetisieren.



Schema 3.1: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu den Produkten **56**

Die Diastereoselektivität ist hierbei durch das vorliegende Substitutionsmuster des Eduktes **54** von einer 1,2-Induktion bestimmt. Die Konfigurationsaufklärung des Produktes **56** erfolgte durch Betrachtung der Übergangszustandsmodelle sowie den Vergleich mit Literatur bekannten ¹³C-NMR Spektren von 2,3-substituierten Tetrahydrofuranen.^[63; 64]

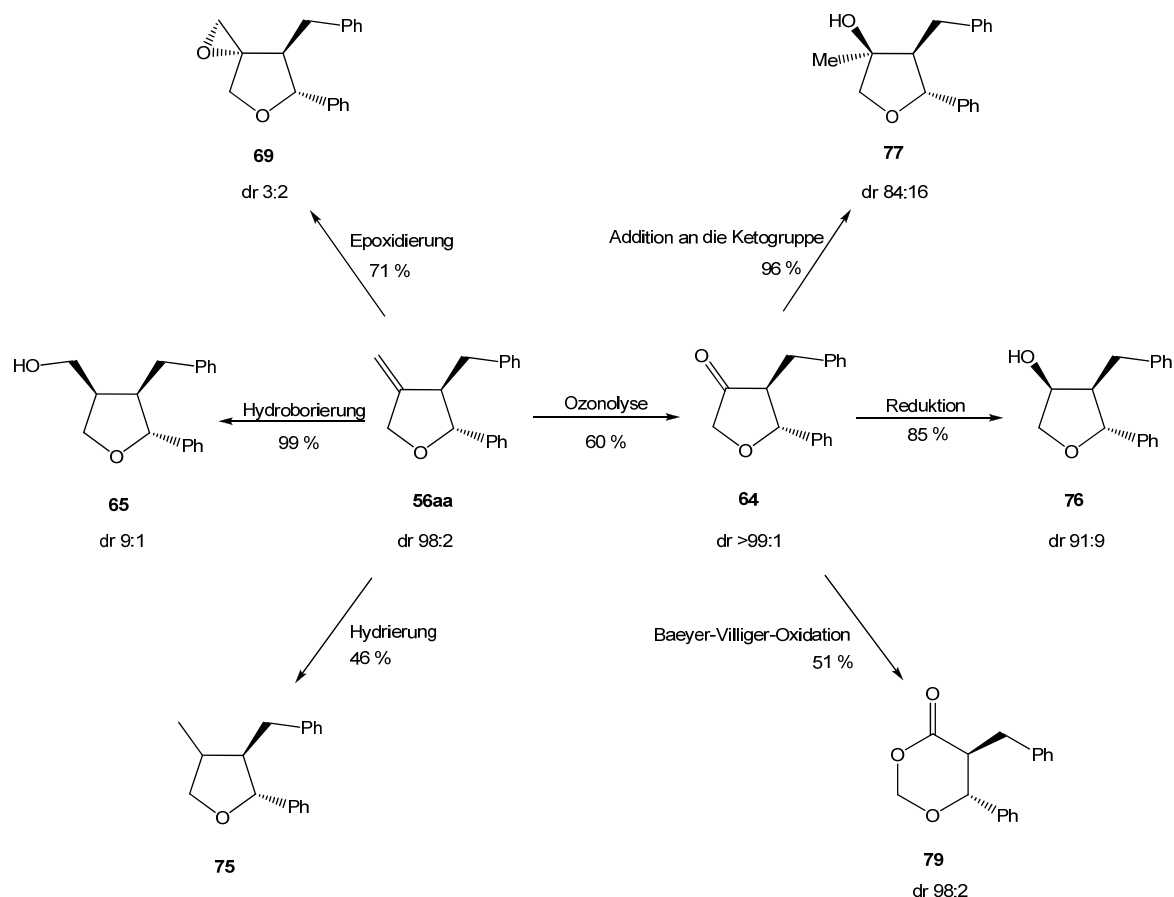
Eine Übersicht über die Variabilität des Substituenten R^1 in den einsetzbaren Alkoxiden **54** und des Substituenten R^2 in den Boronsäuren **55**, gibt die folgende Tabelle 3.1 wieder. Die erhaltenen Ausbeuten der reinen synthetisierten Produkte **56aa-ca** sind nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung bestimmt worden. Die Diastereoselektivitäten (dr) sind aus NMR Spektren und GC/MS Analysen des Rohproduktes berechnet worden. Eine Anreicherung des *trans*-Produktes **56** ließ sich nach säulenchromatographischer Aufreinigung feststellen, die Ergebnisse hierzu sind in den Klammern angegeben.

Zusammenfassung

Tabelle 3.1: Ausbeuten und Diastereoselektivitäten der Produkte **56**

Produkt 56	Substituent R ¹	Substituent R ²	Ausbeute (%)	dr (<i>trans</i> - 56 / <i>cis</i> - 56)
56aa	Ph	Ph	66	98:2 (>99:1)
56ab	Ph	4-MeSC ₆ H ₄	52	83:17 (89:11)
56ac	Ph	4-ClC ₆ H ₄	51	97:3
56ad	Ph	4- ₃ COC ₆ H ₄	23	98:2 (>99:1)
56ae	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	31	78:22 (98:2)
56af	Ph	(<i>E</i>)- <i>n</i> -HexCH=CH	32	96:4
56ag	Ph	<i>i</i> -Pr	28	>98:2
56ah	Ph	1-Me-Pyrazol-4-yl	71	94:6 (96:4)
56ba	Me	Ph	48	83:17
56bb	Me	4-MeSC ₆ H ₄	52	89:11
56bc	Me	4-ClC ₆ H ₄	31	83:17
56bd	Me	4-F ₃ COC ₆ H ₄	29	86:14
56be	Me	4-MeOC ₆ H ₄	30	86:14
56ca	<i>i</i> -Pr	Ph	51	82:18

Aus dem mit der besten Ausbeute und höchsten Diastereoselektivität erhaltenen Methylentetrahydrofuran **56aa** lassen sich noch einige weitere Derivatisierungen realisieren. Aus diesem lässt sich durch einige Folgereaktionen ein weiteres Stereozentrum aufbauen, welches meistens in guter Diastereoselektivität erhalten wird. Das folgende Schema 3.2 zeigt die durchgeführten Reaktionen, wodurch weitere diastereomeren- und enantiomerenreine Furanderivate synthetisiert werden konnten.



Schema 3.2: Derivatisierungen der Substanzen **56aa** und **64**

Die höchsten Diastereoselektivitäten beim Aufbau eines neuen Stereozentrums lieferten die Reduktion zur Substanz **76** mit 91:9, die Hydroborierung zur Verbindung **65** mit 9:1 und die Addition an die Ketogruppe mit einer Diastereoselektivität im Produkt **77** mit 84:16. Durch die Baeyer-Villiger-Oxidation wurde kein neues Stereozentrum aufgebaut, so dass die Diastereoselektivität im Produkt **79** im Vergleich zum Edukt **64** unverändert bleibt. Die Epoxidierung hatte leider nur eine mäßige Diastereoselektivität als Ergebnis und die Hydrierung lieferte das Diastereomergemisch **75**.

Zusammenfassung

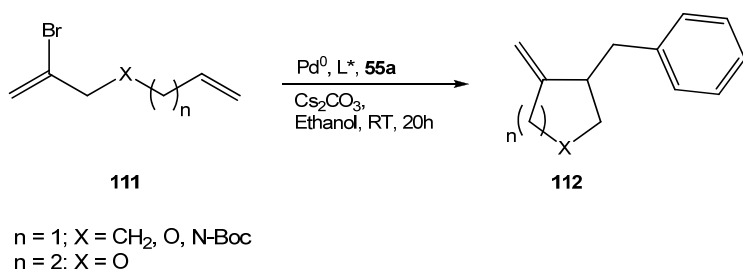
Mit dem Methylentetrahydrofuran **56ba** lässt sich durch eine intramolekulare Friedel-Crafts-Alkylierung eine weitere Derivatisierung mit dem Aufbau eines neuen Stereozentrums realisieren. Diese Reaktion ist im Folgenden Schema 3.3 dargestellt.



Schema 3.3: Friedel-Crafts-Alkylierung der Substanz **56ba**

Im Produkt **72** lässt sich eine Diastereoselektivität von 83:17 feststellen, welche genau der Diastereoselektivität des zuvor eingesetzten Methylentetrahydrofurans **56ba** entspricht. Somit ist die eigentliche Diastereoselektivität der Reaktion >99:1.

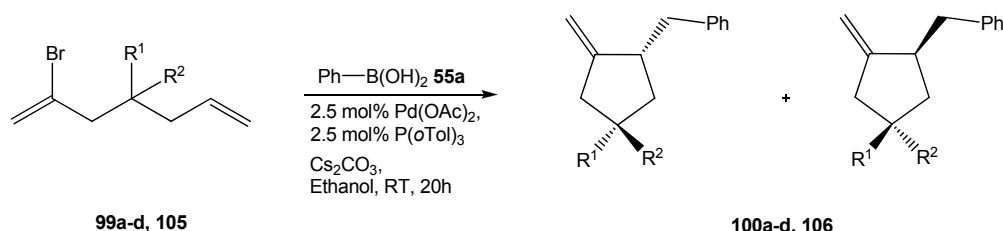
Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion ist im folgenden Schema 3.4 gezeigt. Hierbei lassen sich durch die Katalyse-Reaktion von **111** und der Phenylboronsäure **55a** verschiedene (Hetero-)Zyklen **112** mit einem fünf oder einem sechs gliedrigen Ring darstellen.



Schema 3.4: Darstellung von **112**

Die Versuche, hierbei eine enantioselektive Variante durch den Einsatz einer Vielzahl von verschiedenen Katalysatorsystemen, durch Variation der Palladium-Komponente und der chiralen Liganden, zu entwickeln, hatten leider keinen Erfolg.

Im letzten Teil der Arbeit werden einige diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen untersucht, welche sich durch eine 1,3-Induktion auszeichnen. Hierzu werden die Verbindungen **99a-d** und **105** zu den Verbindungen **100a-d** und **106** umgesetzt.



99a, 100a: R¹ = COOMe; R² = H
99b, 100b: R¹ = COOEt; R² = Me
99c, 100c: R¹ = COOMe; R² = Ph
99d, 100d: R¹ = COOMe; R² = *t*Bu
105, 106: R¹ = C(CH₃)₂OH; R² = H

	Ausbeute	dr
100a:	37 %	59:41
100b:	92 %	76:24
100c:	43 %	80:20
100d:	95 %	1:99
106:	25 %	66:34

Schema 3.5: Domino-Heck-Suzuki-Reaktion zu den Produkten **100a-d, 106**

Die Produkte **100a-c** und **106** liegen in der *cis*-Konfiguration vor, bezogen auf den Benzylrest und den Substituenten R¹. Diese Annahme folgert aus der Betrachtung der Übergangszustandmodelle und wird durch einen Vergleich mit Literaturbekannten ¹³C-NMR Spektren von 1,3-disubstituierten Carbozyklen bestätigt.^[76; 77] Das Produkt **100d** mit R¹ = *t*Bu, sollte aufgrund der Betrachtung der Übergangszustandmodelle, in der *trans*-Konfiguration vorliegen. Die Diastereoselektivitäten sind stark abhängig von den vorhandenen Substituenten. So gibt es beim Produkt **100a** (R² = H) mit einem Verhältnis von *cis* zu *trans* von 59:41 nur eine sehr geringe Diastereoselektivität. Wenn man allerdings den Substituenten

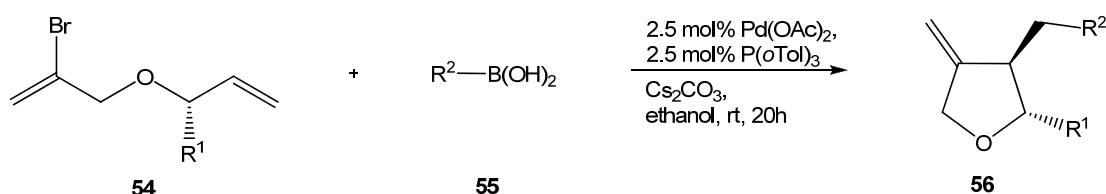
Zusammenfassung

vergrößert, lässt sich im Produkt **100d** ($R^1 = t\text{Bu}$) eine Diastereoselektivität von >99:1 erzielen.

In dieser Arbeit wurde die erste diastereoselektive Variante einer Domino-Heck-Suzuki-Reaktion entwickelt. Die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode sind durch die Darstellung einer Vielzahl von diastereo- und enantioselektiven Produkten aufgezeigt worden. Ein Ausblick der entwickelten Methode stellt die Darstellung einer enantioselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion dar. Diese sollte in Zukunft durch weiteres Palladium-Salz- und Ligandenscreening oder durch eine Modifikation des Substrates möglich sein.

4 Summary

In this thesis the first diastereoselective version of the domino-Heck-Suzuki-reaction is described.^[60] The design of an adequate catalyst system permits the use of a various different boronic acids **55** and allylic ethers **54**, so that it is possible to synthesize methylenetetrahydrofurans **56** in a diastereoselective manner. When, in addition, the domino sequence was performed with (*R*)-configured allylic ether **54a**, the heterocyclic product **56** was obtained in a enantiomerically pure form.



Scheme 4.1: Diastereoselective formation of methylenetetrahydrofuran **56** by domino-Heck-Suzuki-reaction

Based on the substitution pattern of the starting materials, the diastereoselectivity results from a 1,2-induction. The assignment of the relative configuration in the products **56** is based on the assumption of a chair like transition state on the one hand and the comparison of the relevant ^{13}C shifts with those described in the literature for 2,3-disubstituted tetrahydrofurans.^[63; 64]

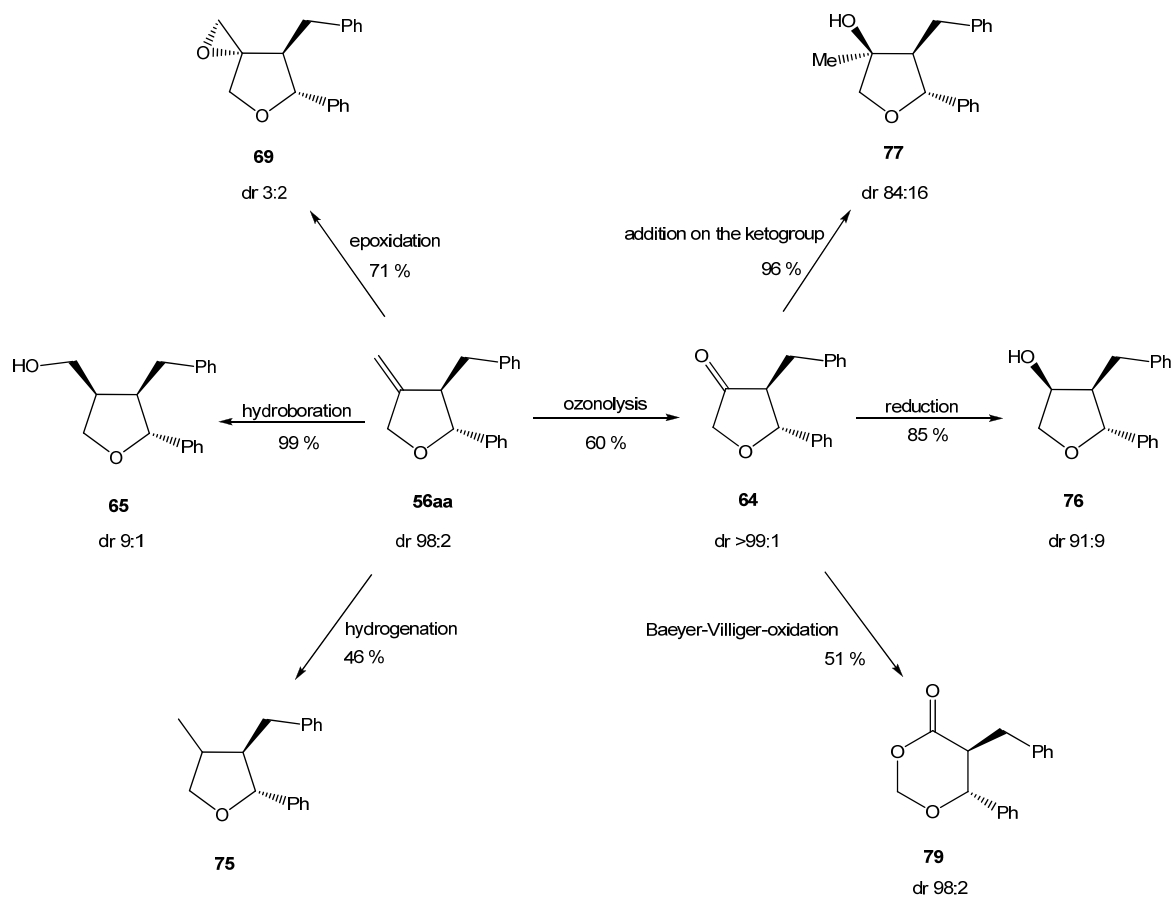
An overview of the variability of the substitution pattern in the alkoxides **54** and the boronic acids **55**, is given in Table 4.1. The yields of the synthesized products **56aa-ca**, given in Table 4.1 are defined after purification by column chromatography. The diastereoselectivities (dr) are determined from NMR spectra and GC/MS detection of the crude products. In some cases, the diastereoselectivity could be enhanced by column chromatography; the values in parentheses show the *trans* to *cis* ratio after column chromatography.

Summary

Table 4.1: Yield und diastereoselectivity of the products **56**

product 56	substituent R ¹	substituent R ²	yield (%)	dr (<i>trans</i> - 56 / <i>cis</i> - 56)
56aa	Ph	Ph	66	98:2 (>99:1)
56ab	Ph	4-MeSC ₆ H ₄	52	83:17 (89:11)
56ac	Ph	4-ClC ₆ H ₄	51	97:3
56ad	Ph	4- ₃ COC ₆ H ₄	23	98:2 (>99:1)
56ae	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	31	78:22 (98:2)
56af	Ph	(<i>E</i>)- <i>n</i> -HexCH=CH	32	96:4
56ag	Ph	<i>i</i> -Pr	28	>98:2
56ah	Ph	1-Me-Pyrazol-4-yl	71	94:6 (96:4)
56ba	Me	Ph	48	83:17
56bb	Me	4-MeSC ₆ H ₄	52	89:11
56bc	Me	4-ClC ₆ H ₄	31	83:17
56bd	Me	4-F ₃ COC ₆ H ₄	29	86:14
56be	Me	4-MeOC ₆ H ₄	30	86:14
56ca	<i>i</i> -Pr	Ph	51	82:18

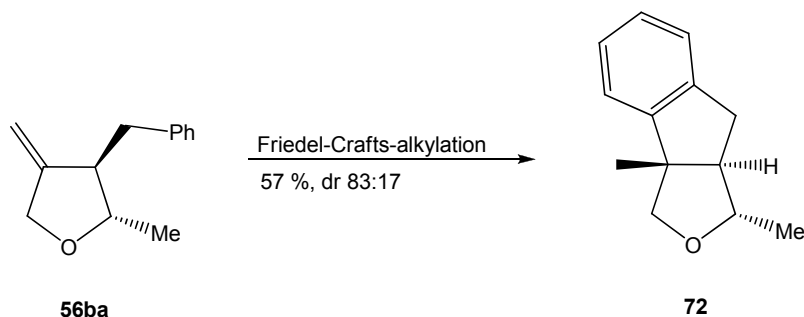
The methylenetetrahydrofuran **56aa** obtained with the highest yield and diastereoselectivity was used for further transformations. Thus, it was possible to create a new stereogenic center, which was achieved mostly in fair to moderate diastereoselectivity. The transformations are illustrated in Scheme 4.2.

Scheme 4.2: Transformations of compounds **56aa** and **64**

The best diastereoselectivity (91:9) in the formation of a new stereogenic center was observed in the reduction to compound **76**; the hydroboration to compound **65** occurred with 9:1 and the 1,2-addition gave the product **77** with $dr = 84:16$. The Baeyer-Villiger-oxidation creates no new stereogenic center, so that the diastereoselectivity of the product **79** remains unchanged. The epoxidation, however, provides only moderate diastereoselectivity and the hydrogenation turned out to be non-stereoselective.

Summary

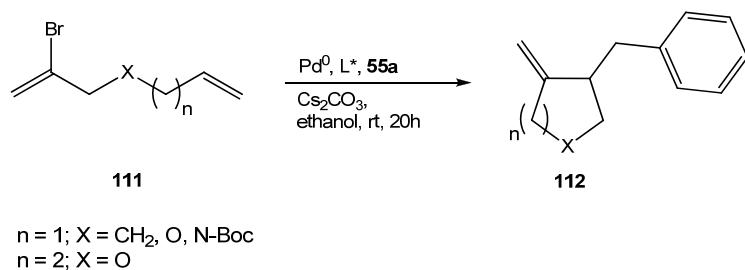
With the methylenetetrahydrofuran **56ba**, it is possible to perform an intramolecular Friedel-Crafts-alkylation, another transformation to build a new stereogenic center. This reaction is shown in the following Scheme 4.3.



Scheme 4.3: Friedel-Crafts-alkylation of the substance **56ba**

In the product **72** a diastereoselectivity of 83:17 is obtained, which corresponds exactly to the diastereomeric ratio of methylenetetrahydrofuran **56ba** used as starting material. Consequently, the diastereoselectivity of these reaction is >99:1.

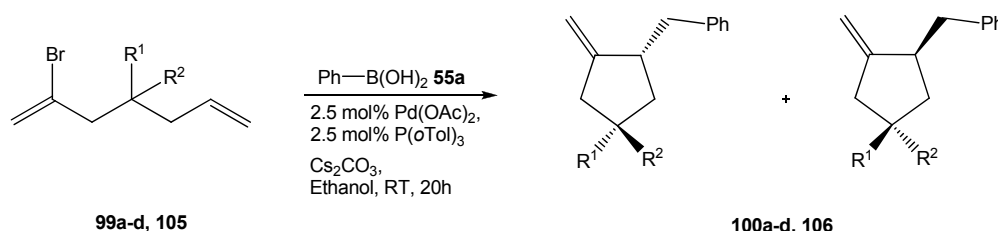
Another application of the domino-Heck-Suzuki-reaction is shown in the following Scheme 4.4. Here the palladium-catalyzed-reaction of **111** with phenylboronic acid **55a** permits to prepare different (hetero-)cycles **112** with a five or six membered ring skeleton.



Scheme 4.4: Synthesis of compounds **112**

Unfortunately, various attempts to develop an enantioselective variant by application of a large variation of the palladium-compounds, and the substrates and the ligand were not successful.

The last part of the thesis is engaged with some diastereoselective domino-Heck-Suzuki-reactions, which are characterized by a 1,3-induction. For this purpose, dienes **99a-d** and **105** were converted into methylenecyclopentanes **100a-d** and **106**.



99a, 100a: R¹ = COOMe; R² = H
99b, 100b: R¹ = COOEt; R² = Me
99c, 100c: R¹ = COOMe; R² = Ph
99d, 100d: R¹ = COOMe; R² = *t*Bu
105, 106: R¹ = C(CH₃)₂OH; R² = H

	Yield	dr
100a:	37 %	59:41
100b:	92 %	76:24
100c:	43 %	80:20
100d:	95 %	1:99
106:	25 %	66:34

Scheme 4.5: Domino-Heck-Suzuki-reaction to methylenecyclopentanes **100a-d** and **106**

The products **100a-c** and **106** are *cis*-configured with respect to the benzyl group and the substituent R¹. This assignment of the configuration is based on a plausible transition state model and confirmed by the comparison of relevant ¹³C-NMR data with those published in the literature.^[76; 77] The product **100d** (R¹ = *t*Bu), should be *trans*-configured because of the plausible transition state model. The diastereoselectivity strongly depends on existing substituent pattern. In the formation, the product **100a** (R² = H) there is only marginal diastereoselectivity (59:41). But if the substituent R¹ is enlarged (product **100d**, R¹ = *t*Bu), a ratio of >99:1 is obtained.

Summary

In this thesis, the first diastereoselective variant of a domino-Heck-Suzuki-reaction is described. The scope and limitations of this method have been evaluated, and its potency for the synthesis of diastereomerically and enantiomerically pure products has been demonstrated. A future perspective is the development of an enantioselective domino-Heck-Suzuki-reaction. This should be feasible by further palladium-compound and ligand screening or by modification the substrate.

5 Experimenteller Teil

5.1 Danksagungen

Mein spezieller Dank geht an die Herren Dipl.-Chem. P. Meletis und Dipl.-Chem. M. Fidan für ihre Diskussionsbereitschaft, kollegiale Hilfe bei zahlreichen chemischen und nicht chemischen Problemen, den kulinarisch „anspruchsvollen“ Mittagspausen und ganz besonders für das gute Laborklima.

Herrn Dr. T. Dittrich möchte ich ganz herzlich für die kritische Durchsicht meiner Arbeit danken.

Dem Team der Anorganischen Chemie I und besonders Herrn P. Behm gilt mein Dank für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren, den Herren R. Bürgel und Dr. P. Tommes danke ich für die Anfertigung der Massenspektren. Für die Aufnahme der Massenfeinbestimmungen danke ich der Abteilung Massenspektrometrie der Universität Bielefeld und besonders Herrn Dr. M. Letzel. Dem Serviceteam der Pharmazeutischen Chemie danke ich für die Durchführung der Elementaranalysen.

Den ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Arbeitskreises Herrn Dr. S. Lachenicht, Herrn Dr. W. Kotter, Frau Dr. D. Cougali, Herrn Dr. T. Dittrich, Herrn Dr. S. Schlecht, Herrn Dr. S. Rotzoll, Herrn Dipl.-Chem F. Kruska, Herrn Dipl.-Chem. A. Fischer, Herrn Dipl.-Chem. T. Hediger, Herrn Robin Visse und Frau Sabine Houben danke ich für ihre Unterstützung in Bereitstellen von Chemikalien und interessanten Diskussionen.

Mein größter Dank allerdings gilt meiner gesamten Familie, besonders meiner Mutter Ulrike Richrath, meinem Vater Franz Josef Richrath und meinem Lebensgefährten Jürgen Lansen, für die langjährige Unterstützung und Motivation. Ohne euch wäre ich nie soweit gekommen, vielen lieben Dank.

5.2 Lösungsmittel

Diethylether, Tetrahydrofuran

Zum Vortrocknen und Entfernen von Peroxiden werden die Ether einige Stunden über Kaliumhydroxid unter Rückfluss erhitzt und im Anschluss abdestilliert. Nach dem Einpressen von Natriumdraht und Zugabe einer geringen Menge Benzophenon werden die Ether in einem Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt bis eine dunkelblaue Verfärbung durch das entstehende Benzophenylketylradikal entsteht. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

Dichlormethan

Dichlormethan wird zunächst über Calciumhydrid im Dephlegmator über mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

Ethanol, Methanol

Die Alkohole werden über etwa 5g Magnesiumspänen pro Liter über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abdestillieren wird der Alkohol unter Stickstoffatmosphäre und über Molsieb 4 Å gelagert und die benötigten Mengen werden mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

N,N-Dimethylformamid

Zum Trocknen wird Dimethylformamid mehrmals über Phosphorpentoxid einige Stunden zum Sieden erhitzt, abdestilliert und über Molsieb 3 Å gelagert.

n-Hexan

Zur Reinigung von technischem Hexan wird dieses zum Sieden erhitzt und über eine 40cm-Füllkörper-Kolonnen abdestilliert.

Toluol

Nach der Zugabe von Natrium wird Toluol in einem Dephlegmator unter Stickstoffatmosphäre mehrere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die benötigten Mengen werden frisch abdestilliert und mittels einer vorher sekurierten Spritze über eine Serumkappe entnommen.

5.3 Analytik

NMR

Die folgende Übersicht zeigt die verwendeten Geräte von Kernresonanzspektren:

Kern	Anregungsfrequenz	Gerät
^1H -NMR	500 MHz	Brucker DRX-500
^{13}C -NMR	125 MHz	Brucker DRX-500

Als Lösungsmittel dient Deuteriochloroform, somit werden die Spektren anhand der Signale des Chloroforms auf 7.26 ppm (^1H) und 77.0 ppm (^{13}C) kalibriert. Die Kopplungskonstanten für ^3J -Kopplungen werden falls vorhanden in Hertz [Hz] angegeben.

Experimenteller Teil

GC/MS

Die gekoppelten GC/MS Messungen werden an einem Thermo Finnigan Trace DQS mit Quadrupoltrennsystem durchgeführt.

Chromatographie

Die Säulenchromatographie wird mit Kieselgel 60 Å von Fluka als Trägermaterial durchgeführt. Die Dünnschichtchromatographie wird mit Kieselgel 60 F₂₅₄, aufgebracht auf Aluminiumfolien der Firma Merck, durchgeführt. Die Detektion erfolgt mittels UV-Licht der Wellenlänge 254nm oder durch Iod Bedampfung mit Hilfe einer Iodkammer.

Chirale GC

Diese Messungen erfolgen auf der DANI Master GC mit der Säule DN-GAMMA, 25 Meter, I.D. 0.25 mm, Film 0.25 µm.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen werden an einem Perkin Elmer Series II CHN Analyzer 2400 des Institutes für pharmazeutische Chemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aufgenommen.

Massenfeinbestimmung

Die Massenfeinbestimmungen werden an einem VG Sector Field MS: Autospec X der Fakultät für Chemie – Organische Chemie I, Abteilung Massenspektrometrie F02-217 der Universität Bielefeld aufgenommen.

5.4 Allgemeine Arbeitstechniken

Die meisten metallorganischen Reaktionen sind hydrolyse- und/ oder oxidationsempfindlich und erfordern aufgrund dessen eine weitgehend wasser- und sauerstofffreie Umgebung. Zur Gewährleistung dieser wird im Labor eine kombinierte Vakuum-Stickstoff-Linie oder eine Argon-Gasflasche verwendet. Über diese Apparatur können die Glasapparaturen wahlweise mit einer Drehschieber-ölpumpe zum evakuieren oder mit der Stickstoff verbunden werden. Zwischen der Vakuum-Stickstoff-Linie und Drehschieberölpumpe befinden sich zwei mit Flüssigstickstoff gefüllte Kühlfallen. Der Stickstoff gelangt zunächst in einen mit Silikonöl gefüllten Blasenähler und anschließend durch ein mit Sicapent gefülltes U-Rohr, bevor es in die Linie gelangt. Im Anschluss an die Linie ist ein Überdruckventil geschaltet um einen konstanten Überdruck zu gewährleisten und das Eindringen von Feuchtigkeit und Luftsauerstoff zu verhindern. Vor jeder Reaktion wird der Reaktionskolben jeweils dreimal evakuiert und mit Stickstoff belüftet, diesen Vorgang nennt man sekurieren. Im Falle der Verwendung von Argon als Schutzgas wird das Reaktionsgefäß ausschließlich mit Argon mehrere Minuten begast.

Feststoffe werden vor dem Sekurieren in den Reaktionskolben eingewogen und die Lösungsmittel und Reagenzien erst im Anschluss mittels Spritze und Kanüle, welche zuvor ebenfalls sekuriert wurden, durch eine Serumkappe zugegeben. Das nachträgliche Einbringen größerer Mengen Lösungsmittel oder Feststoffe kann bei geöffneter Apparatur im kräftigen Stickstoffgegenstrom erfolgen.

Die Innentemperatur wird mit einem Thermometer der Firma Hanna Instruments (Model: H93530) mit Einstechfühler (Model HI 766 PC Typ K) oder mittels Drahtfühler (Model: HI 7665 Typ F) gemessen.

Für Temperaturen um 0 °C wird in einem Dewargefäß zerstoßenes Eis mit Wasser versetzt, bis zu -21 °C lassen sich mit einer Mischung aus zerstoßenem Eis und Natriumchlorid im ungefähren Verhältnis von 3:1 erzielen. Für Temperaturen um -78 °C wird in einem Dewargefäß Aceton mit einem Überschuss Trockeneis versetzt.

5.5 Versuche zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,2-Induktion

5.5.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 1) der Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen am Beispiel von 56aa

Zu einer Lösung des Allylethers **54a** (253 mg, 1 mmol) in 10 mL absolutem Ethanol unter Argonatmosphäre werden Phenylboronsäure **55a** (183 mg, 1.5 mmol), Cäsiumcarbonat (489 mg, 1.5 mmol), Palladiumacetat (5.5 mg, 0.025 mmol) und tri-*ortho*-Tolylphosphan (5.1 mg, 0.025 mmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 20 Stunden bei 25 °C gerührt, hiernach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird in 40 mL destilliertem Wasser und 40 mL Diethylether aufgenommen und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organische Phasen werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und nach abfiltrieren wird das Lösungsmittel entfernt. Das gelb-bräunliche ölige Rohprodukt wird säulenchromatographisch über Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 6:1 gereinigt, der R_F -Wert des Produkts **56aa** beträgt 0.7. Man erhält somit das Produkt **56aa** (152.5 mg, 0.61 mmol) als gelbes Öl mit 66% Ausbeute.

5.5.1.1 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56aa

Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **56aa** (153 mg, 0.61 mmol) mit 66% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 99:1 zugunsten des *trans*-Produktes.

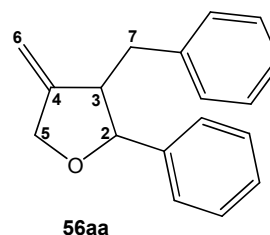
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.38 (m, 2H, CH₂Ph), 2.93 (m, 1H, **3-H**), 4.41 (dq, $J_d = 13.16$ Hz, $J_q = 2.13$ Hz, 1H, **5-H**), 4.54 (dt, $J_d = 13.24$ Hz, $J_t = 1.66$ Hz, 1H, **5-H**), 4.61 (d, $J = 6.31$ Hz, 1H, **2-H**), 4.75 (q, $J = 2.36$ Hz, 1H, C=CHH), 4.90 (q, $J = 2.05$ Hz, 1H, C=CHH), 7.19 (m, 10H, aromatische H).

Das *cis*-Diastereomer unterscheidet sich durch δ = 4.63 (d, $J = 1.90$ Hz, 1H, **2-H**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 38.7 C⁷, 53.0 C³, 71.9 C⁵, 86.4 C², 105.5 C⁶,
115.7 C^{arom.}, 121.1 C^{arom.}, 126.6 C^{arom.}, 126.7 C^{arom.},
128.0 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 129.6 C^{arom.}, 130.1 C^{arom.},
139.7 C^{arom.}, 141.8 C^{arom.}, 151.3 C⁴.



GC/MS

(RT: 9.71 min) *m/z* (%): 250 (2) [M]⁺, 158 (43), 129 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₈H₁₈O] 250.13520 (berechnet)
250.13577 (gemessen)

Elementaranalyse

C 85.73 %, H 8.28 % (gemessen mit 0.5 eq Hexan)
C 85.96 %, H 8.59 % (berechnet mit 0.5 eq Hexan)

5.5.1.2 4-Methylen-3-(4-(methylthio)benzyl)-2-phenyltetrahydrofuran 56ab

Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die 4-(Methylthio)phenylboronsäure **55b** umgesetzt und man erhält das

Experimenteller Teil

Produkt **56ab** (154 mg, 0.52 mmol) mit 52% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 89:11 zugunsten des *trans*-Produktes.

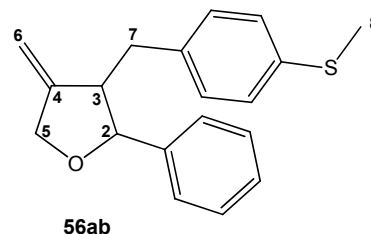
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.80 (m, 2H, CH₂Ar), 2.89 (m, 1H, **3-H**), 4.40 (m, 1H, **5-H**), 4.53 (m, 1H, **5-H**), 4.57 (d, *J* = 6.31 Hz, 1H, **2-H**), 4.76 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 4.90 (q, *J* = 1.26 Hz, 1H, C=CHH), 7.22 (m, 9H, aromatische **H**).

Das *cis*-Diastereomer unterscheidet sich durch δ = 4.61 (d, *J* = 1.58 Hz, 1H, **2-H**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 16.6 **C⁸**, 32.9 **C⁷**, 41.6 **C³**, 71.8 **C⁵**, 85.3 **C²**, 105.5 **C⁶**, 125.8 **C^{arom.}**, 126.8 **C^{arom.}**, 127.4 **C^{arom.}**, 128.7 **C^{arom.}**, 129.6 **C^{arom.}**, 130.1 **C^{arom.}**, 132.0 **C^{arom.}**, 130.1 **C^{arom.}**, 144.2 **C^{arom.}**, 153.0 **C⁴**.



GC/MS

(RT: 12.06 min (*trans*), RT: 12.10 min (*cis*)) *m/z* (%): 297 (5), 296 (23) [M]⁺, 158 (50), 137 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₉H₂₀OS] 296.12349 (berechnet)
296.12260 (gemessen)

5.5.1.3 3-(4-Chlorbenzyl)-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56ac**

Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die 4-Chlorphenylboronsäure **55c** umgesetzt und man erhält das

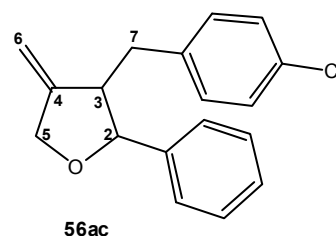
Produkt **56ab** (145 mg, 0.51 mmol) mit 51% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 97:3 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.90 (m, 2H, CH₂Ar), 2.98 (m, 1H, **3-H**), 4.50 (m, 1H, **5-H**), 4.64 (m, 1H, **5-H**), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, **2-H**), 4.84 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H, C=CHH), 5.01 (d, *J* = 1.58 Hz, 1H, C=CHH), 7.09 (d, *J* = 8.20 Hz, 2H, *meta*-H-ArCl), 7.28 (m, 7H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 37.9 **C⁷**, 52.8 **C³**, 71.8 **C⁵**, 86.4 **C²**,
105.6 **C⁶**, 126.7 **C^{arom.}**, 128.1 **C^{arom.}**, 128.9 **C^{arom.}**,
130.9 **C^{arom.}**, 133.5 **C^{arom.}**, 136.3 **C^{arom.}**, 151.1 **C⁴**.



GC/MS

(RT: 10.70 min) *m/z* (%): 284 (5) [M]⁺, 158 (72), 143 (100).

5.5.1.4 4-Methylen-2-phenyl-3-(4-(trifluormethoxy)benzyl)tetrahydrofuran **56ad**

Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure **55d** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ad** (77 mg, 0.23 mmol) mit 23% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 99:1 zugunsten des *trans*-Produktes.

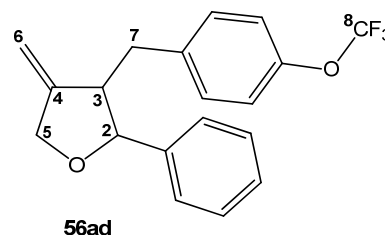
Experimenteller Teil

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.64 (m, 2H, CH₂Ar), 2.71 (m, 1H, **3-H**), 4.21 (dq, $J_d = 13.08$ Hz, $J_q = 2.15$ Hz, 1H, **5-H**), 4.35 (m, 1H, **5-H**), 4.37 (m, 1H, **2-H**), 4.57 (q, $J = 2.21$ Hz, 1H, C=CHH), 4.74 (q, $J = 2.00$ Hz, 1H, C=CHH), 6.79 (d, $J = 7.88$ Hz, 2H, *meta*-H-ArCl), 6.93 (m, 7H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 38.3 C⁷, 47.9 C³, 76.3 C⁵, 82.3 C²,
106.6 C⁶, 120.1 C⁸, 122.8 C^{arom.}, 127.5 C^{arom.},
129.2 C^{arom.}, 134.9 C^{arom.}, 138.1 C⁴, 149.3 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 9.53 min) m/z (%): 334 (4) [M]⁺, 213 (92), 158 (100).

5.5.1.5 3-(4-Methoxybenzyl)-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56ae

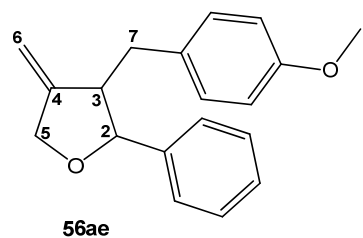
Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die 4-Methoxyphenylboronsäure **55e** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ae** (87 mg, 0.31 mmol) mit 31% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 98:2 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.67 (m, 2H, CH₂Ar), 2.77 (m, 1H, **3-H**), 3.59 (s, 3H, CH₃), 4.29 (dq, $J_d = 13.08$ Hz, $J_q = 2.15$ Hz, 1H, **5-H**), 4.42 (m, 1H, **5-H**), 4.49 (d, $J = 6.31$ Hz, 1H, **2-H**), 4.65 (q, $J = 2.21$ Hz, 1H, C=CHH), 4.78 (q, $J = 2.00$ Hz, 1H, C=CHH), 6.60 (d, $J = 8.51$ Hz, 2H, *meta*-H-ArCl), 7.05 (m, 7H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 37.9 C⁷, 40.0 C³, 55.7 C⁸, 71.9 C⁵, 86.3 C²,
 105.5 C⁶, 114.1 C^{arom.}, 114.6 C^{arom.}, 127.0 C^{arom.},
 128.0 C^{arom.}, 128.6 C^{arom.}, 129.1 C^{arom.}, 130.1 C^{arom.},
 131.8 C^{arom.}, 142.0 C^{arom.}, 151.4 C⁴, 159.1 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 10.91 min) *m/z* (%): 280 (10) [M]⁺, 158 (63), 121 (100).

5.5.1.6 (*E*)-4-Methylen-3-(non-2-enyl)-2-phenyltetrahydrofuran 56af

Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die (*E*)-Oct-1-enylboronsäure **55f** umgesetzt und man erhält das Produkt **56af** (91 mg, 0.32 mmol) mit 32% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 96:4 zugunsten des *trans*-Produktes.

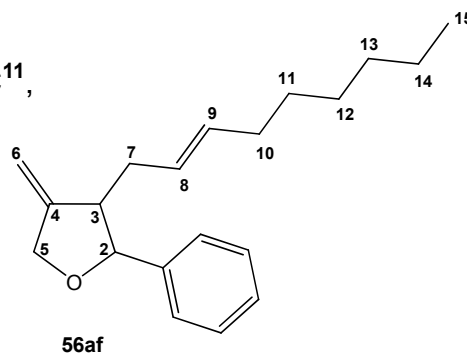
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.81 (m, 3H, CH₃), 1.21 (m, 10H, CH₂), 1.87 (m, 1H, CH-CHH), 2.33 (m, 1H, CH-CHH), 2.58 (m, 1H, **3-H**), 4.35 (dq, *J*_d = 13.24 Hz, *J*_q = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.54 (m, 1H, **5-H**), 4.92 (q, *J* = 2.05 Hz, 1H, **2-H**), 5.27 (m, 2H, C=CHH, CH=CH), 5.41 (m, 2H, C=CHH, CH=CH), 7.27 (d, *J* = 4.10 Hz, 2H, *ortho*-aromatische H), 7.38 (t, *J* = 7.72 Hz, 2H, *meta*-aromatische H), 7.53 (dd, *J* = 8.35 Hz, 1.10 Hz, 1H, *para*-aromatische H).

Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

$\delta = 15.0 \text{ C}^{15}$, 21.2 C^{14} , 24.4 C^{10} , 27.9 C^{13} , 31.5 C^{11} ,
 33.1 C^{12} , 34.7 C^7 , 58.1 C^3 , 70.5 C^5 , 90.3 C^2 ,
 109.6 C^6 , 120.9 C^8 , 123.4 C^9 , $125.0 \text{ C}^{\text{arom.}}$,
 $126.1 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $127.6 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $129.2 \text{ C}^{\text{arom.}}$,
 $130.0 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $136.5 \text{ C}^{\text{arom.}}$, 149.9 C^4 .



GC/MS

(RT: 10.70 min) m/z (%): 284 (32) $[\text{M}]^+$, 269 (38), 172 (45), 158 (100).

5.5.1.7 3-Isobutyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran 56ag

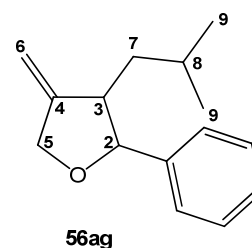
Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und die Isopropylboronsäure **55g** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ag** (61 mg, 0.28 mmol) mit 28% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 98:2 zugunsten des *trans*-Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

$\delta = 1.25$ (d, $J = 6.31$ Hz, 6H, CH_3), 1.29 (m, 2H, CH_2CH), 1.38 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),
 2.94 (q, $J = 14.51, 7.25$ Hz, 1H, **3-H**), 4.75 (m, 2H, **5-H**), 5.13 (d, $J = 10.40$ Hz, 1H,
2-H), 5.27 (t, $J = 1.42$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 5.30 (t, $J = 1.42$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 7.25 (m,
5H, aromatische **H**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

$\delta = 22.0 \text{ C}^9$, 28.0 C^8 , 31.8 C^3 , 35.7 C^7 , 69.3 C^5 , 86.5 C^2 ,
 101.3 C^6 , $124.5 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $127.0 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $129.7 \text{ C}^{\text{arom.}}$,
 $130.5 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $135.7 \text{ C}^{\text{arom.}}$, $141.7 \text{ C}^{\text{arom.}}$, 154.7 C^4 .



GC/MS

(RT: 10.70 min) m/z (%): 216 (1) $[M]^+$, 165 (10), 139 (12), 123 (85), 97 (100).

5.5.1.8 1-Methyl-4-((4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran-3-yl)methyl)-1H-pyrazol 56ah

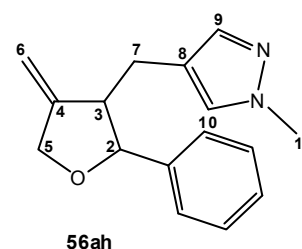
Nach der Vorschrift AAV 1 werden (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen **54a** und der 1-Methylpyrazol-4-boronsäurepinacolester **55h** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ah** (180 mg, 0.71 mmol) mit 71% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 96:4 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.73 (m, 2H, CH₂), 2.83 (m, 1H, **3-H**), 3.79 (s, 3H, CH₃), 4.39 (dq, J_d = 13.48 Hz, J_q = 1.94 Hz, 1H, **5-H**), 4.57 (d, J = 6.94 Hz, 1H, **5-H**), 4.60 (d, J = 13.24 Hz, 1H, **2-H**), 4.96 (q, J = 2.21 Hz 1H, C=CHH), 5.02 (q, J = 2.10 Hz, 1H, C=CHH), 7.11 (m, 2H, CHN).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 25.2 **C⁷**, 39.1 **C¹¹**, 52.7 **C³**, 71.9 **C⁵**, 85.9 **C²**, 105.1 **C⁶**, 118.3 **C⁸**, 126.1 **C^{arom.}**, 126.9 **C^{arom.}**, 128.1 **C^{arom.}**, 129.0 **C^{arom.}**, 132.3 **C¹⁰**, 139.8 **C⁹**, 151.7 **C⁴**.



GC/MS

(RT: 10.03 min) m/z (%): 254 (5) $[M]^+$, 158 (25), 108 (30), 95 (100).

5.5.1.9 3-Benzyl-2-methyl-4-methylen-tetrahydrofuran 56ba

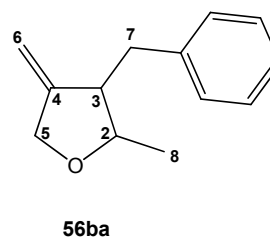
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en **54b** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ba** (90.2 mg, 0.48 mmol) mit 48% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 83:17 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.93 (d, J = 6.31 Hz, 3H, CH₃), 2.63 (m, 2H, CH₂Ph), 2.87 (m, 1H, **3-H**), 3.68 (quint, J = 6.46 Hz, 1H, **2-H**), 4.21 (dq, J_d = 13.24 Hz, J_q = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.35 (dt, J_d = 13.24 Hz, J_t = 1.42 Hz, 1H, **5-H**), 4.79 (q, J = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 4.78 (q, J = 2.05 Hz, 1H, C=CHH), 7.17 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 15.9 (*cis*) C⁸, 20.3 (*trans*) C⁸, 38.6 C⁷, 51.8 C³, 70.8 C⁵, 81.3 C², 104.7 C⁶, 115.7 C^{arom.}, 126.6 C^{arom.}, 128.8 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.}, 130.0 C^{arom.}, 140.1 C^{arom.}, 152.6 C⁴.



GC/MS

(RT: 6.50 min (*trans*), 6.71 min (*cis*)) m/z (%): 188 (5) [M]⁺, 143 (17), 129 (100), 97 (70).

5.5.1.10 2-Methyl-4-methylen-3-(4-(methylthio)benzyl)tetrahydrofuran 56bb

Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en **54b** und die 4-(Methylthio)phenylboronsäure **55b** umgesetzt und man erhält das

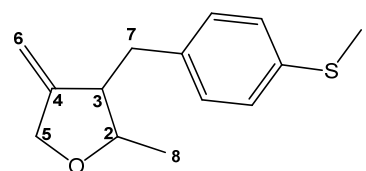
Produkt **56bb** (122 mg, 0.52 mmol) mit 52% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 89:11 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH₃), 2.41 (s, 3H, SCH₃), 2.58 (dd, *J* = 14.03, 8.04 Hz, 2H, CH₂Ar), 2.81 (dd, *J* = 14.19, 6.13 Hz, 1H, **3-H**), 3.66 (quint, *J* = 6.38 Hz, 1H, **2-H**), 4.19 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.21 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.78 (q, *J* = 2.36 Hz, 1H, C=CHH), 4.87 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 7.13 (m, 4H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 11.1 C⁹, 21.2 C⁸, 38.0 C⁷, 44.8 C³, 70.9 C⁵, 79.9 C², 114.9 C⁶, 127.6 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 130.4 C^{arom.}, 138.4 C^{arom.}, 149.5 C⁴.



56bb

GC/MS

(RT: 10.70 min 9.09 min (*trans*), 9.30 min (*cis*)) *m/z* (%): 234 (12) [M]⁺, 137 (100), 122 (8).

Massenfeinbestimmung

[C₁₄H₁₈OS] 234.10784 (berechnet)
234.10530 (gemessen)

5.5.1.11 3-(4-Chlorbenzyl)-2-methyl-4-methylenetetrahydrofuran 56bc

Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en **54b** und die Chlorphenylboronsäure **55c** umgesetzt und man erhält das Produkt **56bc** (69 mg,

Experimenteller Teil

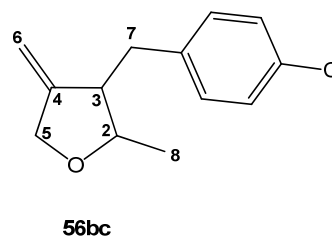
0.31 mmol) mit 31% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 83:17 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.96 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH₃), 2.41 (m, 1H, CHHAr), 2.59 (m, 1H, CHHAr), 2.81 (dd, *J* = 14.03, 6.46 Hz, 1H, **3-H**), 3.66 (quint, *J* = 6.31 Hz, 1H, **2-H**), 4.20 (dq, *J*_d = 13.24 Hz, *J*_q = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.34 (dt, *J*_d = 13.03 Hz, *J*_t = 1.85 Hz, 1H, **5-H**), 4.76 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 4.78 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 7.07 (m, 2H, *ortho*-aromatische H), 7.19 (m, 2H, *meta*-aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 20.3 C⁸, 37.9 C⁷, 51.7 C³, 70.8 C⁵, 81.1 C², 104.9 C⁶, 128.9 C^{arom.}, 130.8 C^{arom.}, 132.9 C^{arom.}, 138.6 C^{arom.}, 153.6 C⁴.



GC/MS

(RT: 7.75 min (*trans*), 7.98 min (*cis*)) *m/z* (%): 222 (1) [M]⁺, 143 (70), 125 (100).

5.5.1.12 2-Methyl-4-methylen-3-(4-trifluormethoxy)benzyl)tetrahydrofuran **56bd**

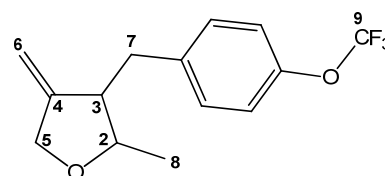
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en **54b** und die 4-(Trifluormethoxy)phenylboronsäure **55d** umgesetzt und man erhält das Produkt **56bd** (79 mg, 0.29 mmol) mit 29% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 86:14 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.03 (d, *J* = 5.99 Hz, 3H, CH₃), 2.49 (m, 1H, CHHAr), 2.71 (m, 1H, CHHAr), 2.91 (dd, *J* = 14.19, 6.62 Hz, 1H, **3-H**), 3.73 (quint, *J* = 6.31 Hz, 1H, **2-H**), 4.28 (dq, *J*_d = 13.24 Hz, *J*_q = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.41 (d, *J* = 13.24 Hz, 1H, **5-H**), 4.83 (q, *J* = 2.42 Hz, 1H, C=CHH), 4.95 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 7.14 (m, 2H, *ortho*-aromatische H), 7.22 (m, 2H, *meta*-aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 21.9 C⁸, 39.3 C⁷, 48.0 C³, 72.8 C⁵, 79.8 C², 116.6 C⁶, 121.5 C^{arom.}, 123.9 C^{arom.}, 130.7 C⁹, 136.6 C^{arom.}, 148.6 C⁴.



56bd

GC/MS

(RT: 6.52 min (*trans*), 6.71 min (*cis*)) *m/z* (%): 272 (1) [M]⁺, 213 (40), 175 (100).

5.5.1.13 3-(4-Methoxybenzyl)-2-methyl-4-methyltetrahydrofuran 56be

Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en **54b** und die 4-Methoxyphenylboronsäure **55e** umgesetzt und man erhält das Produkt **56bd** (65.4 mg, 0.30 mmol) mit 30% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 86:14 zugunsten des *trans*-Produktes.

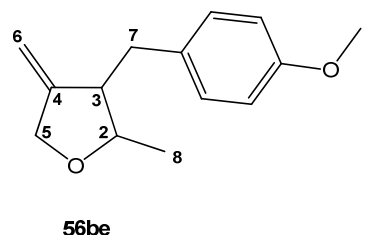
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.01 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH₃), 2.48 (m, 1H, CHHAr), 2.63 (m, 1H, CHHAr), 2.88 (dd, *J* = 13.87, 6.31 Hz, 1H, **3-H**), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (m, 1H, **2-H**), 4.27 (dq, *J*_d = 13.24 Hz, *J*_q = 2.21 Hz, 1H, **5-H**), 4.41 (d, *J* = 13.24 Hz, 1H, **5-H**), 4.86 (q, *J* = 2.31 Hz, 1H, C=CHH), 4.94 (q, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 6.83 (m, 2H, *ortho*-aromatische H), 6.96 (m, 2H, *meta*-aromatische H).

Experimenteller Teil

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 20.4 C⁸, 33.2 C⁷, 37.7 C³, 55.6 C⁹, 70.9 C⁵,
81.3 C², 104.6 C⁶, 114.1 C^{arom.}, 114.6 C^{arom.},
128.2 C^{arom.}, 130.2 C^{arom.}, 152.7 C⁴, 159.1 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 8.04 min (*trans*), 8.27 min (*cis*)) *m/z* (%): 218 (3) [M]⁺, 121 (100).

5.5.1.14 3-Benzyl-2-isopropyl-4-methyltetrahydrofuran 56ca

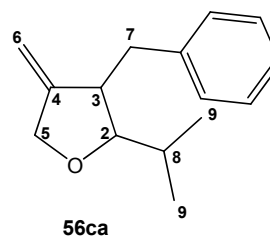
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(2-Bromallyloxy)-4-methylpent-1-en **54c** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **56ca** (110 mg, 0.51 mmol) mit 51% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 82:18 zugunsten des *trans*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.71 (d, *J* = 6.94 Hz, 3H, CH₃), 0.78 (d, *J* = 6.94 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (m, 1H, CHCH₃), 2.71 (m, 2H, CH₂Ph), 3.39 (m, 1H, **3-H**), 3.42 (m, 1H, **2-H**), 4.26 (m, 2H, **5-H**), 4.67 (d, *J* = 2.21 Hz, 1H, C=CHH), 4.83 (d, *J* = 1.58 Hz, 1H, C=CHH), 7.23 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 17.9 C⁹, 19.6 C⁹, 31.6 C⁸, 40.9 C⁷, 48.3 C³,
70.9 C⁵, 89.8 C², 105.2 C⁶, 126.6 C^{arom.}, 127.7 C^{arom.},
128.7 C^{arom.}, 129.7 C^{arom.}, 140.3 C^{arom.}, 141.7 C^{arom.},
152.3 C⁴.



GC/MS

(RT: 7.21 min (*trans*), 7.31 min (*cis*)) *m/z* (%): 216 (7) [M]⁺, 173 (15), 155 (45), 143 (45), 129 (85), 91 (100).

5.5.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 2) der Allylether am Beispiel von 54a

Nach einer Literaturvorschrift^[59] wird in einem sekurierten 100 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuulinie, Rückflusskühler und Septum 60%iges Natriumhydrid in Öl (0.4 g, 10 mmol) vorgelegt und in 30 mL absolutem THF suspendiert. Zu dieser Lösung wird langsam 1-Phenylprop-2-en-1-ol **52a** (1.34 g, 10 mmol) welches zuvor in 5 mL absolutem THF gelöst wird zugetropft. Es wird 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend weitere 16 Stunden zum Sieden erhitzt.

Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird 2,3-Dibrompropen **53** (2.0 g, 10 mmol) zugegeben und für weitere 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Nach 4 stündigem Rühren unter Rückfluss rühren wird die abgekühlte Lösung mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung versetzt.

Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt, welches durch eine Kondensation das saubere Produkt **54a** (1.65 g, 9.3 mmol) in 93% Ausbeute liefert.

5.5.2.1 (1-(2-Bromallyloxy)allyl)benzen 54a

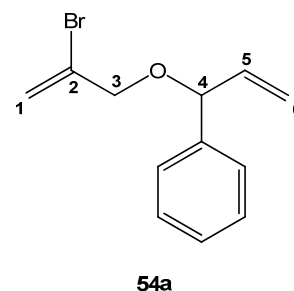
Nach der Vorschrift AAV 2 werden 1-Phenylprop-2-en-1-ol **52a** und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **54a** (1.65 g, 9.3 mmol) mit 93% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 4.01 (q, J = 1.26 Hz, 2H, CH₂O), 4.75 (d, J = 6.62 Hz, 1H, CHPh), 5.15 (dt, J_d = 10.30 Hz, J_t = 1.26 Hz, 1H, CH₂CH), 5.22 (dt, J_d = 17.23 Hz, J_t = 1.34 Hz, 1H, CH₂CH), 5.53 (s, 1H, C=CHH), 5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 5.86 (s, 1H, C=CHH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 72.4 C³, 83.5 C⁴, 117.4 C⁶, 117.7 C¹, 127.3 C^{arom.}, 129.8 C^{arom.}, 128.3 C^{arom.}, 128.9 C^{arom.}, 129.9 C^{arom.}, 138.6 C⁵, 140.7 C², 141.5 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 6.90 min) m/z (%): 253 [M]⁺ (1), 225 (2), 173 (7), 133 (36), 117 (42), 115 (40), 105 (100).

5.5.2.2 3-(2-Bromallyloxy)but-1-en 54b

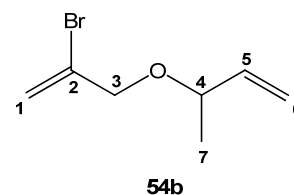
Nach der Vorschrift AAV 2 wird But-3-en-2-ol **52b** und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **54c** (1.127 g, 5.9 mmol) mit 59% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.29 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 3.93 (quint, *J* = 6.46 Hz, 3H, CHCH₃), 4.06 (m, 2H, CH₂), 5.18 (m, 2H, CH₂CH), 5.59 (s, 1H, C=CHH), 5.73 (m, 1H, CH=CH₂), 5.91 (s, 1H, C=CHH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 18.4 C⁷, 70.3 C³, 78.6 C⁴, 115.3 C⁶, 117.5 C¹, 137.6 C⁵, 139.9 C².



GC/MS

(RT: 2.92 min) *m/z* (%): 177 (21), 175 (21), 111 (72), 55 (100) 43 (96).

5.5.2.3 3-(2-Bromallyloxy)-4-methylpent-1-en 54c

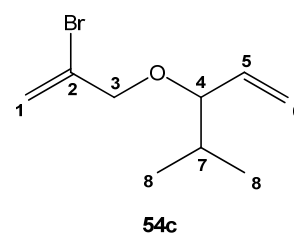
Nach der Vorschrift AAV 2 wird 4-Methylpent-1-en-3-ol **52c** und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **54c** (788 mg, 3.6 mmol) mit 36% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.89 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 1.80 (m, 1H, CHCH₃), 3.44 (t, *J* = 7.41 Hz, 2H, CHCH), 5.22 (m, 2H, CH=CH₂), 5.58 (q, *J* = 1.26 Hz, 1H, C=CHH), 5.66 (m, 1H, CH=CH₂), 5.91 (q, *J* = 1.58 Hz, 1H, C=CHH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 16.4 C⁸, 18.3 C⁸, 70.9 C³, 82.6 C⁴, 116.1 C⁶, 118.0 C¹, 136.1 C⁵, 141.2 C².



GC/MS

(RT: 4.18 min) m/z (%): 219 (1) $[M]^+$, 177 (93), 175 (100), 121 (58), 55 (53).

5.6 Versuche zu diastereomerenreinen hochsubstituierten Tetrahydrofuranen

5.6.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 3) der Ozonolyse am Beispiel von **64**

In einem Ozonolyserohr werden 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** (375 mg, 1.5 mmol) eingewogen, in 40 mL absolutem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. In die Lösung wird zunächst für einige Minuten Stickstoff und anschließend Sauerstoff eingeleitet. Nun erfolgt das Einleiten von Ozon, welches mit Hilfe eines Ozongenerators generiert wird, wobei das Ende der Ozonolyse durch eine tiefe Blaufärbung der Lösung angezeigt wird. Im Anschluss wird erneut Sauerstoff, bis zur Entfärbung der Lösung, eingeleitet. Nach abschließendem Durchleiten von Stickstoff für einige Minuten wird die Lösung mit 1 mL Dimethylsulfid versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und das gelb-bräunliche Rohprodukt mittels Säulenchromatographie gereinigt. Hierbei wird als Laufmittel ein Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 6:1 verwendet mit einem R_F -Wert von 0.5 des Produktes **64**. Somit erhält man mit 60% Ausbeute das gelbe ölige Produkt **64** (228 mg, 0.9 mmol).

5.6.1.1 (4*S*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-on **64**

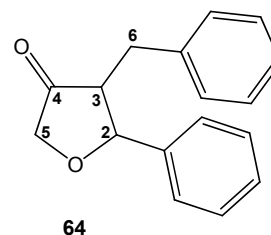
Nach der Vorschrift AAV 3 wird 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** ozonolysiert und man erhält das Produkt **64** (228 mg, 0.9 mmol) in 60% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.73 (m, 1H, **3-H**), 2.92 (m, 2H, CH₂Ph), 3.84 (q, *J* = 17.34 Hz, 1H, **5-H**), 4.25 (d, *J* = 16.08 Hz, 1H, **5-H**), 4.73 (d, *J* = 9.48 Hz, 1H, **2-H**), 7.30 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 32.6 C⁶, 56.4 C³, 72.1 C⁵, 84.0 C², 126.8 C^{arom.}, 127.1 C^{arom.}, 129.1 C^{arom.}, 129.8 C^{arom.}, 130.3 C^{arom.}, 131.9 C^{arom.}, 140.1 C^{arom.}, 142.0 C^{arom.}, 216.1 C⁴.



GC/MS

(RT: 9.91 min) *m/z* (%): 252 (1) [M]⁺, 193 (10), 161 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₇H₁₆O₂] 252.11503 (berechnet)
252.11460 (gemessen)

5.6.2 Hydroborierung

5.6.2.1 ((3*R*,4*R*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydro-furan-3-yl)methanol **65**

Nach einer Literaturvorschrift^[66] wird in einem sekurierten 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlíne und Septum 0.6 mL des 2 M Boran-Dimethylsulfid-Komplexes in THF vorgelegt und mit 10 mL absolutem THF gelöst.

Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt und 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** (211 mg, 0.85 mmol) welches zuvor in 5 mL absolutem THF gelöst wird zugegeben. Es wird weitere 15 Minuten bei 0°C gerührt und nach Erwärmen auf Raumtemperatur weitere 2 Stunden. Es werden 0.6 g Natrium-

Experimenteller Teil

hydroxid in 5 mL destilliertem Wasser gelöst und diese 3 molare Natronlauge wird vorsichtig zur Reaktionsmischung zugetropft. Nach einer weiteren Stunde des Rührens bei Raumtemperatur werden 4.3 mL einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung zugetropft.

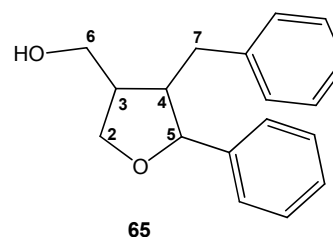
Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **65** (226 mg, 0.84 mmol) in 99% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 9:1 zugunsten des (3*R*)-**65** Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.72 (m, 2H, CH₂Ph), 2.83 (m, 1H, **4-H**), 3.78 (m, 1H, CH₂OH) 3.88 (dd, J = 10.56 Hz, 5.52 Hz, 1H, CH₂OH), 4.05 (dd, J = 8.99 Hz, 5.52 Hz, 1H, **2-H**), 4.28 (dd, J = 8.51 Hz, 6.62 Hz, 1H, **2-H**), 4.72 (d, J = 6.62 Hz, 1H, **5-H**), 7.18 (m, 5H, aromatische **H**), 7.70 (s, 5H, aromatische **H**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 33.1 **C**⁷, 41.2 **C**⁴, 51.4 **C**³, 61.7 **C**⁶, 71.6 **C**², 85.4 **C**⁵, 126.2 **C**^{arom.}, 126.5 **C**^{arom.}, 126.6 **C**^{arom.}, 127.8 **C**^{arom.}, 128.7 **C**^{arom.}, 128.9 **C**^{arom.}, 129.0 **C**^{arom.}, 129.1 **C**^{arom.}, 140.4 **C**^{arom.}.



GC/MS

(RT: 10.81 min (3*S*), 11.14 min (3*R*)) m/z (%): 268 (41) [M]⁺, 190 (25), 177 (27), 145 (95), 91 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₈H₂₀O₂] 268.14633 (berechnet)
268.14690 (gemessen)

5.6.3 Epoxidierung

5.6.3.1 (3S,6R,7S)-7-Benzyl-6-phenyl-1,5-dioxaspiro-[2.4]heptan 69

Nach einer Literaturvorschrift^[67] wird in einem sekurierten 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuuminlinie und Septum 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** (125 mg, 0.5 mmol) vorgelegt und in 7 mL absolutem Dichlormethan gelöst. Hinzu gibt man die *meta*-Chlorperbenzoesäure **68** (112 mg, 0.65 mmol) welche zuvor in 7 mL absolutem Dichlormethan gelöst wurde und lässt 18 Stunden bei Raumtemperatur rühren.

Die Reaktionslösung wird jeweils mit 40 mL 40%iger wässriger Natriumhydrogensulfidlösung und anschließend mit gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfidlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet.

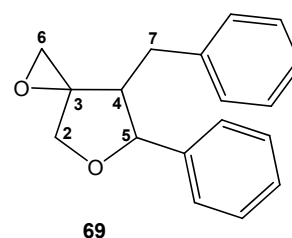
Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das gelbbraunliche Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie gereinigt wird. Hierbei wird als Laufmittel ein Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 2:1 verwendet mit einem R_F -Wert von 0.5 erhält man mit 71% Ausbeute das gelbe ölige Produkt **69** (51 mg, 0.38 mmol).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.55 (m, 2H, CH₂Ph), 2.81 (d, J = 4.10 Hz, 1H, **4-H**), 2.81 (dd, J = 7.09 Hz, 4.26 Hz, 2H, CH₂O), 3.95 (d, J = 10.72 Hz, 1H, **2-H**), 4.25 (d, J = 10.72 Hz, 1H, **2-H**), 4.81 (d, J = 5.04 Hz, 1H, **5-H**), 7.24 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 37.3 C⁷, 47.2 C⁶, 51.9 C⁴, 67.5 C³, 72.1 C², 86.6 C⁵, 126.6 C^{arom.}, 126.9 C^{arom.}, 128.0 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 128.9 C^{arom.}, 129.3 C^{arom.}, 141.7 C^{arom.}, 145.9 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 10.25 min (3S), 10.45 min (3R)) *m/z* (%): 266 (10) [M]⁺, 145 (42), 129 (90), 91 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₈H₂₈O₂] 266.13068 (berechnet)
266.13110 (gemessen)

5.6.4 Friedel-Crafts-Alkylierung

5.6.4.1 (1S,3aS,8aR)-1,3a-Dimethyl-3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-indeno[1,2-c]-furan **72**

In einem 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie und Septum wird Aluminiumtrichlorid (53 mg, 0.4 mmol) eingewogen und sekuriert. Es werden 3-Benzyl-2-methyl-4-methylen-tetrahydrofuran **56ba** (38 mg, 0.2 mmol) in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst und die Reaktion wird 51 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Lösung wird auf Eis gegossen und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet.

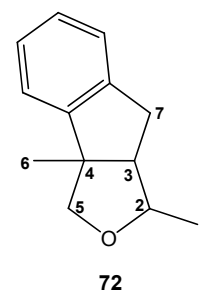
Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das bräunliche Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie gereinigt wird. Hierbei wird als Laufmittel ein Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 6:1 verwendet. Man erhält das gelbe ölige Produkt **72** (21 mg, 0.11 mmol) mit einem R_F-Wert von 0.4 in 57% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.17 (d, *J* = 6.31 Hz, 3H, CH₃CH), 1.26 (s, 3H, CH₃C), 2.49 (m, 1H, CH), 3.22 (d, *J* = 15.45 Hz, 1H, CH₂), 3.57 (d, *J* = 15.45 Hz, 1H, CH₂), 4.52 (d, *J* = 11.98 Hz, 1H, CH₂O), 4.59 (dd, *J* = 11.98, 4.73 Hz, 1H, CH₂O), 4.69 (s, 1H, CHCH₃), 7.22 (m, 4H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 18.3 C¹, 21.2 C⁶, 31.9 C⁷, 47.5 C⁴, 52.1 C³, 76.6 C², 77.6 C⁵, 122.9 C^{arom.}, 123.0 C^{arom.}, 123.7 C^{arom.}, 124.9 C^{arom.}, 137.7 C^{arom.}, 145.9 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 6.37 min (3*R*), 6.74 min (3*S*)) *m/z* (%): 188 (32) [M]⁺, 173 (30), 97 (79), 91 (100).

5.6.5 Hydrierung

5.6.5.1 (2*R*,3*R*)-3-Benzyl-4-methyl-2-phenyltetrahydrofuran 75

In einem 50 mL Einhalskolben mit Abgang zur Wasserstoff-Vakuulinie werden 3-Benzyl-4-methylen-2-phenyltetrahydrofuran **56aa** (185 mg, 0.74 mmol) vorgelegt und in 20 mL absolutem Methanol gelöst. Hinzu gibt man eine Spatelspitze Palladium/Kohle und lässt 2 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre bei 0°C rühren.

Die Reaktionslösung wird über Kieselgel abfiltriert und nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man das gelbliche ölige Produkt **75** (132 mg, 0.53 mmol) mit 71% Ausbeute

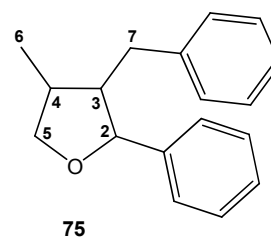
Experimenteller Teil

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.86 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H, CH₃), 1.76 (m, 1H, **3-H**), 2.16 (m, 1H, **4-H**), 2.45 (m, 2H, CH₂Ph), 3.66 (t, *J* = 8.20 Hz, 1H, **5-H**), 3.73 (m, 1H, **5-H**), 4.53 (d, *J* = 5.51 Hz, 1H, **2-H**), 7.23 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 17.6 C⁶, 37.8 C⁷, 40.5 C⁴, 57.0 C³, 75.7 C⁵,
87.3 C², 126.4 C^{arom.}, 126.8 C^{arom.}, 127.6 C^{arom.},
127.9 C^{arom.}, 128.6 C^{arom.}, 129.1 C^{arom.}, 129.3 C^{arom.},
129.6 C^{arom.}, 140.4 C^{arom.}, 141.3 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 9.50 min, 9.77 min) *m/z* (%): 252 (30) [M]⁺, 174 (26), 160 (39), 145 (40), 104 (50), 91 (100).

5.6.6 Reduktion

5.6.6.1 (3*S*,4*R*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyltetrahydrofuran-3-ol 76

Nach einer Literaturvorschrift^[69] wird in einem sekurierten 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie und Septum (4*S*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-on **64** (93 mg, 0.37 mmol) vorgelegt und in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Abkühlen auf -78 °C wird Lithium-triethylborhydrid 1 M in THF (0.59 mL, 0.48 mmol) zugetropft und 2 Stunden bei -78°C gerührt.

Nach Zugabe von 1 mL destilliertem Wasser wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird mit 10 mL gesättigter wässriger Natrium-

hydrogencarbonatlösung, 2 mL 30%iger Wasserstoffperoxidlösung hydrolysiert und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

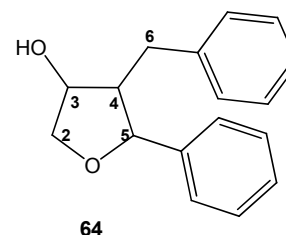
Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal jeweils mit 20 mL mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **64** (80 mg, 0.31 mmol) in 85% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 91:9 zugunsten des (3*S*)-**64** Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.49 (m, 2H, CH₂Ph), 2.86 (dd, *J* = 13.71, 6.46 Hz, 1H, **4-H**), 3.96 (dd, *J* = 14.03, 7.41 Hz, 1H, **2-H**), 4.07 (dd, *J* = 9.77, 5.04 Hz, 1H, **2-H**), 4.29 (m, 1H, **3-H**), 4.56 (d, *J* = 6.94 Hz, 1H, **5-H**), 7.25 (m, 10H, aromatische **H**).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 36.2 **C⁶**, 57.0 **C⁴**, 66.7 **C²**, 73.5 **C³**, 84.9 **C⁵**,
125.1 **C^{arom.}**, 125.4 **C^{arom.}**, 125.6 **C^{arom.}**, 126.7 **C^{arom.}**,
127.5 **C^{arom.}**, 127.7 **C^{arom.}**, 127.9 **C^{arom.}**, 138.0 **C^{arom.}**,
140.4 **C^{arom.}**.



GC/MS

(RT: 10.28 min (3*S*), 10.44 min (3*R*)) *m/z* (%): 254 (70) [M]⁺, 145 (80), 107 (86), 91 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₇H₁₈O₂] 254.13068 (berechnet)
254.13060 (gemessen)

5.6.7 Addition an die Ketogruppe

5.6.7.1 (3*S*,4*S*,5*R*)-4-Benzyl-3-methyl-5-phenyltetra-hydrofuran-3-ol **77**

Nach einer Literaturvorschrift^[70] wird in einem sekurierten 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlíne und Septum (4*S*,5*R*)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(2*H*)-on **64** (83 mg, 0.33 mmol) vorgelegt und in 10 mL absolutem Diethylether gelöst. Nach Abkühlen auf -78 °C wird Methyllithium 1.6 M in Diethylether (0.21 mL, 0.33 mmol) zugetropft und anschließend eine Stunde bei -78°C gerührt.

Nach Erwärmen der Reaktionslösung auf -20°C wird mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

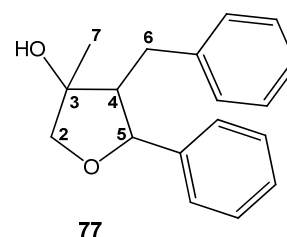
Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **77** (85 mg, 0.32 mmol) in 96% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 84:16 zugunsten des (3*S*)-**77** Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.05 (s, 3H, CH₃), 2.74 (dd, *J* = 13.87, 5.36 Hz, 1H, **4-H**), 2.95 (dd, *J* = 13.71, 9.30 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.90 (d, *J* = 9.77 Hz, 1H, **2-H**), 4.00 (d, *J* = 9.46 Hz, 1H, **2-H**), 4.75 (d, *J* = 9.46 Hz, 1H, **5-H**), 7.17 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 23.2 C⁷, 34.2 C⁶, 54.0 C⁴, 76.7 C², 80.5 C³, 84.9 C⁵, 123.1 C^{arom.}, 123.4 C^{arom.}, 123.6 C^{arom.}, 124.8 C^{arom.}, 125.4 C^{arom.}, 125.6 C^{arom.}, 126.7 C^{arom.}, 137.8 C^{arom.}, 141.2 C^{arom.}.



GC/MS

(RT: 10.19 min (3S), 10.25 min (3R)) *m/z* (%): 268 (50) [M]⁺, 159 (100), 91 (93).

Massenfeinbestimmung

[C₁₈H₂₀O₂] 268.14633 (berechnet)
268.14780 (gemessen)

5.6.8 Baeyer-Villiger-Oxidation

5.6.8.1 (5S,6R)-5-Benzyl-6-phenyl-1,3-dioxan-4-on **79**

Nach einer Literaturvorschrift^[72] wird in einem sekurierten 50 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuulinie und Septum, (4S,5R)-4-Benzyl-5-phenyldihydrofuran-3(2H)-on **64** (202 mg, 0.8 mmol) und Lithiumcarbonat (13 mg, 0.24 mmol) vorgelegt und in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von *meta*-Chlorperbenzoesäure **68** (357 mg, 1.6 mmol) wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend wird mit jeweils 30 mL gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung und gesättigter wässriger Natriumsulfatlösung hydrolysiert. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Essigsäureethylester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das bräunliche Rohprodukt, welches mittels Säulenchromatographie gereinigt wird. Hierbei wird als Laufmittel ein Gemisch aus Hexan und Essigsäureethylester im Verhältnis 6:1 verwendet und man erhält das gelbe ölige Produkt **72** (109 mg, 0.41 mmol) mit einem R_F-Wert von 0.3 und mit 51% Ausbeute.

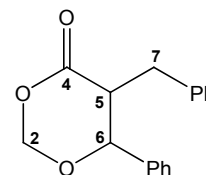
Experimenteller Teil

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.68 (m, 2H, CH₂Ph), 3.28 (m, 1H, **5-H**), 4.55 (d, *J* = 10.09 Hz, 1H, **6-H**), 5.18 (d, *J* = 5.67 Hz, 1H, **2-H**), 5.35 (d, *J* = 5.67 Hz, 1H, **2-H**), 7.22 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 33.3 C⁷, 49.6 C⁵, 80.5 C⁶, 93.2 C², 80.5 C³, 84.9 C⁵, 127.3 C^{arom.}, 127.8 C^{arom.}, 129.1 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.}, 129.8 C^{arom.}, 130.0 C^{arom.}, 137.9 C^{arom.}, 140.0 C^{arom.}, 170.0 C⁴.



75

GC/MS

(RT: 10.82 min) *m/z* (%): 268 (13) [M]⁺, 238 (13), 193 (22), 176 (72), 91 (100).

5.7 Weitere Anwendungen der Domino-Heck-Suzuki-Reaktion

5.7.1 Vorstufen

5.7.1.1 3-(Allyloxy)-2-bromprop-1-en **84**

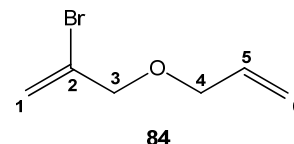
Nach der Vorschrift AAV 2 wird Prop-2-en-1-ol und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **84** (1.186 g, 6.7 mmol) mit 67% Ausbeute

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 3.87 (d, *J* = 5.67 Hz, 2H, CH₂CH), 3.93 (s, 2H, CH₂O), 5.05 (d, *J* = 10.40 Hz, 1H, HC=CHH), 5.14 (d, *J* = 17.02 Hz, 1H, HC=CHH), 5.44 (s, 1H, C=CHH), 5.74 (m, 1H, CH), 5.76 (s, 1H, C=CHH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 71.6 C⁴, 74.3 C³, 117.8 C⁶, 117.9 C¹, 129.9 C⁵, 134.5 C².



GC/MS

(RT: 2.71 min) *m/z* (%): 177 (1) [M]⁺, 175 (1), 121 (50), 119 (52), 97 (60), 41 (100).

5.7.1.2 2-Bromhepta-1,6-dien **87**

In einem 100 mL Dreihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuumlínie, Tropftrichter und Septum werden Magnesiumspäne (0.3 g, 12.3 mmol) eingewogen und sekuriert, wobei während des Evakuierens ausgeheizt wird. Die Magnesiumspäne werden mit 5 mL absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Es werden 4-Brombut-1-en **86** (1.01 mL, 10 mmol) in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran im Tropftrichter gelöst und der Grignard mit einer kleinen Menge gestartet. Danach wird die Lösung langsam so zugetropft, dass die Reaktion in Gang gehalten wird. Nachdem die gesamte Lösung zugetropft ist, wird die Reaktionsmischung mit weiteren 10 mL absolutem Tetrahydrofuran versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wird auf 0°C gekühlt und 2,3-Dibrompropen **53** (0.98 mL, 10 mmol) im Tropftrichter in 5 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Unter Eisbadkühlung wird diese Lösung langsam zugetropft und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Experimenteller Teil

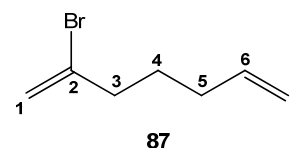
Die Lösung wird auf Eis gegossen und mit 20 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das bräunliche Rohprodukt wird durch eine Kondensation gereinigt und man erhält mit 23% Ausbeute das flüssige farblose Produkt **87** (403 mg, 2.3 mmol).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.66 (quint, , J = 7.41 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.08 (q, J = 7.15 Hz, 2H, CH₂CH), 2.43 (t, J = 7.25 Hz, 2H, CH₂C), 5.01 (m, 2H, CH=CH₂), 5.40 (d, J = 1.58 Hz, 1H, C=CHH), 5.57 (d, J = 1.26 Hz, 1H, C=CHH), 5.80 (s, 1H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 27.4 C⁴, 32.7 C⁵, 41.1 C³, 115.6 C⁷, 117.0 C¹, 129.9 C², 138.4 C⁶.



GC/MS

(RT: 2.64 min) m/z (%): 175 (1) [M]⁺, 148 (7), 146 (7), 95 (98), 54 (100).

5.7.1.3 4-(2-Bromallyloxy)but-1-en **95**

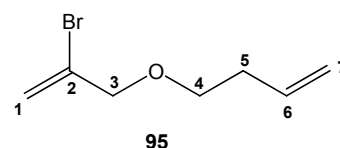
Nach der Vorschrift AAV 2 wird But-3-en-1-ol **94** und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **84** (1.186 g, 6.7 mmol) mit 67% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.37 (qt, $J_q = 6.73$ Hz, $J_t = 1.38$ Hz, 2H, CH₂CH), 3.53 (t, $J = 6.62$ Hz, 2H, CH₂CH₂), 4.10 (s, 2H, CH₂O), 5.06 (d, $J = 10.09$ Hz, 1H, HC=CHH), 5.12 (dq, $J_d = 17.42$ Hz, $J_q = 1.47$ Hz, 1H, HC=CHH), 5.61 (s, 1H, C=CHH), 5.84 (m, 1H, CH), 5.92 (s, 1H, C=CHH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 26.0 C⁵, 70.2 C⁴, 74.7 C³, 117.1 C⁷, 117.7 C¹, 130.1 C⁶, 135.3 C².



GC/MS

(RT: 3.42 min) *m/z* (%): 191 (1) [M]⁺, 155 (21), 149 (21), 121 (100), 119 (76), 41 (97).

5.7.1.4 *tert*-Butyl-allyl(2-bromallyl)carbamat 92

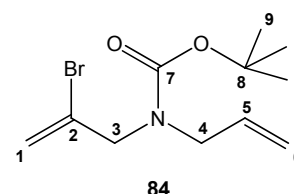
Nach der Vorschrift AAV 2, mit absolutem Toluol als Lösungsmittel, wird *tert*-Butyl allylcarbamat **91** und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **92** (830 mg, 3 mmol) mit 30% Ausbeute

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.46 (s, 9H, CH₃), 3.86 (m, 2H, CH₂CH), 4.04 (m, 2H, CH₂O), 5.13 (m, 1H, HC=CH₂), 5.15 (s, 1H, C=CHH), 5.56 (s, 1H, C=CHH), 5.76 (m, 1H, CH).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 28.7 C⁹, 48.0 C⁴, 63.0 C³, 81.3 C⁸, 117.1 C¹, 121.1 C⁶, 122.3 C², 133.8 C⁵, 154.6 C⁷.



GC/MS

(RT: 6.02 min) m/z (%): 276 (1) $[M]^+$, 221 (10), 219 (10), 110 (100), 57 (85).

5.7.2 Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen

5.7.2.1 3-Benzyl-4-methylen tetrahydrofuran **85**

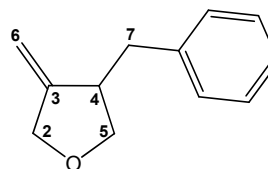
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-(Allyloxy)-2-bromoprop-1-en **84** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **85** (131 mg, 0.75 mmol) mit 75% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 2.64 (dd, J = 15.13, 11.35 Hz, 2H, CH_2Ph), 2.87 (m, 1H, **4-H**), 3.60 (dd, J = 8.83, 5.99 Hz, 1H, **5-H**), 3.87 (dd, J = 8.15, 6.62 Hz, 1H, **5-H**), 4.36 (d, J = 2.21 Hz, 2H, **2-H**), 4.91 (q, J = 2.31 Hz, 1H, C=CHH), 4.97 (q, J = 2.00 Hz, 1H, C=CHH), 7.19 (m, 5H, aromatische H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

δ = 39.2 C^7 , 45.7 C^4 , 72.1 C^5 , 74.0 C^2 , 104.5 C^6 ,
126.6 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 126.9 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 128.9 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 129.2 $\text{C}^{\text{arom.}}$,
129.5 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 140.4 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 151.8 C^4 .



85

GC/MS

(RT: 6.42 min) m/z (%): 174 (1) $[M]^+$, 129 (24), 91 (100), 83 (94).

5.7.2.2 ((2-Methylen-cyclopentyl)methyl)benzen 88

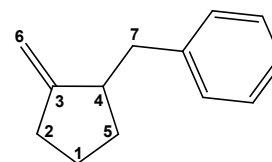
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 2-Bromhepta-1,6-dien **87** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **88** (84 mg, 0.49 mmol) mit 49% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 1.23 (m, 2H, **5-H**), 1.33 (m, 2H, **1-H**), 2.09 (q, J = 7.15 Hz, 2H, **2-H**), 2.37 (dt, J_d = 7.78 Hz, J_t = 2.29 Hz, 2H, CH_2Ph), 2.97 (dd, J = 13.40, 5.20 Hz, 1H, **4-H**), 5.28 (m, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 5.50 (s, 1H, $\text{C}=\text{CHH}$), 7.33 (m, 5H, aromatische **H**).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

δ = 22.9 C^1 , 31.5 C^5 , 32.3 C^2 , 39.8 C^7 , 44.6 C^4 , 103.6 C^6 , 124.7 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 125.1 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 126.1 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 127.2 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 128.0 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 140.5 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 155.2 C^3 .



88

GC/MS

(RT: 5.99 min) m/z (%): 172 (49) $[\text{M}]^+$, 91 (100), 81 (59), 80 (52), 79(32).

5.7.2.3 *tert*-Butyl-3-benzyl-4-methylenpyrrolidin-1-carboxylat 93

Nach der Vorschrift AAV 1 werden *tert*-Butyl-allyl(2-bromallyl)carbammat **92** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **93** (232 mg, 0.85 mmol) mit 87% Ausbeute.

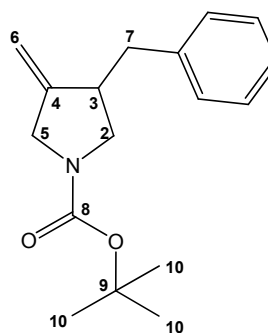
Experimenteller Teil

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.55 (s, 9H, CH₃), 2.94 (m, 2H, CH₂Ph), 3.16 (m, 1H, **3-H**), 3.48 (m, 1H, **2-H**), 3.73 (m, 1H, **2-H**), 4.00 (m, 2H, **5-H**), 5.02 (m, 2H, C=CH₂), 7.31 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 28.8 C¹⁰, 39.1 C⁷, 51.3 C⁵, 51.4 C³, 51.6 C², 79.8 C⁹, 106.6 C⁶, 126.7 C^{arom.}, 127.1 C^{arom.}, 127.6 C^{arom.}, 128.8 C^{arom.}, 129.2 C^{arom.}, 142.2 C^{arom.}, 149.9 C⁴, 154.9 C⁸.



93

GC/MS

(RT: 9.32 min) *m/z* (%): 273 (1) [M]⁺, 217 (6), 182 (15), 126 (100), 57 (90).

5.7.2.4 3-Benzyl-4-methyltetrahydro-2H-pyran 96

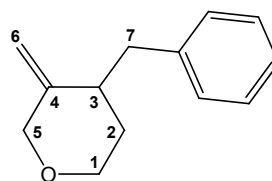
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 4-(2-Bromallyloxy)but-1-en **95** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **96** (135 mg, 0.72 mmol) mit 72% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = .63 (m, 2H, **2-H**), 2.12 (m, 1H, **3-H**), 2.57 (m, 2H, CH₂Ph), 3.49 (s, 1H, **1-H**), 3.92 (m, 2H, **5-H**), 4.20 (d, *J* = 11.98 Hz, 1H, **1-H**), 4.85 (s, 1H, C=CHH), 4.92 (s, 1H, C=CHH), 7.21 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 33.6 C², 39.1 C⁷, 39.9 C³, 65.4 C¹, 71.7 C⁵,
107.8 C⁶, 124.7 C^{arom.}, 126.3 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.},
131.0 C^{arom.}, 142.2 C^{arom.}, 148.7 C⁴.



96

GC/MS

(RT: 7.00 min) *m/z* (%): 188 (1) [M]⁺, 129 (8), 97 (100), 91 (72).

5.7.3 Ozonolyse zu 4-Benzylidihydrofuran-3(2H)-on

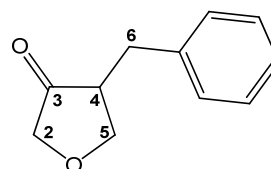
Nach der Vorschrift AAV 3 wird 3-Benzyl-4-methylenetetrahydrofuran **85** ozonolysiert und man erhält das Produkt (106 mg, 0.6 mmol) in 40% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.66 (dd, *J* = 10.09 Hz, 14.19 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.79 (m, 1H, **4-H**), 3.16 (dd, *J* = 4.10 Hz, 14.19 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.85 (m, 2H, **5-H**), 4.07 (d, *J* = 17.34 Hz, 1H, **2-H**), 4.31 (t, *J* = 8.67 Hz, 1H, **2-H**), 7.23 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 34.0 C⁶, 49.2 C⁴, 71.6 C⁵, 72.3 C², 127.1 C^{arom.},
127.6 C^{arom.}, 129.0 C^{arom.}, 129.2 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.},
138.9 C^{arom.}, 216.1 C⁴.



GC/MS

(RT: 6.64 min) *m/z* (%): 176 (32) [M]⁺, 117 (100), 91 (58).

5.8 Versuche zur diastereoselektiven Domino-Heck-Suzuki-Reaktion unter 1,3-Induktion

5.8.1 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 4) der Säuren am Beispiel von **104a**

In einem sekurierten 100 mL Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-Vakuuminie und Septum wird Diisopropylamin (0.56 mL, 4 mmol) in 10 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wird langsam eine *n*-Butyllithiumlösung 1.6M in Hexan (2.5 mL, 4 mmol) zugetropft, so dass die Innentemperatur -70°C nicht übersteigt. Anschließend lässt man 30 Minuten bei 0°C rühren und gibt im Anschluss langsam die in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöste Pent-4-ensäure (0.2 ml, 2 mmol) hinzu. Nach zwei Stunden Raumtemperatur rühren wird die Reaktionslösung wieder auf 0°C abgekühlt und langsam 2,3-Dibrompropen **53** (0.2 mL, 2 mmol), welches zuvor in 4 mL absolutem Tetrahydrofuran gelöst wurde, zugetropft. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird 20 Stunden gerührt.

Die Reaktionslösung wird mit 10 mL gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung hydrolysiert und mit 10 mL 2 molarer Schwefelsäure angesäuert. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 40 mL 20%iger Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Diese wässrige Phase wird vorsichtig mit 20 mL 6 molarer Schwefelsäure angesäuert und erneut dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert. Diese vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **104a** (443 mg, 2 mmol) mit 99% Ausbeute.

5.8.1.1 2-Allyl-4-brompent-4-ensäure **104a**

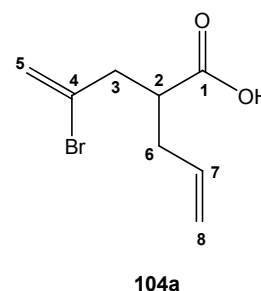
Nach der Vorschrift AAV 4 werden Pent-4-ensäure und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **104a** (443 mg, 2 mmol) mit 99% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.34 (m, 2H, CH₂CH), 2.58 (dd, J = 14.82 Hz, 6.62 Hz, 1H, CHC=O), 2.80 (dd, J = 14.50 Hz, 7.88 Hz, 1H, CH₂C), 2.93 (quint, J = 7.09 Hz, 1H, CH₂C), 5.09 (m, 2H, CH₂=CH), 5.49 (d, J = 1.58 Hz, 1H, CH₂=C), 5.66 (d, J = 0.95 Hz, 1H, CH₂=C), 5.77 (m, 1H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 35.5 C⁶, 42.8 C², 43.7 C³, 118.5 C⁸, 119.7 C⁵, 131.1 C⁴, 136.7 C⁷, 180.3 C¹.



GC/MS

(RT: 5.76) m/z (%): 219 (1) [M]⁺, 179 (5), 177 (5), 139 (100), 93 (56).

5.8.1.2 2-Allyl-4-brom-2-phenylpent-4-ensäure **104c**

Nach der Vorschrift AAV 4 werden 2-Phenylpent-4-ensäure und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **104a** (584 mg, 2 mmol) mit 99% Ausbeute.

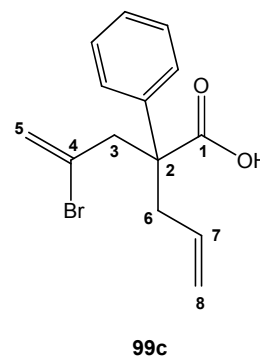
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 2.98 (m, 2H, CH_2CH), 3.18 (d, J = 15.13 Hz, 1H, CH_2C), 3.27 (d, J = 15.13 Hz, 1H, CH_2C), 5.10 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.37 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.47 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.61 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

δ = 39.4 C^6 , 48.7 C^3 , 54.2 C^2 , 116.7 C^8 , 122.5 C^5 , 126.8 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 127.8 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 128.1 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 128.3 C^4 , 128.8 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 136.2 C^7 , 141.5 $\text{C}^{\text{arom.}}$, 174.3 C^1 .



GC/MS

(RT: 8.54) m/z (%): 295 (1) $[\text{M}]^+$, 255 (6), 253 (6), 215 (30), 129 (100), 128 (55).

5.8.1.3 2-Allyl-4-brom-2-tert-butylpent-4-ensäure 104d

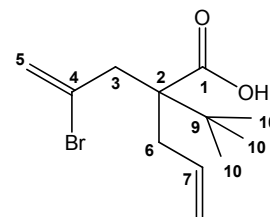
Nach der Vorschrift AAV 4 werden 2-tert-Butylpent-4-ensäure und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **104d** (584 mg, 2 mmol) mit 99% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 1.01 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 2.24 (m, 1H, CH_2CH), 2.34 (m, 1H, CH_2CH), 2.54 (d, J = 14.19 Hz, 1H, CH_2C), 2.61 (dd, J = 11.66 Hz, 2.52 Hz, 1H, CH_2C), 5.01 (d, J = 10.40 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.09 (dd, J = 17.02 Hz, J = 1.26 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.43 (d, J = 1.58 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.63 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

$\delta = 28.0 \text{ C}^{10}$, 33.6 C^6 , 34.7 C^9 , 43.0 C^3 , 47.9 C^2 ,
 110.9 C^8 , 120.4 C^5 , 126.8 C^4 , 137.3 C^7 , 180.1 C^1 .



104d

GC/MS

(RT: 5.96) m/z (%): 274 (1) $[\text{M}]^+$, 179 (7), 177(7), 155 (100), 99 (51), 57 (87).

5.8.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift (AAV 5) der Veresterung am Beispiel von 99a

In einem 50 mL Einhalskolben werden 2-Allyl-4-brompent-4-ensäure **104a** (438 mg, 2 mmol) in 5 mL absolutem Methanol und 17.5 mL absolutem Toluol gelöst. Zu dieser Lösung wird langsam (Trimethylsilyl)diazomethanlösung 2 M in Hexan (1.28 mL, 2.6 mmol) zugetropft und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend werden die Lösungsmittel und Nebenprodukte am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das Produkt **99a** (353 mg, 1.5 mmol) mit 76% Ausbeute.

5.8.2.1 Methyl-2-allyl-4-brompent-4-enoat 99a

Nach der Vorschrift AAV 5 wird durch Veresterung von **104a** das Produkt **99a** (353 mg, 1.5 mmol) mit 76% Ausbeute hergestellt.

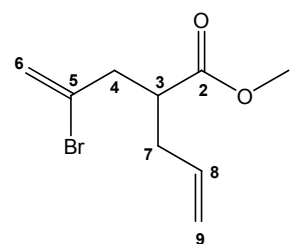
Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 2.04 (m, 2H, CH_2CH), 2.57 (m, 1H, $\text{CHC}=\text{O}$), 2.79 (m, 1H, CH_2C), 2.90 (m, 1H, CH_2C), 3.68 (s, 3H, CH_3), 5.09 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.47 (dd, J = 14.03 Hz, 1.73 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.64 (dd, J = 17.02 Hz, 1.58 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3)

δ = 28.9 C^7 , 42.9 C^3 , 43.9 C^4 , 53.1 C^1 , 116.2 C^9 , 118.4 C^6 , 131.2 C^5 , 134.5 C^8 , 179.2 C^2 .



99a

GC/MS

(RT: 5.01) m/z (%): 233 (1) $[\text{M}]^+$, 193 (2), 191 (2), 153 (100), 93 (57).

5.8.2.2 Ethyl-2-allyl-4-brom-2-methylpent-4-enoat 99b

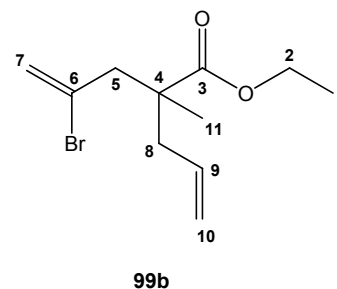
Nach der Vorschrift AAV 4 werden Ethyl-2-methylpent-4-enoat und 2,3-Dibrompropen **53** umgesetzt und man erhält das Produkt **99b** (528 mg, 2 mmol) mit 99% Ausbeute.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

δ = 1.22 (s, 3H, CCH_3), 1.27 (t, J = 7.09 Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.21 (dd, J = 13.71 Hz, 7.72 Hz, 1H, CH_2CH), 2.47 (dd, J = 13.71 Hz, 7.09 Hz, 1H, CH_2CH), 2.60 (d, J = 14.82 Hz, 1H, CH_2C), 2.94 (d, J = 14.82 Hz, 1H, CH_2C), 4.08 (m, 2H, CH_2CH_3), 5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 5.53 (d, J = 1.58 Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.58 (s, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 5.72 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 14.1 C¹, 26.8 C¹¹, 40.2 C⁸, 44.9 C⁴, 51.1 C⁵,
60.2 C², 115.1 C¹⁰, 121.2 C⁷, 127.3 C⁶, 136.1 C⁹,
177.2 C³.



GC/MS

(RT: 5.96) *m/z* (%): 261 (1) [M]⁺, 181 (100), 107 (41), 67 (35).

5.8.2.3 Methyl-2-allyl-4-brom-2-phenylpent-4-enoat 99c

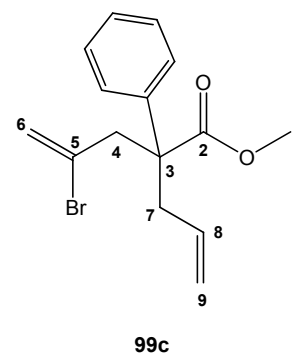
Nach der Vorschrift AAV 5 wird durch Veresterung von 2-Allyl-4-brom-2-phenylpent-4-ensäure **104c** das Produkt **99c** (588 mg, 1.9 mmol) mit 95% Ausbeute hergestellt.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.92 (dd, *J* = 14.19 Hz, 7.88 Hz, 1H, CH₂CH), 3.03 (dd, *J* = 14.19 Hz, 6.31 Hz, 1H, CH₂CH), 3.20 (d, *J* = 14.82 Hz, 1H, CH₂C), 3.30 (d, *J* = 14.82 Hz, 1H, CH₂C), 3.66 (s, 3H, CH₃), 5.08 (m, 2H, CH₂=CH), 5.39 (s, 1H, CH₂=C), 5.50 (d, *J* = 1.58 Hz, 1H, CH₂=C), 5.55 (m, 1H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 38.7 C⁷, 45.7 C⁴, 52.6 C¹, 54.1 C³, 119.7 C⁹,
122.2 C⁶, 126.9 C^{arom.}, 127.6 C^{arom.}, 128.4 C^{arom.},
128.9 C^{arom.}, 133.5 C⁸, 141.3 C^{arom.}, 175.3 C².



GC/MS

(RT: 8.54) *m/z* (%): 310 (1) [M]⁺, 308 (1), 229 (89), 129 (100), 128 (82).

Menge Iodmethan gestartet und durch langsames zu tropfen in Gang gehalten. Anschließend wird mit 10 mL absolutem Diethylether verdünnt und die Reaktionslösung eine Stunde unter Rückfluss gekocht.

Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 2-Allyl-4-brompent-4-ensäure **104a** (438 mg, 4 mmol) gelöst in 5 mL absolutem Diethylether zugetropft. Nach zwei Stunden rühren bei Raumtemperatur wird 18 Stunden unter Rückfluss gekocht.

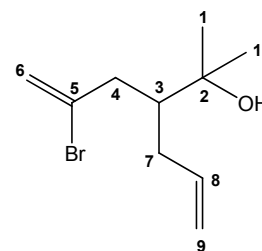
Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung auf 20 mL gesättigter wässriger Ammoniumchloridlösung und Eis gegeben. Nach Abtrennen der organischen Phase wird die wässrige Phase dreimal mit jeweils 20 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abfiltrieren und Entfernen des Lösungsmittels erhält man das Produkt **105** (211 mg, 0.9 mmol) mit 45% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.23 (s, 6H, (CH₃)₂), 1.57 (m, 1H, CHC), 2.15 (m, 2H, CH₂CH), 2.73 (m, 2H, CH₂C), 5.05 (m, 2H, CH₂=CH), 5.48 (d, J = 15.13 Hz, 1H, CH₂=C), 5.65 (d, J = 15.13 Hz, 1H, CH₂=C), 5.86 (m, 1H, CH=CH₂).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 27.8 C¹, 30.9 C⁷, 41.5 C⁴, 44.5 C³, 79.2 C², 116.3 C⁹, 119.8 C⁶, 131.0 C⁵, 136.8 C⁸.



105

GC/MS

(RT: 5.76) m/z (%): 233 (1) [M]⁺, 176 (3), 174 (3), 95 (22), 59 (100).

5.8.4 Domino-Heck-Suzuki-Reaktionen

5.8.4.1 Methyl-3-benzyl-4-methylen-cyclopentancarboxylat **100a**

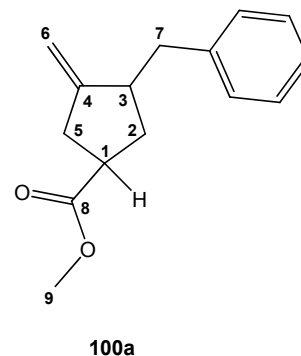
Nach der Vorschrift AAV 1 werden Methyl-2-allyl-4-brompent-4-enoat **99a** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **100a** (85 mg, 0.37 mmol) mit 37% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 59:41 zugunsten des *cis*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.74 (m, 2H, **2-H**), 1.99 (m, 2H, **5-H**), 2.49 (m, 1H, **1-H**), 2.67 (m, 2H, CH₂Ph), 2.88 (m, 1H, **3-H**), 4.85 (s, 1H, C=CHH), 4.97 (d, *J* = 4.41 Hz, 1H, C=CHH), 7.19 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 35.7 C², 36.9 C⁵, 37.0 C⁵, 44.7 C³, 46.0 C¹, 52.1 C⁹, 106.6 C⁶, 127.6 C^{arom.}, 126.7 C^{arom.}, 129.3 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.}, 141.0 C^{arom.}, 153.5 C⁴, 176.6 C⁸.



GC/MS

(RT: 8.24 min (*cis*), 8.29 min (*trans*)) *m/z* (%): 230 (30) [M]⁺, 170 (68), 91 (100).

Massenfeinbestimmung

[C₁₅H₁₈O₂] 230.13068 (berechnet)
230.13050 (gemessen)

5.8.4.2 Ethyl-3-benzyl-1-methyl-4-methylencyclopentancarboxylat **100b**

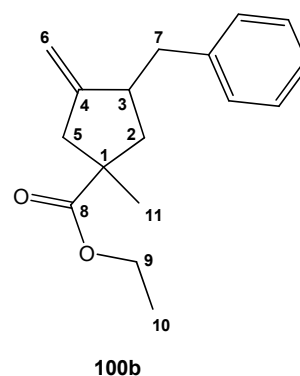
Nach der Vorschrift AAV 1 werden Ethyl-2-allyl-4-brom-2-methylpent-4-enoat **99b** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **100b** (238 mg, 0.92 mmol) mit 92% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 76:24 zugunsten des *cis*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.20 (t, J = 7.25 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.45 (s, 3H, CH₃C), 2.25 (m, 2H, **2-H**), 2.50 (m, 2H, **5-H**), 2.86 (m, 1H, **3-H**), 2.96 (m, 1H, CHHPh), 3.05 (dd, J = 13.56 Hz, 5.04 Hz, 1H, CHHPh), 4.08 (q, J = 7.15 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.85 (d, J = 2.00 Hz, 1H, C=CHH), 4.94 (d, J = 2.00 Hz, 1H, C=CHH), 7.19 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 14.6 C¹⁰, 25.5 C¹¹, 41.2 C⁷, 43.3 C², 44.4 C³, 48.1 C⁵, 51.7 C¹, 60.9 C⁹, 106.0 C⁶, 126.3 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 129.3 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.}, 141.3 C^{arom.}, 154.4 C⁴, 178.0 C⁸.



GC/MS

(RT: 8.41 min (*cis*), 8.49 min (*trans*)) m/z (%): 258 (9) [M]⁺, 185 (100), 184 (64), 93 (66), 91 (91).

Massenfeinbestimmung

[C₁₇H₂₂O₂] 258.16198 (berechnet)
258.16290 (gemessen)

5.8.4.3 Methyl-3-benzyl-4-methylen-1-phenylcyclopentancarboxylat **100c**

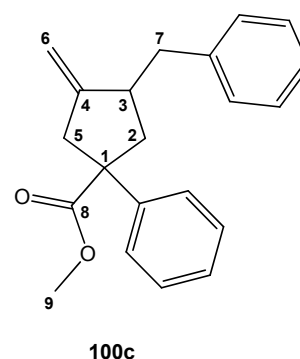
Nach der Vorschrift AAV 1 werden Methyl-2-allyl-4-brom-2-phenylpent-4-enoat **99c** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **100c** (132 mg, 0.43 mmol) mit 43% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 80:20 zugunsten des *cis*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 2.53 (dd, J = 13.71 Hz, 9.30 Hz, 2H, CH₂Ph), 2.73 (dq, J_d = 15.68 Hz, J_q = 2.57 Hz, 1H, **3-H**), 2.85 (d, J = 14.50 Hz, 2H, **2-H**), 3.04 (dd, J = 13.71 Hz, 4.89 Hz, 2H, **5-H**), 3.57 (s, 3H, CH₃), 4.91 (s, 1H, C=CHH), 5.08 (s, 1H, C=CHH), 7.28 (m, 10H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 41.6 C⁷, 42.6 C², 43.9 C⁵, 44.1 C³, 52.9 C⁹, 57.0 C¹, 107.3 C⁶, 126.4 C^{arom.}, 127.0 C^{arom.}, 127.1 C^{arom.}, 127.4 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 128.9 C^{arom.}, 129.4 C^{arom.}, 129.9 C^{arom.}, 140.9 C^{arom.}, 143.0 C^{arom.}, 152.8 C⁴, 176.2 C⁸.



GC/MS

(RT: 10.82 min (*cis*), 10.85 min (*trans*)) m/z (%): 306 (6) [M]⁺, 247 (86), 155 (100), 91 (82).

Massenfeinbestimmung

[C₂₁H₂₂O₂] 306.16198 (berechnet)
306.16030 (gemessen)

5.8.4.4 Methyl-3-benzyl-1-*tert*-butyl-4-methylencyclopentancarboxylat **100d**

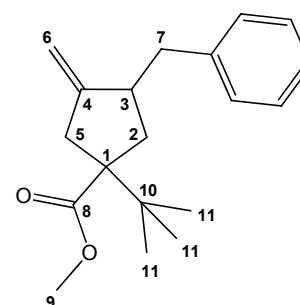
Nach der Vorschrift AAV 1 werden Methyl-2-allyl-4-brom-2-*tert*-butylpent-4-enoat **99d** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **100d** (272 mg, 0.95 mmol) mit 95% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 99:1 zugunsten des *cis*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 0.99 (s, 9H, CH₃), 2.34 (dd, J = 8.20 Hz, J = 6.31 Hz, 2H, **2-H**), 2.77 (m, 2H, **5-H**), 3.49 (q, J = 7.04 Hz, 1H, **3-H**), 3.55 (s, 3H, CH₃), 3.64 (m, 2H, CH₂Ph), 5.08 (d, J = 1.26 Hz, 1H, C=CHH), 5.23 (d, J = 1.26 Hz, 1H, C=CHH), 7.41 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 26.7 C¹¹, 31.0 C¹⁰, 31.8 C², 32.0 C⁵, 32.7 C⁷, 49.8 C³, 54.0 C⁹, 64.9 C¹, 113.0 C⁶, 125.2 C^{arom.}, 128.7 C^{arom.}, 127.0 C^{arom.}, 127.3 C^{arom.}, 131.7 C^{arom.}, 134.6 C^{arom.}, 145.9 C⁴, 174.1 C⁸.



100d

GC/MS

(RT: 7.48 min) m/z (%): 286 (1) [M]⁺, 246 (3), 190 (100), 130 (73).

Massenfeinbestimmung

[C₁₉H₂₆O₂] 286.19328 (berechnet)
286.19620 (gemessen)

5.8.4.5 Methyl-3-benzyl-4-methylencyclopentancarboxylat **106**

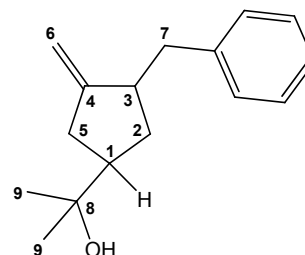
Nach der Vorschrift AAV 1 werden 3-Allyl-5-bromo-2-methylhex-5-en-2-ol **105** und die Phenylboronsäure **55a** umgesetzt und man erhält das Produkt **106** (58 mg, 0.25 mmol) mit 25% Ausbeute und einer Diastereoselektivität von 66:34 zugunsten des *cis*-Produktes.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.17 (s, 6H, (CH₃)₂), 1.91 (m, 2H, **2-H**), 2.11 (m, 1H, **1-H**), 2.27 (m, 2H, **5-H**), 2.47 (m, 2H, CH₂Ph), 3.09 (d, J = 13.56 Hz, 4.73 Hz, 1H, **3-H**), 4.87 (d, J = 1.89 Hz, 1H, C=CHH), 4.93 (d, J = 0.95 Hz, 1H, C=CHH), 7.19 (m, 5H, aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 27.1 C⁹, 32.9 C², 33.6 C⁵, 39.4 C⁷, 44.8 C³, 47.8 C¹, 70.4 C⁸, 103.8 C⁶, 124.8 C^{arom.}, 127.2 C^{arom.}, 127.8 C^{arom.}, 128.0 C^{arom.}, 128.6 C^{arom.}, 140.3 C^{arom.}, 154.1 C⁴.



GC/MS

(RT: 8.41 min (*cis*), 8.34 min (*trans*)) m/z (%): 212 (11) [M-H₂O]⁺, 172 (25), 157 (42), 143 (99), 59 (100).

Massenfeinbestimmung

M-H₂O: [C₁₆H₂₀] 212.15248 (berechnet)
 212.15540 (gemessen)

5.8.5 Ozonolyse zu Methyl-3-benzyl-1-*tert*-butyl-4-oxocyclopentan-carboxylat **110**

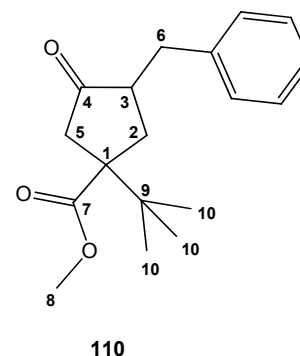
Nach der Vorschrift AAV 3 wird Methyl-3-benzyl-1-*tert*-butyl-4-methylencyclopentancarboxylat **100d** ozonolysiert und man erhält das Produkt **110** (81 mg, 0.28 mmol) in 28% Ausbeute.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)

δ = 1.03 (s, 9H, CH₃), 2.23 (m, 2H, **5-H**), 2.85 (dd, J = 11.35 Hz, 2.52 Hz, 1H, **2-H**), 3.10 (dd, J = 17.81 Hz, 2.68 Hz, 1H, **2-H**), 3.53 (dd, J = 17.65 Hz, 11.35 Hz, 1H, **3-H**), 3.69 (s, 3H, CH₃), 3.73 (d, J = 17.65 Hz, 2H, CH₂Ph), 7.46 (t, J = 7.72 Hz, 2H, *meta*-aromatische H), 7.56 (t, J = 7.41 Hz, 1H, *para*-aromatische H), 7.97 (d, J = 7.25 Hz, 2H, *ortho*-aromatische H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)

δ = 28.5 C¹⁰, 29.3 C⁹, 32.9 C⁶, 37.7 C², 50.3 C⁵, 50.7 C³, 51.7 C⁸, 52.8 C¹, 128.4 C^{arom.}, 129.0 C^{arom.}, 130.0 C^{arom.}, 133.3 C^{arom.}, 133.6 C^{arom.}, 137.2 C^{arom.}, 175.6 C⁷, 213.7 C⁴.



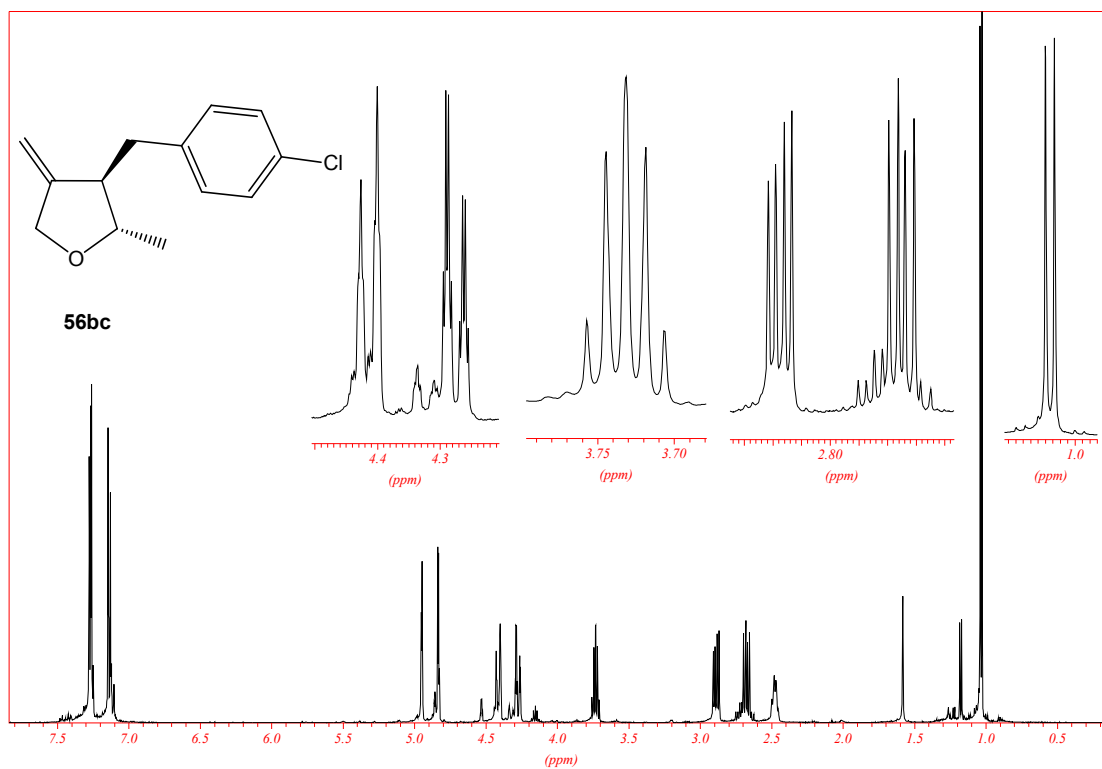
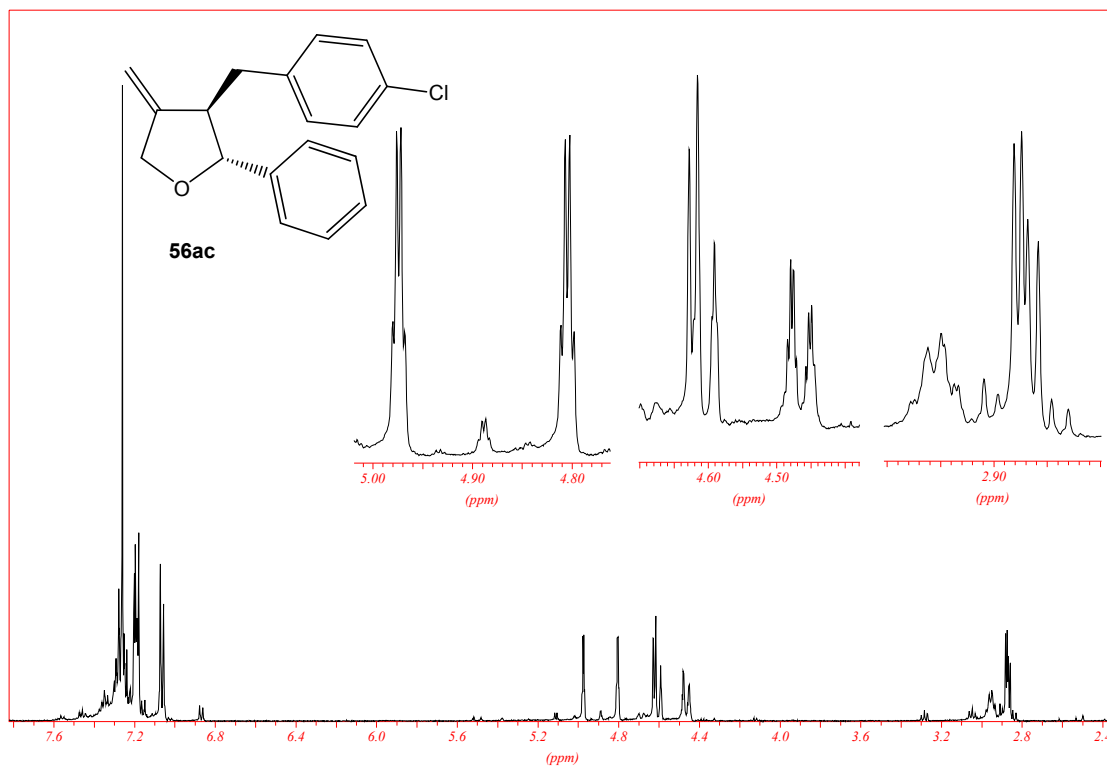
GC/MS

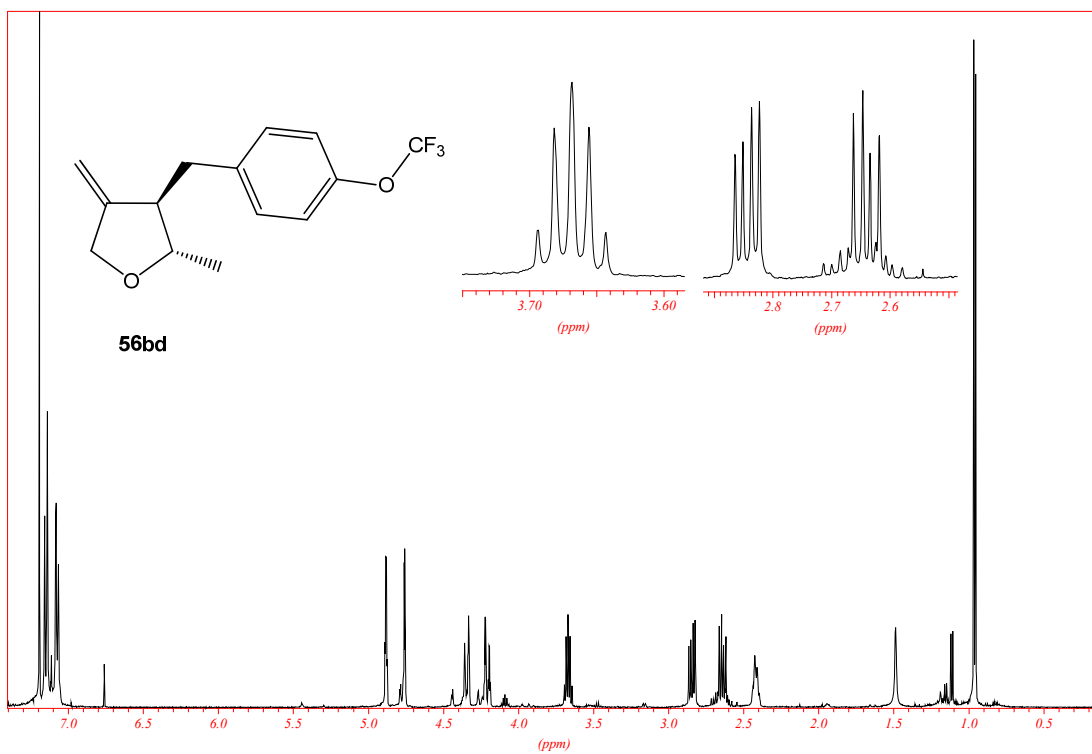
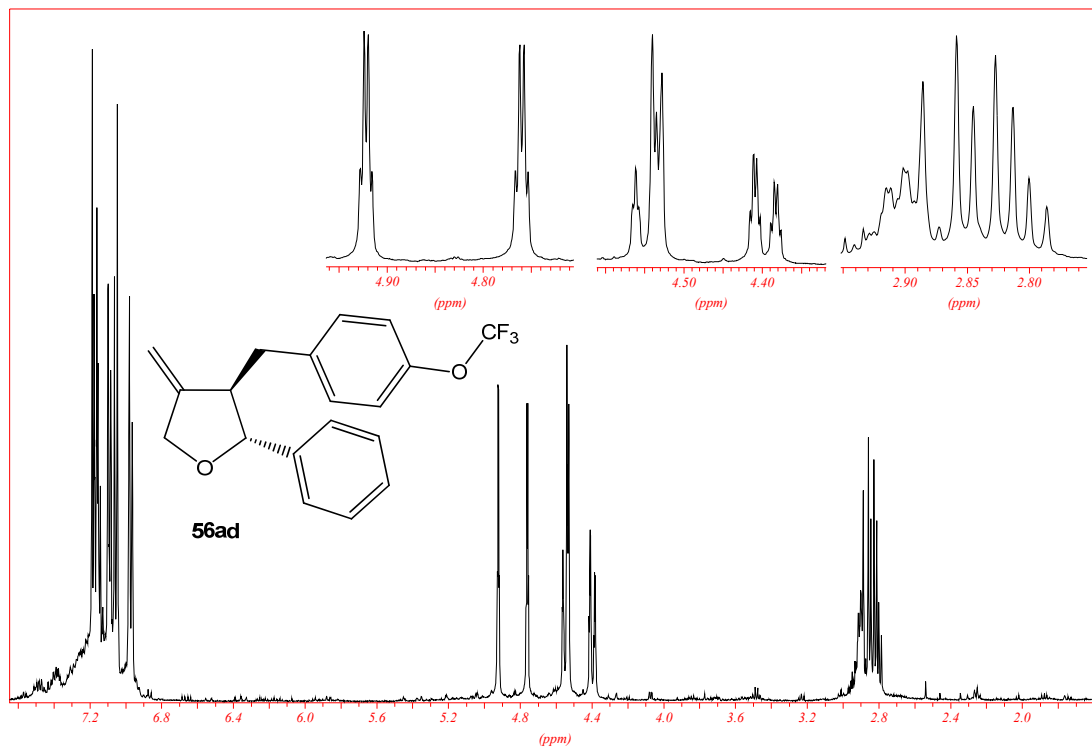
(RT: 8.38 min) m/z (%): 288 (1) [M]⁺, 217 (6), 192 (16), 161 (16), 105 (100).

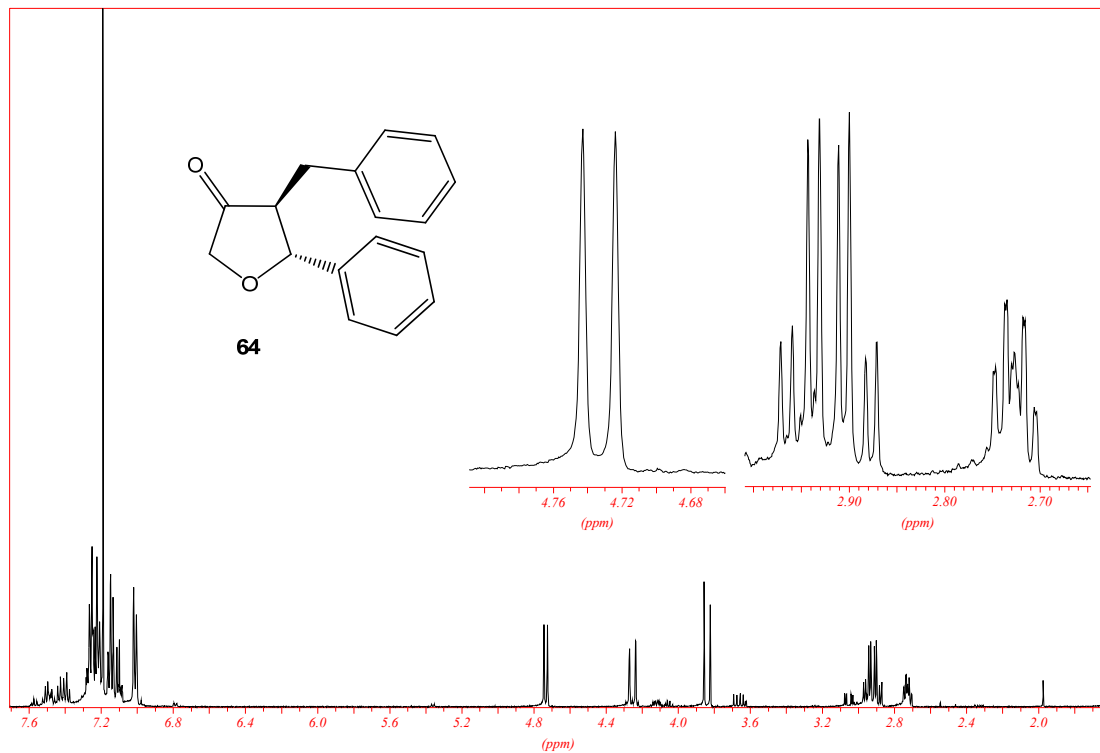
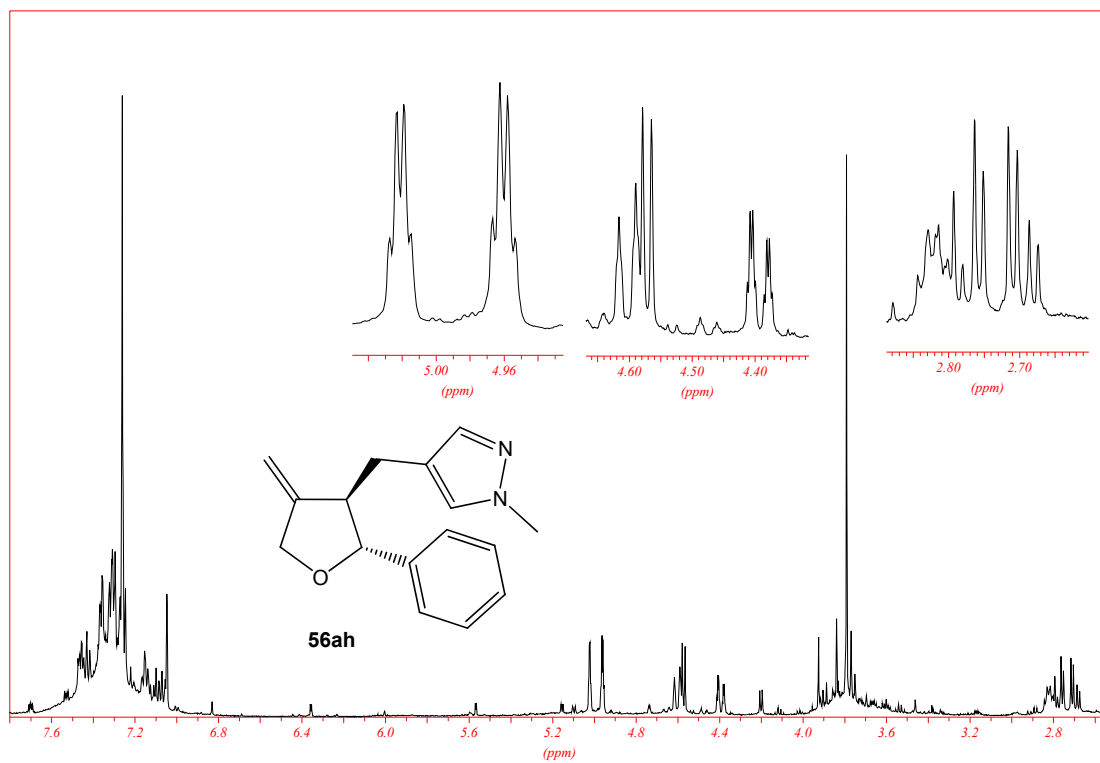
Massenfeinbestimmung

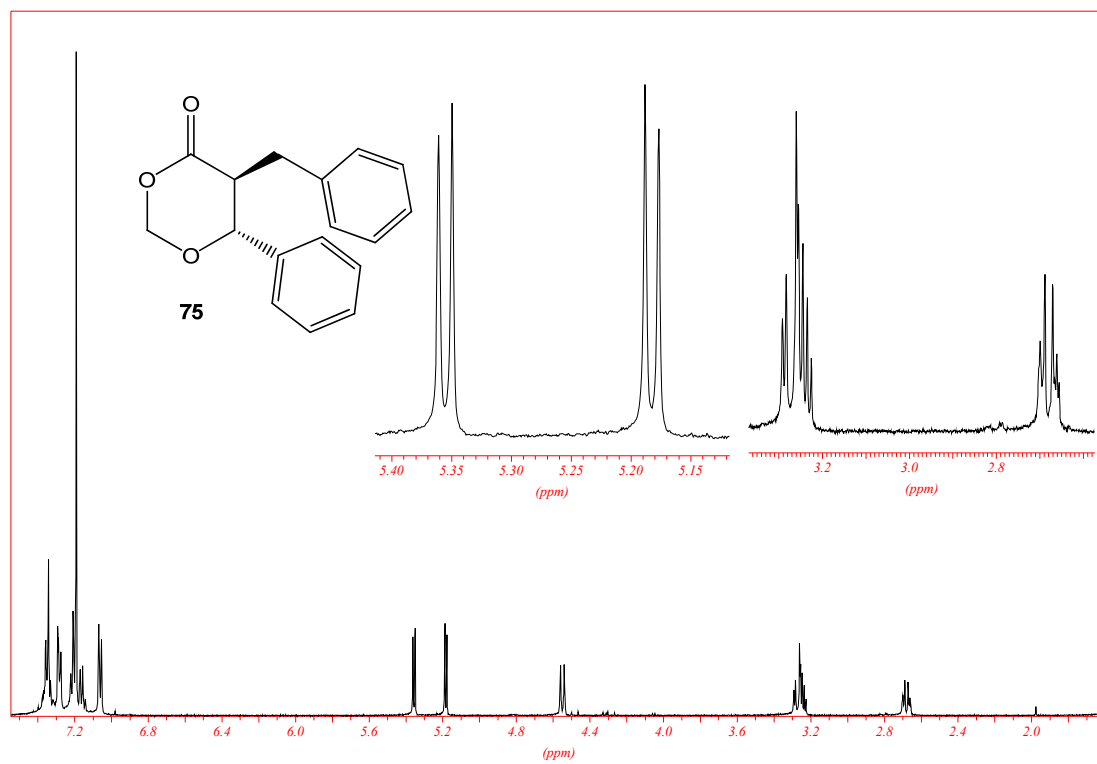
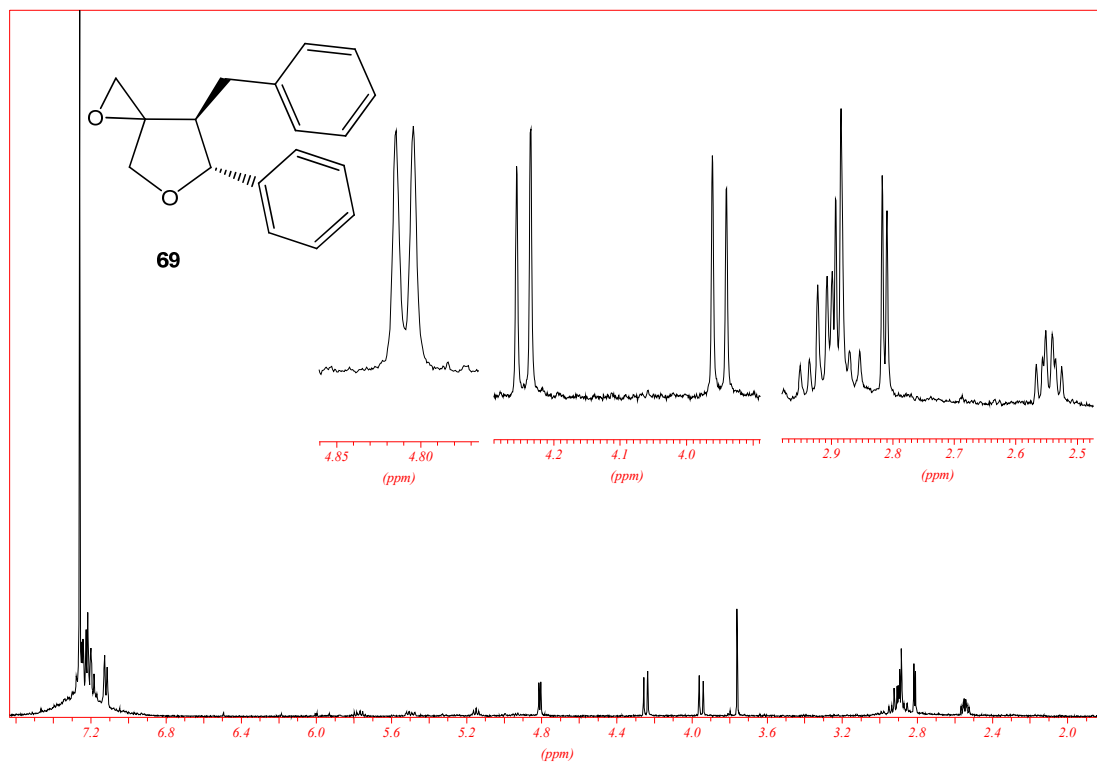
[C₁₈H₂₄O₃] 288.17254 (berechnet)
288.16920 (gemessen)

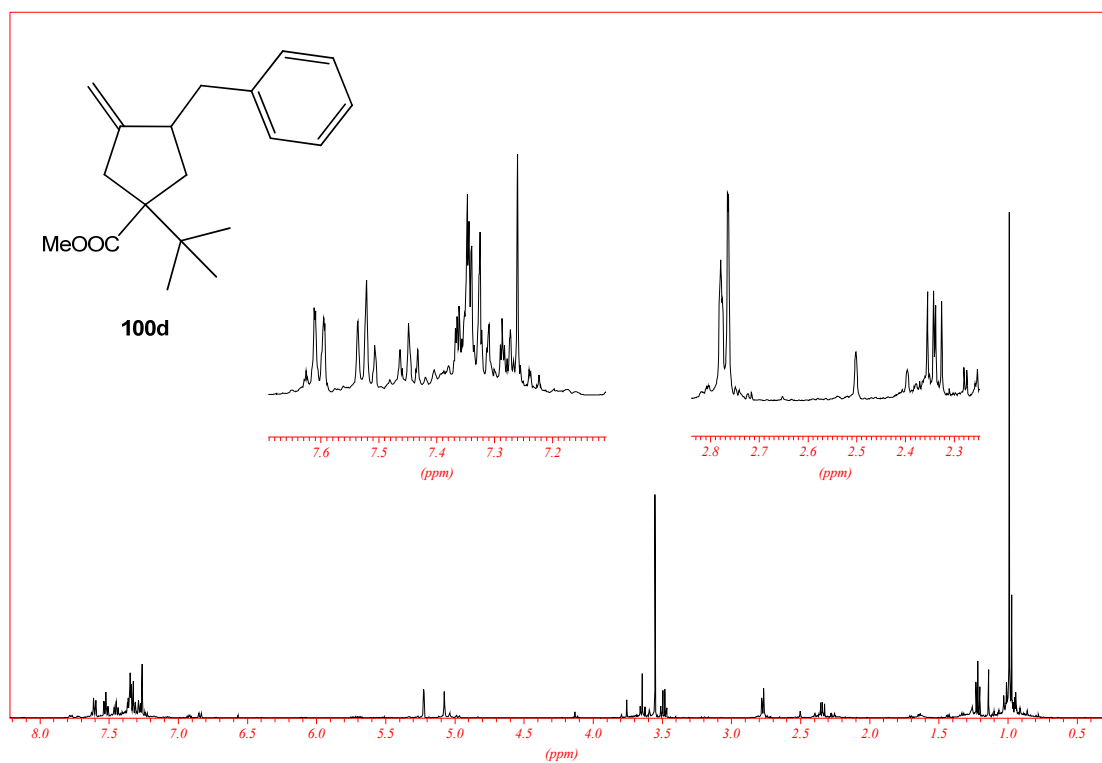
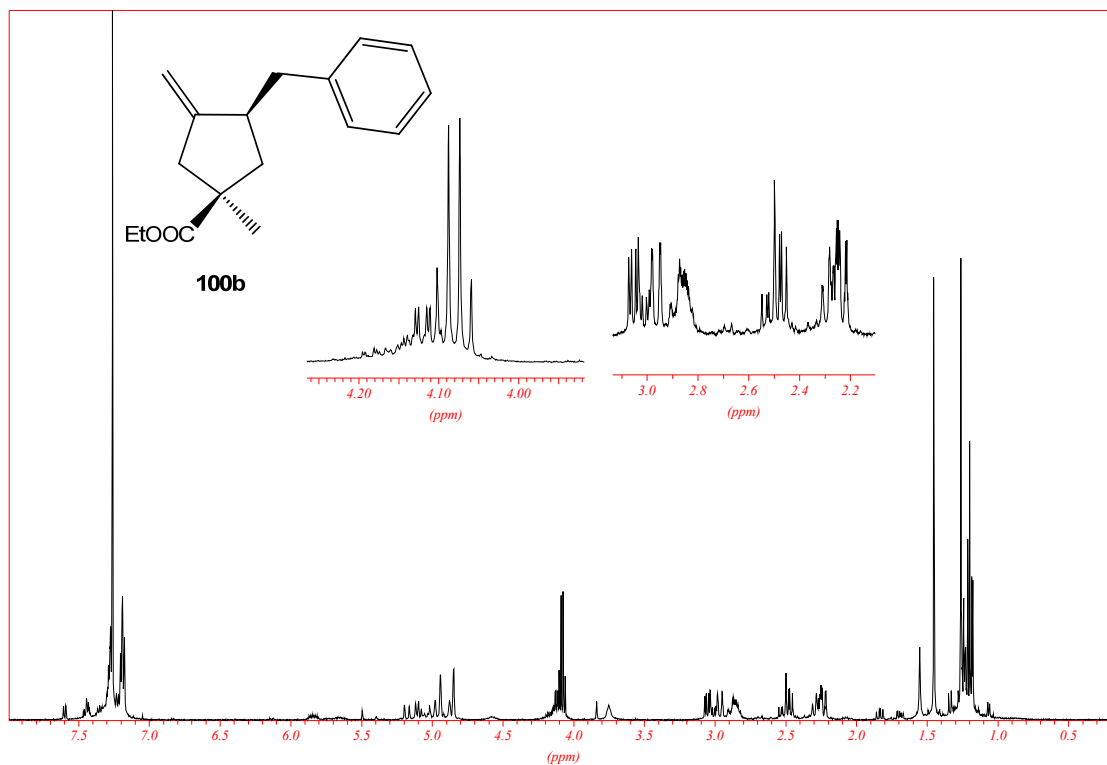
5.9 Ausgewählte NMR-Spektren











6 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acyl
Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Cy	Cyclohexyl
d	Tage
d (NMR)	dublett
dd	dublett von dublett
dba	Dibenzylidenaceton
d. h.	das heißt
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dq	dublett von quartett
dt	dublett von triplett
e	Elektronen
ee	enantiomeric excess (Enantiomerenüberschuss)
eq	Äquivalent(e)
EtOH	Ethanol
h	Stunde
Hex	Hexyl
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat./ Kat.	katalytisch/ Katalysator

Abkürzungsverzeichnis

m	multipllett
M	Molar
Me	Methyl
Mes	Mesityl
MeOH	Methanol
<i>n</i>	normal
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
<i>o</i>	ortho
Ph	Phenyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
q	quartett
quint	quintett
RT	Raumtemperatur
RT (GC/MS)	Retentionszeit
s	singulett
S	Seite
t	triplett
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
THF	Tetrahydrofuran
Tol	Tolyl
TON	turn over numbers (Wechselzahl)
vgl.	vergleiche
wässr./aq.	wässrig
z. B.	zum Beispiel

7 Literaturverzeichnis

- [1] R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, Jr. W. W. McWhorter, M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525-7530
- [2] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205-11206
- [3] L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, S. 1ff
- [4] M. Angrick, K. Kümmerer, L. Meinzer, *Nachhaltige Chemie: Erfahrungen und Perspektiven Reihe "Ökologie und Wirtschaftsforschung"*, Band 66, Metropolis-Verlag, Marburg, **2006**
- [5] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 137-170
- [6] R. Willstätter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 129-144
- [7] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 762-768
- [8] R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, *111*, 876-899
- [9] C. Schöpf, G. Leh. Arnold, *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 779-787
- [10] L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257-259
- [11] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210
- [12] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210
- [13] G. Quinkert, E. Egert, C. Griesinger, *Aspekte der Organischen Chemie*, Helvetica Chimica Acta, Basel, **1995**, S. 38
- [14] J. F. Stoddart, *Chem. Comm.* **1991**, *9*, 634-639
- [15] K. Roth, S. Hoeft-Schleed, *Chem. uns. Zeit* **1995**, *29*, 338-344

- [16] K. Günther, J. Martens, M. Schickedanz, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 514-515
- [17] B. Schäfer, *Naturstoffe der chemischen Industrie*, Spektrum Verlag, Elsevier GmbH, **2007**, S. 155
- [18] M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1858**, *46*, 615-618
- [19] E. J. Ariëns, *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, *26*, 663-668
- [20] T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581
- [21] R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322
- [22] Y. Sato, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739
- [23] N. E. Carpenter, D. J. Kucera, L. E. Overmann, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848
- [24] A. de Meijere, F. E. Meyer, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379-2411
- [25] M. Shibasaki, E. M. Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533-1552
- [26] R. Grigg, V. Loganathan, V. Santhamukar, V. Sridharan, A. Teasdale, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 687-690
- [27] M. M. Abelmann, T. Oh, L. E. Overmann, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130-4133
- [28] K. Karabelas, C. Westerlund, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3896-3900
- [29] M. Oestreich, P. R. Dennison, J. J. Kodanko, L. E. Overmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439-1442
- [30] W. Cabri, I. Candiani, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2-7
- [31] G. P. C. M. Dekker, C. J. Elsevier, K. Vrieze, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics* **1992**, *11*, 1598-1603

- [32] M. Shibasaki, C. D. J. Boden, A. Kojima, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7371-7395
- [33] W. Cabri, I. Candiani, A. Bedeschi, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481-1486
- [34] W. Cabri, I. Candiani, S. DeBernardinis, F. Francalanci, S. Penco, R. Santi, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796-5800
- [35] L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136
- [36] E. Negishi, C. Copéret, S. Ma, S. Liou, F. Liu, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365-394
- [37] Y. Hu, J. Zhou, X. Long, J. Han, C. Zhu, Y. Pan, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5009-5010
- [38] F. Miyazaki, K. Uotsu, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13073-13078
- [39] S. P. Maddaford, N. G. Andersen, W. A. Cristofoli, B. A. Kaey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10766-10773
- [40] C.-W. Lee, K. S. Oh, K. S. Kim, K. H. Ahn, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1213-1216
- [41] C. H. Oh, H. R. Sung, S. J. Park, K. H. Ahn, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7155-7157
- [42] B. Salem, J. Suffert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2826-2830
- [43] D. M. D'Souza, F. Rominger, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 153-158
- [44] D. Flubacher, G. Helmchen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3867-3868
- [45] G. D. Artman III, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1523-1526
- [46] P. Mauleón, I. Alonso, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1291-1293
- [47] H. Nüske, S. Bräse, S. I. Kozhushkov, M. Noltemeyer, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2350-2369

- [48] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867
- [49] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440
- [50] N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513-519
- [51] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483
- [52] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467-4470
- [53] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100
- [54] K. Matos, J. A. Sonderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461-470
- [55] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985-6986
- [56] N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972-980
- [57] V. Wittmann, *Nachrichten aus der Chemie* **2002**, *50*, 1122-1127
- [58] A. Kojima, T. Takemoto, M. Sodeoka, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4876-4877
- [59] L. Shi, C. K. Narula, K. T. Mak, L. Kao, Y. Xu, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3894-3900
- [60] B. Richrath, M. Braun, *Synlett* **2009**, *6*, 968-972
- [61] R. Martin, S. T. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *11*, 1461-1473
- [62] W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1844-1848
- [63] H. Frauenrath, T. Philipps, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1985*, 1951-1961
- [64] J. Hartung, R. Kneuer, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 1677-1683
- [65] A. Delgado, A. Llebaria, F. Camps, J. M. Moreto, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4011-4014

- [66] A. Medlik-Balan, J. Klein, *Tetrahedron* **1980**, 36, 299-304
- [67] J. L. Ruano, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4300-4306
- [68] E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7063-7064
- [69] W. Kotter, *Dissertation Universität Düsseldorf* **2008**
- [70] B. H. Liphutz, J. A. Kozlowski, C. M. Breneman, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3197-3204
- [71] A. Baeyer, V. Villiger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3625-3633
- [72] B. M. Trost, H. Yang, G. D. Probst, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 48-49
- [73] L. F. Hatch, H. E. Alexander, J. D. Randolph, *J. Org. Chem.* **1950**, 15, 654-658
- [74] R. Lakhmiri, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4669-4672
- [75] H. Kim, C. Lee, *Org. Lett.* **2002**, 4, 4369-4371
- [76] H. M. C. Ferraz, L. F. Silva Jr., *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 1899-1902
- [77] M. Giurg, J. Mlochowski, *Synth. Comm.* **1999**, 29, 2281-2291
- [78] U. A. Huber, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1970**, 53, 495-513

