

# **Allene in der Münzmetall-Katalyse**

Mechanistische Einblicke,  
Stereoselektive Reaktionsführung  
und die Anwendung in der Totalsynthese

DISSERTATION

zur Erlangung des Akademischen Grades

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt

der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund

von

**Helene Reeker**

geb. Unger

Dortmund, 2013

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von März 2009 bis Januar 2013 am Lehrstuhl für Organische Chemie der Technischen Universität Dortmund unter der Leitung von Herr Prof. Dr. Norbert Krause.

Ein Teil dieser Arbeit wurde bereits veröffentlicht:

H. Reeker, P.-O. Norrby, N. Krause, *Organometallics* **2012**, *31*, 8024–8030.

Erstgutachter: Prof. Dr. N. Krause

Zweitgutachter: Prof. Dr. A. Fürstner

Eingereicht am: 01.02.2013

Tag der mündlichen Prüfung: 28.02.2013

*We must not forget that when radium was discovered no one knew that it would prove useful in hospitals. The work was one of pure science. And this is a proof that scientific work must not be considered from the point of view of the direct usefulness of it. It must be done for itself, for the beauty of science, and then there is always the chance that a scientific discovery may become like the radium a benefit for humanity.”*

Marie Curie (1867-1934), Vortrag am Vassar College, 14. Mai 1921

## **Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Norbert Krause für die interessante Themenstellung, die gute Betreuung sowie die anregenden Diskussionen bei der Bearbeitung des Themas danken. Ganz besonders möchte ich mich für seine Hilfsbereitschaft, die persönlichen Gespräche, die aufmunternden Worte und das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Anfertigung der Arbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner danke ich herzlich für die bereitwillige Übernahme des Koreferats. Ebenso gilt mein Dank Dr. Alexandra Hölemann für Ihre Bereitschaft zum Prüfungsbeisitz, sowie für die wertvollen Anregungen bezüglich unseres Kooperationsprojekts, die persönlichen Gespräche und ihre offene, herzliche Art.

Herrn Prof. Dr. Per-Ola Norrby und seinem Team danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis und die Betreuung während der beiden Forschungsaufenthalte in Schweden, aber auch für die Freiheit bei der Durchführung der theoretischen Berechnungen, die wertvollen Tipps und seine Geduld während der Vervollständigung der Arbeit in Deutschland.

Herrn Prof. Dr. Mathias Christmann und seinem Team möchte ich für die wie selbstverständliche Aufnahme in ihrem Arbeitskreis-Seminar und die vielen schönen „Problems“ danken.

Unseren „guten Feen“ Heidi Zimmermann und Kerstin Hammerschmidt-Assmann danke ich für die stets zügige und reibungslose Erledigung der organisatorischen Dinge, von denen ich wahrscheinlich nur die Spitze des Eisberges mitbekommen habe, und vor allem für ihre liebenswerte Art, die in den Räumlichkeiten des AKs stets Wärme ausstrahlt und alles noch ein bisschen schöner macht.

Für die spektroskopischen und spektrometrischen Messungen möchte ich mich bei den analytischen Abteilungen des Fachbereichs bedanken, insbesondere bei Benjamin Kissel, Mathias Hehn und Sylvia Marzian sowie bei Chantale Sevenich. Herrn Jonathan O. Bauer danke ich für die Ermittlung der Kristallstruktur. Auch den Mitarbeitern der Werkstätten gebührt mein Dank. Ein großes Dankeschön auch an Herrn Dr. Wolf Hiller für die Schulungen und das entgegengebrachte Vertrauen bei den selbständigen NMR-Messungen.

Ebenfalls möchte ich meinen Praktikanten, insbesondere Soumya Zouhir, Barhiem Schickmous, Dilbar Yildiz, Michael Kubicki und Simon Egger, sowie der Bachelor-Studentin Bianca Schmid und den Chemielaboranten Malte Metz und Kim-Alexander Vogt für ihre Begeisterungsfähigkeit und engagierte Mitarbeit, sowie für die persönliche wie fachliche Bereicherung des Laboralltags danken.

Allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Arbeitskreises, darunter Bernd Wagner, Viola Breker, Eray Akpinar, Marcus Niehaus, Katrin Belger und Linda Lempke, danke ich für die herzliche Aufnahme in ihren Kreis, das allzeit angenehme und freundschaftliche Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und die schöne gemeinsame Zeit. Vielen lieben Dank sage ich auch für das zügige, kritische Korrekturlesen meiner Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei vielen Mitgliedern anderer Arbeitskreise, insbesondere bei Daniel Könnig, Philipp Winter, Florian Quentin, Andreas Schäfer, Stephan Koller, Jonathan O. Bauer, Daniel Kmoch, Matthias Tokarski, Michael Wagner, Rebecca Meyer, Tobias Jaschinski und Björn Nelson für den regen Austausch, die hilfreichen Ratschläge, Diskussionen und Anregungen und ihre Kollegialität bedanken. Danke auch für die unbezahlbaren dazugewonnenen Freundschaften.

Meinem Laborkollegen und Freund Stefan Minkler und meiner Freundin Jennifer Hesse bin ich besonders dankbar für ihre unvergleichliche, lustige Art und ihre Hilfsbereitschaft. Sie waren durch die vielen gemeinsamen Erlebnisse während des Laboralltags und in der Freizeit, ihre Fürsorge und ihre Freundschaft eine starke Stütze für mich und haben die Zeit für mich unendlich bereichert.

Zuletzt möchte ich es nicht versäumen, den wichtigsten Menschen in meinem Leben zu danken - meiner Familie für die immerwährende moralische Unterstützung in jeder Hinsicht und meinem Mann Andreas für den starken Halt, seine unermüdliche Geduld, die schlaflosen Nächte im Labor und seine Begleitung durch alle Höhen und Tiefen. Ich danke ihm auch für die wunderschöne Zeit abseits der Promotion, durch die ich Kraft für neue Ideen und stetige Aufmunterung erfahren habe.

**DANKE!**



## Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Auf Versuche im experimentellen Teil wird durch V „xy“ verwiesen. Die auf Verbindungsnummern folgenden Kleinbuchstaben a, b usw. werden zur Unterscheidung von Verbindungen desselben Stammgerüsts aber unterschiedlichem Substitutionsmuster benutzt. Die im experimentellen Teil benutzten Abkürzungen (HU...) bezeichnen Versuchsnummern im Laborjournal. Im Text und in den Formelzeichnungen wurden folgende Abkürzungen verwendet:

|                          |  |                |   |
|--------------------------|--|----------------|---|
| AAV                      | Allgemeine Arbeitsvorschrift                               | DMSO           | Dimethylsulfoxid                          |
| abs                      | absolut  | <i>dr</i>      | Diastereomerenverhältnis                  |
| Ac                       | Acetyl   | dt             | Duplett von Triplet                       |
| Äq.                      | Äquivalent(e)  | <i>ee</i>      | Enantiomerenüberschuss                    |
| Ar                       | Aryl   | ESI            | Elektronenspray-Ionisation                |
| ber.                     | berechnet  | Et             | Ethyl                                     |
| Bn                       | Benzyl   | EA             | Ethylacetat                               |
| bs                       | breites Singulett  | GC             | Gaschromatographie                        |
| Bu                       | Butyl  | gef.           | gefunden                                  |
| Bz                       | Benzoyl  | ges.           | gesättigt                                 |
| Cp                       | Cyclopentyl  | h              | Stunde(n)                                 |
| CuBr · SMe <sub>2</sub>  | Kupfer(I)-Dimethylsulfid-Komplex                           | HPLC           | Hochleistungsflüssigkeitschromatographie  |
| CuTC                     | Kupferthiophencarboxylat                                   | HRMS           | hochaufgelöste Massenspektroskopie        |
| d                        | Tag / Dublett (NMR)  | HV             | Hochvakuum                                |
| DC                       | Dünnschichtchromatographie                                 | Hz             | Hertz                                     |
| dd                       | Duplett von Duplett  | <i>i</i> -Pr   | Isopropyl                                 |
| DET                      | Diethyltartrat   | IR             | Infrarot                                  |
| DHP                      | 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran                              | <i>J</i>       | Kopplungskonstante                        |
| (DHQ) <sub>2</sub> -PHAL | 1,4-bis(9-O-Dihydrochinin)phthalazin                       | kat.           | katalytisch                               |
| DIBAL-H                  | Diisobutylaluminiumhydrid                                  | Lsg.           | Lösung                                    |
| DMAP                     | 4-Dimethylaminopyridin                                     | M              | molar                                     |
| DME                      | 1,2-Dimethoxyethan   | m              | Multiplet (NMR), mittlere Intensität (IR) |
| DMF                      | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                               | <i>m</i> -CPBA | <i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure          |
| DMPU                     | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon |                |   |

|                                    |  |          |  |
|------------------------------------|--|----------|--|
| Me                                 | Methyl                                   | RT       | Raumtemperatur                                     |
| min                                | Minuten                                  | s        | Singulett (NMR), starke Intensität (IR)            |
| MS                                 | Massenspektroskopie                      |          |  |
| n. b.                              | nicht bestimmt                           | Schmp.   | Schmelzpunkt                                       |
| NEt <sub>3</sub>                   | Triethylamin                             | Sdp.     | Siedepunkt   |
| NHC                                | N-Heterocyclisches Carben                | SIMes    | 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-4,5-dihydroimidazol |
| NMR                                | Kernmagnetische Resonanz                 |          |  |
| NOE                                | Kern- <i>Overhauser</i> -Effekt          | <i>t</i> | <i>tert</i>  |
| org.                               | organisch                                | t        | Triplett (NMR)                                     |
| OTf                                | Triflat                                  | T        | Temperatur   |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0) | TBAF     | Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid              |
| PG                                 | Schutzgruppe                             | TBHP     | <i>t</i> -Butylhydroperoxid                        |
| Ph                                 | Phenyl                                   | TBS      | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl                    |
| PMHS                               | Polymethylhydridosiloxan                 | THF      | Tetrahydrofuran                                    |
| PPh <sub>3</sub>                   | Triphenylphosphin                        | THP      | Tetrahydropyranoyl                                 |
| ppm                                | parts per million                        | TMS      | Trimethylsilyl                                     |
| Py                                 | Pyridin                                  | Ts       | <i>para</i> -Toluenesulfonyl                       |
| q                                  | Quartett (NMR)                           | unges.   | ungesättigt  |
| quant.                             | quantitativ                              | w        | geringe Intensität (IR)                            |
| rac.                               | racemisch                                | wässr.   | wässrig  |
| R <sub>f</sub>                     | Retentionsfaktor                         |          |  |



---

---

# Inhaltsverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| 1. Einleitung - Ein Überblick über Allene .....   | 1   |
| 1.1. Grundlagen .....   | 2   |
| 1.2. Allenische Natur- und Wirkstoffe .....   | 3   |
| 1.3. Darstellung von Allenen.....   | 5   |
| 1.4. Verwendung von Allenen.....  | 9   |
| 1.5. Ziele dieser Arbeit .....  | 13  |
| 2. Mechanistische Untersuchungen der CuH-katalysierten S <sub>N</sub> 2'-Substitution ..... | 15  |
| 2.1. Motivation und Zielstellung .....  | 16  |
| 2.2. Ergebnisse und Diskussion.....   | 20  |
| 2.3. Zusammenfassung .....  | 31  |
| 2.4. Experimenteller Teil.....  | 33  |
| 3. Stereoselektive Synthese von $\alpha$ -Hydroxyallenen mittels chiraler NHCs .....        | 37  |
| 3.1. Motivation und Zielstellung .....  | 38  |
| 3.2. Ergebnisse und Diskussion.....   | 45  |
| 3.3. Zusammenfassung und Ausblick.....  | 63  |
| 3.4. Experimenteller Teil.....  | 67  |
| 4. Studien zur Synthese eines PGL-I-Analogons mittels Münzmetallkatalyse .....              | 99  |
| 4.1. Motivation und Zielstellung .....  | 100 |
| 4.2. Stand der Forschung.....   | 107 |
| 4.3. Syntheseplanung.....   | 109 |
| 4.4. Ergebnisse und Diskussion.....   | 112 |
| 4.5. Zusammenfassung und Ausblick.....  | 129 |
| 4.6. Experimenteller Teil.....  | 130 |
| 5. Resümee.....   | 159 |
| 6. Anhang.....  | 167 |
| A Daten der berechneten Strukturen  |     |
| B Daten der Röntgenstrukturanalyse von <b>4.39</b>  |     |



# 1

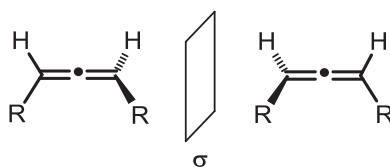
---

## **Einleitung - Ein Überblick über Allene**

---

## 1.1. Grundlagen

**Allene** stellen aufgrund ihrer chemisch-physikalischen Eigenschaften lange nicht mehr nur theoretische Kuriositäten, sondern vielmehr einzigartige Strukturelemente mit interessanten Eigenschaften und daher wertvolle Synthesebausteine in der organischen Chemie dar.<sup>[1]</sup> Sie verfügen über zwei direkt benachbarte, also kumulierte Doppelbindungen, wobei die randständigen Kohlenstoffatome eine  $sp^2$ -Hybridisierung aufweisen, während das mittlere C-Atom  $sp$ -hybridisiert vorliegt, was zu einem linearen Aufbau der  $C=C=C$ -Gruppe mit um  $90^\circ$  zueinander gedrehten Resten der randständigen C-Atome führt. Bereits zwei unterschiedliche Substituenten an den beiden allenischen Kohlenstoffatomen können zu axialer Chiralität führen (Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.1.** Enantiomerenpaar eines axial chiralen Allens.<sup>[2]</sup>

Aufgrund des Trugschlusses, es handle sich bei den Allenen um thermisch instabile Struktur motive, wurden sie lange Zeit vernachlässigt. So wurde die erste Synthese eines Allens zwar bereits im Jahre 1887 von *Burton et al.* realisiert - zunächst mit der Absicht, die Nichtexistenz dieser Verbindungsklasse zu belegen. Seine Struktur konnte jedoch erst nach Einführung der IR- und Raman-Spektroskopie im Jahre 1954 nachgewiesen werden.<sup>[3, 4]</sup> Das Interesse des Synthesechemikers an diesem Strukturelement wurde demnach erst spät geweckt. Heutzutage machen seine axiale Chiralität, charakteristische Reaktivität und die einzigartigen sterischen Eigenschaften das Allen besonders attraktiv für synthetische Transformationen und daher zu einem hochaktuellen Forschungsgebiet.

<sup>1</sup> Ausgewählte Übersichten: a) D. R. Taylor, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 317–359; b) D. J. Pasto, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2805–2827; c) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1984**; d) J. A. Marshall, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 31–47; e) *Modern Allene Chemistry*, Eds.: N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

<sup>2</sup> M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259–271.

<sup>3</sup> a) B. S. Burton, H. V. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145–149; b) E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. L. H. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208–3212.

<sup>4</sup> A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236; A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216.

## 1.2. Allenische Natur- und Wirkstoffe

Die Suche nach effizienten Methoden zur Darstellung von Allenen wurde vor allem durch die Isolierung einer Vielzahl allenischer Natur- und Wirkstoffe angetrieben. Mittlerweile sind weit über 150 Naturstoffe mit Allen- oder Cumulen-Struktur bekannt, von denen eine kleine Auswahl in Abbildung 1.2 gezeigt ist. Die Unterteilung der meisten natürlichen Allene kann in etwa drei gleichgroße Klassen - lineare Allene, allenische Carotinoide und Terpene sowie Bromallene - vorgenommen werden.<sup>[1, 4]</sup>

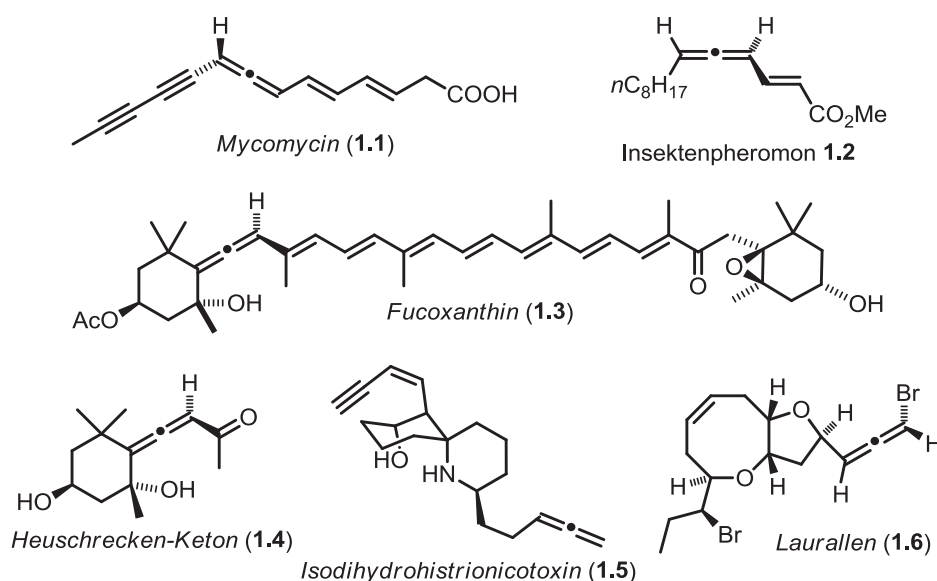


Abbildung 1.2. Auswahl allenischer Naturstoffe.

Den ersten nachgewiesenen allenischen Naturstoff stellt der im Jahre 1952 aus einem Schimmelpilz isolierte Pilzmetabolit *Mycomycin* (**1.1**)<sup>[5]</sup> dar, welcher zur Klasse linearer Allene gehört und antibiotische Wirkung zeigt. Ebenfalls dieser Klasse zugehörig ist das Insektenpheromon **1.2**, welches in großen Mengen aus dem männlichen Bohnenkäfer isoliert werden konnte und ihm als Sexualpheromon dient.<sup>[6]</sup> Das *Fucoxanthin* (**1.3**) ist der Klasse der allenischen Carotinoide zuzuordnen und kommt in Braun- und Kieselalgen vor.<sup>[7]</sup> Das „Heuschrecken-Keton“ (**1.4**) wurde, wahrscheinlich als Abbauprodukt eines oder mehrerer allenischer Carotinoide, aus dem Abwehrsekret einer Heuschrecke isoliert und

<sup>5</sup> W. D. Celmer, I. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1870–1871.

<sup>6</sup> D. F. Horler, *J. Chem. Soc. (C)* **1970**, 859–862.

<sup>7</sup> R. Willstätter, H. J. Page, *Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *404*, 237–271.

stellt eines der bekanntesten allenischen Naturstoffe dar.<sup>[8]</sup> Das allenische Alkaloid *Isodihydrohistrionicotoxin* (**1.5**), welches aus der Haut von Pfeilgiftfröschen der Gattung *Dendrobates* isoliert werden konnte, führt durch Wechselwirkung mit den Ionenkanälen des Nicotin-Acetylcholinrezeptors zum Versagen des Nervensystems.<sup>[9]</sup> Das zur Klasse der Bromallene gehörige *Laurallen* (**1.6**) ist schließlich ein Dioxabicyclus mit einer exocyclischen Bromallen-Gruppierung, welcher als Metabolit in *Laurencia nipponica* Yamada und anderen Rotalgen vorkommt.<sup>[10]</sup>

Aufgrund der oftmals faszinierenden biologischen Eigenschaften allenischer Naturstoffe wurden mittlerweile verschiedene Allengruppierungen systematisch in das Rückgrat pharmakologisch aktiver Verbindungsklassen wie Steroide, Prostaglandine, Aminosäuren und Nucleoside eingebaut, um Enzym-inhibierende, cytostatische oder antivirale Eigenschaften zu verstärken (Abbildung 1.3).<sup>[4]</sup>

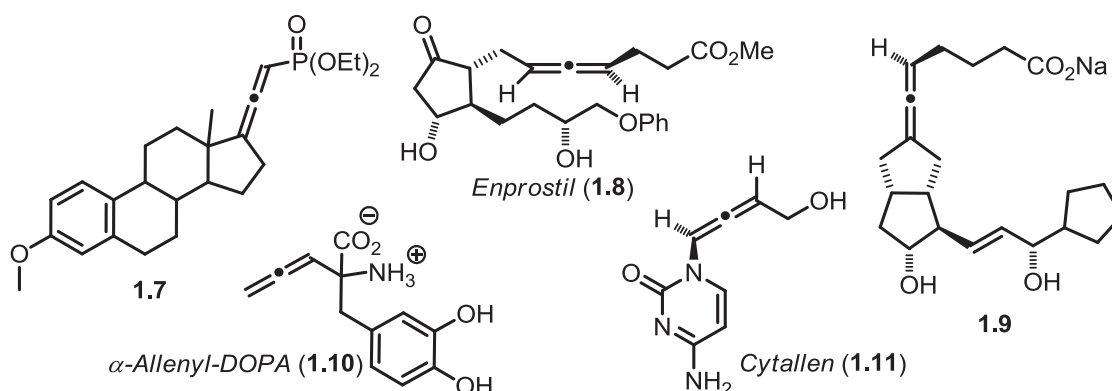


Abbildung 1.3. Einige pharmakologisch aktive Allene.

Zu den bekannten, sowohl *in vivo* als auch *in vitro* pharmakologisch wirksamen Allenen zählt zum Beispiel das Steroid **1.7**, welches zur Inhibierung der Steroidbiosynthese bei Erregern der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie, der mit Abstand häufigsten Erkrankung bei AIDS-Patienten, eingesetzt wird.<sup>[11]</sup> *Enprostil* (**1.8**) ist ein Prostaglandin-E-Analogen,

<sup>8</sup> J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2959–2962.

<sup>9</sup> a) T. Tokuyama, K. Uenoyama, G. Brown, J. W. Daly, B. Witkop, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2597–2604; b) C. E. Spivak, M. A. Maleque, A. C. Oliveira, L. M. Masukawa, T. Tokuyama, J. W. Daly, E. X. Albuquerque, *Mol. Pharmacol.* **1982**, *21*, 351–361.

<sup>10</sup> a) A. Fukuzawa, E. Kurosawa, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2797–2800; b) A. D. Wright, G. M. Koenig, O. Sticher, *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1025–1033.

<sup>11</sup> D. H. Beach, F. Chen, M. T. Cushion, R. S. Macomber, G. A. Krudy, M. A. Wyder, E. S. Kaneshiro, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 162–168.

welches 600-fach aktiver ist als das verwandte PGE<sub>2</sub>, die Magensäuresekretion stark inhibiert und in den USA bei der Behandlung von Gastroenteritis zum Einsatz kommt.<sup>[12]</sup>

Das hydrolysebeständige allenische Carbacyclin **1.9** hat sich als ein besonders vielversprechender Thrombosehemmer herausgestellt.<sup>[13]</sup> Die allenische Aminosäure **1.10** als DOPA-Derivat zeigt weitaus höhere Aktivität bei der irreversiblen Mechanismus-inhärenten Decarboxylase-Inhibierung verglichen mit ihren Vinyl- und Ethinyl-Analoga.<sup>[14]</sup> Das *Cytallen* (**1.11**) ist schließlich ein allenisches Nucleosid-Analogon, welches besonders stark die Replikation des Hepatitis-B-Virus inhibiert.<sup>[15]</sup>

### 1.3. Darstellung von Allenen

Die Synthese allenischer Verbindungen kann mittels einer Vielzahl von Methoden verwirklicht werden, wobei metallorganische Reagenzien für diesen Zweck am intensivsten erforscht worden sind. Darunter zählen beispielsweise Übergangsmetallkatalysierte Additions- und Substitutionsreaktionen und Isomerisierungen von Alkinen mittels metallorganischer Basen. Die grundlegenden Reaktionstypen in der Metall-vermittelten Synthese wie die nucleophile S<sub>N</sub>2'-Substitution von Propargylelektrophilen, die 1,4-Addition an (unfunktionalisierte) Enine und die 1,6-Addition an Akzeptor-substituierte Enine sind in Schema 1.1 dargestellt.<sup>[16]</sup> Hierbei sind Organocuprate durch ihre Chemo-, Regio- und Stereoselektivität der unbestrittene Favorit; andere Metalle wie Aluminium, Titan, Samarium, Eisen, Rhodium, Palladium oder Indium werden jedoch zunehmend erforscht.<sup>[17]</sup>

<sup>12</sup> S. J. Sonntag, T. J. Schnell, E. Budimanmak, K. Adelman, R. Fleischmann, S. Cohen, S. H. Roth, D. Ipe, K. E. Schwartz, *Am. J. Gastroenterol.* **1994**, *89*, 1014–1020.

<sup>13</sup> Übersicht: P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.

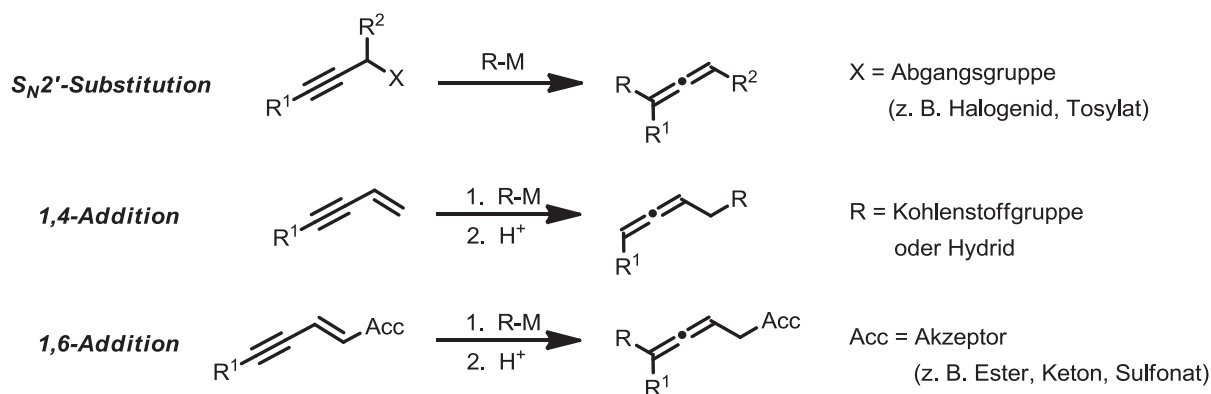
<sup>14</sup> a) Castelhana, P. H. Pliura, G. J. Taylor, K. C. Hsich, A. Krantz, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2734–2735;

b) A. Castellano, S. Horne, G. J. Taylor, R. Billedeau, A. Krantz, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5451–5466.

<sup>15</sup> a) S. Hayashi, S. Phadtare, J. Zemlicka, M. Matsukura, H. Mitsuya, S. Broder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 6127–6131; b) S. Phadtare, J. Zemlicka, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5925–5931; c) S. Phadtare, D. Kessel, T. H. Corbett, H. E. Renis, B. A. Court, J. Zemlicka, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 421–429.

<sup>16</sup> N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.

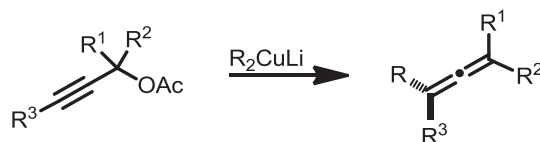
<sup>17</sup> Ausgewählte Übersichten: a) B. H. Lipshutz, S. Sengupta, *Org. React.* **1992**, *41*, 135–631; b) *Organocopper Reagents*, Hrsg.: R. J. K. Taylor, Oxford University Press, Oxford, **1994**. c) *Modern Organocopper Chemistry*, Hrsg.: N. Krause, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.



**Schema 1.1.** Reaktionstypen in der metallvermittelten Synthese von Allenen.

Kupfer ist aufgrund der großen Kostenersparnis, seines großen Vorkommens, der leichten Zugänglichkeit gegenüber anderen Übergangsmetallen und seiner hohen Reaktivität das Metall der Wahl – nicht nur für stöchiometrische Umsetzungen, sondern auch für heterogene und homogene katalytische Verfahren. Es lässt sich zudem in Anwesenheit chiraler Liganden in der asymmetrischen Reaktionsführung einsetzen, darunter die 1,4-Addition an *Michael*-Akzeptoren oder Hydrierungen wie die Hydrosilylierung oder Transferhydrierung.<sup>[17, 18]</sup>

Insbesondere die in den 50er Jahren entwickelten *Gilman*-Cuprate<sup>[19]</sup> erfreuen sich durch ein ideales Zusammenspiel zwischen dem weichen, carbophilen Kupfer und dem harten, elektrophilen Lithium großer Beliebtheit. Die erste und heute gängigste Allensynthese mittels Kupfer-vermittelter  $S_N2'$ -Substitution wurde von *Rona* und *Crabbé* bereits im Jahre 1968 für die Reaktion von Propargylacetaten mit Lithiumdialkylcupraten publiziert (Schema 1.2).<sup>[20]</sup>



**Schema 1.2.** Die erste Kupfer-vermittelte  $S_N2'$ -Substitution propargylischer Acetate.

<sup>18</sup> H. Shimizu, I. Nagasaki, K. Matsumura, N. Sayo, T. Saito, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385–1393.

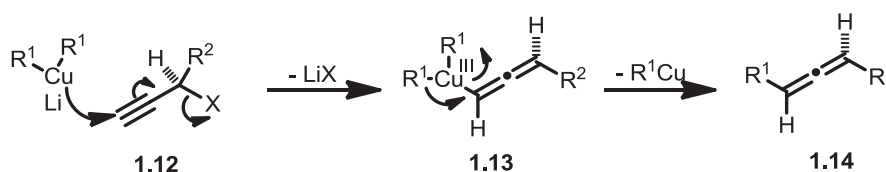
<sup>19</sup> H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.

<sup>20</sup> P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733–4734.



Mittlerweile wurden auch Benzoate, Carbonate, propargylische Sulfonate, Ether, Acetale, Halogenide, Epoxide und sogar Aziridine als Substrate etabliert. Als Cuprate können heute auch ausgehend von Grignard-Verbindungen und Zinkorganylen generierte Derivate eingesetzt werden.<sup>[21]</sup>

Der große Vorteil der Kupfer-vermittelten  $S_N2'$ -Substitution (insbesondere von Sulfonaten) liegt vor allem in dem häufig stark *anti*-stereoselektiven Verlauf, wobei der Zentrum-zu-Achse-Chiralitätstransfer bislang durch ein mechanistisches Modell erklärt wird, bei dem eine Wechselwirkung des d-Orbitals am Kupfer mit den  $\sigma^*$ - und  $\pi^*$ -Orbitalen des Substrates antiperiplanar zur Abgangsgruppe die Substitution einleitet, gefolgt von einer Ausbildung der  $\sigma$ -Kupfer(III)-Spezies, welche unter reduktiver Eliminierung eines Alkylcuprats das *anti*-substituierte Produkt zurücklässt (Schema 1.3).<sup>[16]</sup>



**Schema 1.3.** Mechanistisches Modell für den *anti*-stereoselektiven Verlauf der  $S_N2'$ -Substitution.

Eine besonders interessante und vielseitige Gruppe unter den Allenen sind  $\alpha$ -Hydroxyallene, die gleich zwei Funktionalitäten beinhalten und unter milden Bedingungen in 2,5-Dihydrofurane und andere Heterocyclen sowie heterosubstituierte Allene überführt werden können.<sup>[22]</sup> Sie sind ebenfalls Kupfer-vermittelt aus propargylischen Epoxiden und Carbonaten zugänglich.<sup>[23]</sup> Dieses Verfahren ist nicht nur auf die C-C-Bindungsknüpfung beschränkt; auch C-H-Bindungen können unter Ausbildung einer allenischen Verbindung generiert werden, wobei zum Beispiel Lithiumaluminiumhydrid zur Synthese endständiger Allene verwendet werden kann. Einen milderen, reduktiven Zugang ermöglichen hingegen Kupferhydride, die durch *Strykers*<sup>[24]</sup> Arbeiten im Jahre 1988 in Form eines Phosphin-

<sup>21</sup> a) T. L. MacDonald, D. R. Reagan, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4740–4747; b) A. Jansen, N. Krause, *Synthesis* **2002**, 1987–1992.

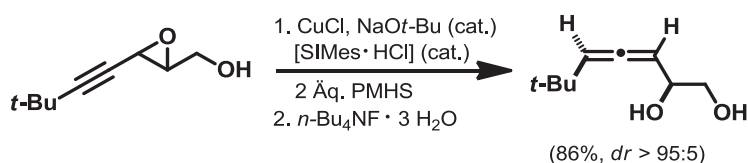
<sup>22</sup> a) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2178–2181; b) N. Bongers, N. Krause, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2208–2211.

<sup>23</sup> C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927.

<sup>24</sup> a) D. M. Brestensky, D. E. Huseland, C. McGettigan, J. M. Stryker, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3749–3752; b) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.

stabilisierten, hexameren Kupferhydrid-Komplexes  $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ <sup>[25]</sup> zugänglich gemacht und von ihm sowie *Brummond et al.*<sup>[26]</sup> in der Allensynthese ausgehend von terminalen propargylischen Acetaten stöchiometrisch zum Einsatz gebracht wurden. Seitdem hielt Kupferhydrid in zahlreichen 1,2- und 1,4-Reduktionen diverser Carbonylverbindungen<sup>[27]</sup> Einzug und konnte mit Hilfe von stabilisierenden Liganden wie zweizähligen Phosphinen und N-Heterocyclischen Carbenen (NHCs) auch als Katalysator etabliert werden.<sup>[23]</sup>

Eine wichtige Synthesemethode in Bezug auf Allene stellt dabei die von *N. Krause et al.*<sup>[28]</sup> entwickelte *anti*-stereoselektive Kupferhydrid-katalysierte  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion von Propargylelektrophilen dar (Schema 1.4). Sie liefert in hohen Ausbeuten und mit exzellentem Chiralitätstransfer  $\alpha$ -Hydroxyallene und toleriert eine Vielfalt funktioneller Gruppen wie Doppel- und Dreifachbindungen, Alkohole, Ester, Cyclopropane,  $\text{CF}_3$ -Gruppen, sowie elektronenreiche und -arme Arene.



**Schema 1.4.** CuH-katalysierte  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion von Propargyloxiranen.

Kupfer-Carben-Komplexe werden dabei als Präkatalysatoren mit symmetrischen NHCs verwendet, wobei die katalytisch aktive  $[(\text{NHC})\text{CuH}]$ -Spezies aus den entsprechenden Carbenvorläufern wie zum Beispiel aus  $[\text{SIMes} \cdot \text{HCl}]$  (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)imidazoliumchlorid), *in situ* generiert wird. Als eine leicht handhabbare, günstige und ungiftige Hydridquelle wird dabei Polymethylhydridosiloxan (PMHS) verwendet.<sup>[28]</sup> Diese Methode ermöglicht zudem einen schnellen Zugang zu enantiomerenreinen Allenen durch Verwendung chiraler Epoxide.<sup>[29]</sup>

<sup>25</sup> a) A. Fatima, *Synlett* **2005**, 1805–1806; b) P. Chiu, Z. Li, K. C. M. Fung, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 455–457; c) D. W. Lee, J. Yun, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2037–2039.

<sup>26</sup> K. M. Brummond, J. Lu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5087–5088.

<sup>27</sup> a) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 504–510; b) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498–504.

<sup>28</sup> C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1677–1681; C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1650–1653.

<sup>29</sup> C. Spino, S. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8033–8036.

Die Synthese optisch aktiver Allene erfordert für gewöhnlich stöchiometrische chirale Quellen wie Substrate oder Reagenzien; alternativ können einzelne Stereoisomere eines Allens durch geeignete Methoden wie die Racematspaltung aus dem Gemisch isoliert werden. Beispiele einer katalytischen asymmetrischen Synthese von Allenen sind selten und stellen ein bislang nur wenig entwickeltes Forschungsgebiet in der synthetischen organischen Chemie dar. Unter die bekannten Methoden fallen Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen (vor allem mit Palladium), einige Beispiele organokatalytischer Reaktionen und enzymatische/ mikrobielle Systeme.<sup>[30]</sup> Die Übergangsmetall-katalysierten Methoden zur Allensynthese beinhalten als Quelle der Chiralität hauptsächlich chirale ein- oder zweizählige Phosphinliganden. Chirale NHCs werden in der Allensynthese bisher nicht verwendet.<sup>[2, 30]</sup>

Eine direkte enantioselektive  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylepoxiden unter Verwendung eines chiralen Kupferhydrid-Katalysators als alternativer Zugang zu axial chiralen  $\alpha$ -Hydroxyallenem hätte den Vorteil, nicht auf die Verfügbarkeit von enantiomerenreinen Substraten angewiesen zu sein und ist daher besonders erstrebenswert. Die Verwendung von NHCs in der Kupferhydrid-Katalyse beschränkt sich jedoch bisher auf achirale Liganden.<sup>[23]</sup>

## 1.4. Verwendung von Allenen

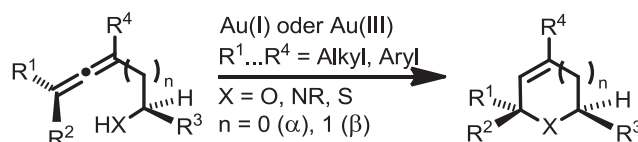
Durch ihren Einsatz als Nucleophile, als Elektrophile und auch als Substrate für Cycloadditionsreaktionen ermöglichen Allene eine Vielzahl unterschiedlicher Transformationen mit effizientem Chiralitätstransfer und sind daher wertvolle Intermediate in der Zielmolekül-orientierten Synthese.<sup>[23, 31]</sup> Sie finden in vielen verschiedenen Reaktionen wie beispielsweise *Diels-Alder*-Reaktionen, radikalischen Cyclisierungen, *Pauson-Khand*-Reaktionen und Übergangsmetall-katalysierten Additions- und Substitutionsreaktionen Anwendung.<sup>[32]</sup>

<sup>30</sup> Übersicht: M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259–271.

<sup>31</sup> A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

<sup>32</sup> Ausgewählte Übersichten: a) M. Murakami, T. Matsuda, in *Modern Allene Chemistry*, Hrsg.: N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Bd. 2, S. 727–815; b) Ma, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829–2871.

Die homogene Goldkatalyse stellt in der stereoselektiven Synthese ein hochaktuelles Gebiet dar. Eine äußerst erfolgreiche Strategie für den Chiralitätstransfer in der Allensynthese ist die Gold(I)- oder Gold(III)-katalysierte *endo*-Cycloisomerisierung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -heterosubstituierten Allenen zu den entsprechenden 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen unter vollständiger Atomökonomie (Schema 1.5).<sup>[33]</sup>



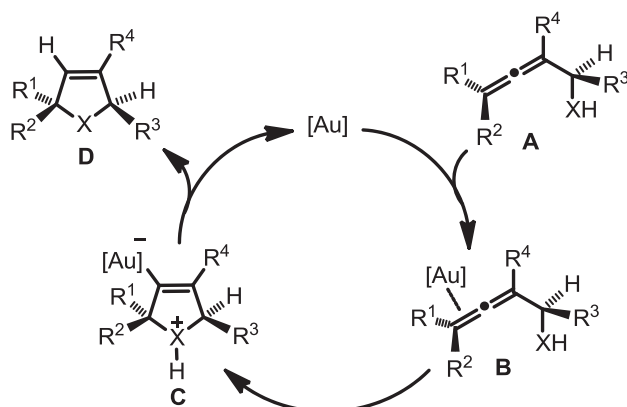
**Schema 1.5.** Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -heterosubstituierten Allenen.

Dabei erfolgt der Ringschluss zu Fünfringen viel schneller als zu Sechsringen. Der intramolekulare Angriff des Heteroatoms kann durch Verwendung weniger reaktiver Gold(III)-Salze gesteuert werden, sodass zum Beispiel ein Alkohol den Ring schneller schließt als ein Thiol, ein freies Amin wiederum wesentlich langsamer als die anderen beiden Heteroatome cyclisiert. Im Gegensatz dazu weisen alle Heteroatome in Anwesenheit von Gold(I)-Salzen in etwa die gleichen Reaktivitäten auf.<sup>[34]</sup>

Der postulierte Katalysecyclus beinhaltet die reversible  $\pi$ -Koordination des Gold-Katalysators an die Doppelbindung, gefolgt von einem intramolekularen nucleophilen Angriff des Heteroatoms und der Protodeaurierung als geschwindigkeits-bestimmendem Schritt.

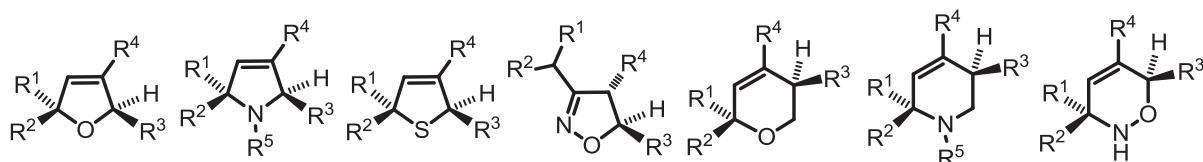
<sup>33</sup> a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2537–2538; b) N. Morita, N. Krause, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4121–4123; c) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 387–391; d) N. Morita, N. Krause, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1930–1933; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1897–1899; e) N. Morita, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *20*, 4634–4641.

<sup>34</sup> a) B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488; b) C. Deutsch, B. Gockel, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Synlett* **2007**, *11*, 1790–1794; c) C. Winter, N. Krause, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6457–6460; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6339–6342. d) C. Winter, N. Krause, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994–2009; e) N. Krause, Ö. Aksin-Artok, M. Asikainen, V. Breker, C. Deutsch, J. Erdsack, H.-T. Fan, B. Gockel, S. Minkler, M. Poonoth, Y. Sawama, Y. Sawama, T. Sun, F. Volz, C. Winter, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *704*, 1–8.



**Schema 1.6.** Postulierter Mechanismus der Gold-katalysierten Cycloisomerisierung von Allenen.

Diese vielfältige Synthesemethode ermöglicht einen schnellen und effizienten Zugang zu hochsubstituierten Dihydrofuranen, -pyrrolen und -thiophenen, zu Dihydropyranen und Dihydrothiopyranen, Tetrahydropyridinen und – bei Verwendung von allenischen Hydroxylaminen – zu Dihydrooxazinen und Dihydroisoxazolen unter vollständigem Achse-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer (Schema 1.7).<sup>[33, 34]</sup>

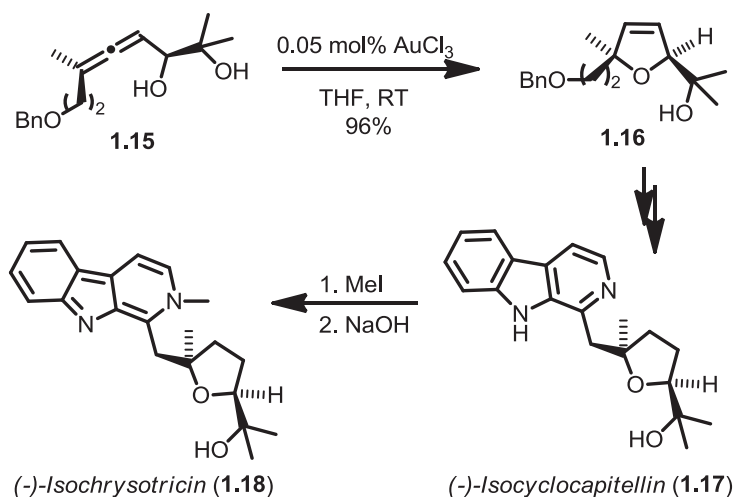


**Schema 1.7.** Diversität der Cycloisomerisierungsprodukte.

Die Anwendungsbreite dieser Heterocyclen in der Naturstoffsynthese und ihr Vorkommen in pharmazeutischen Substanzen sind enorm.<sup>[35]</sup> Exemplarisch sollen die folgenden beiden Beispiele für Totalsynthesen komplexer Moleküle die Nützlichkeit des Gold-katalysierten Chiralitätstransfers für die Zielmolekül-orientierte Synthese verdeutlichen.

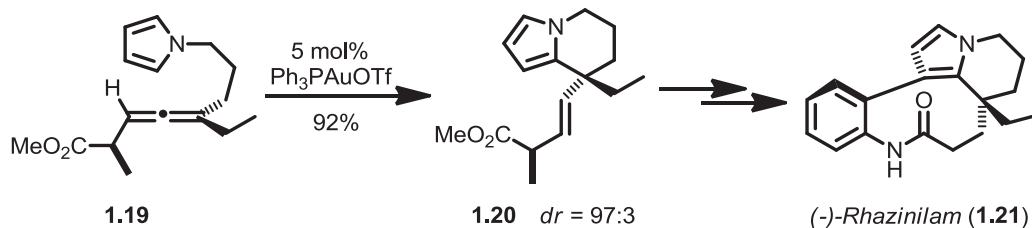
<sup>35</sup> Einige Beispiele: a) Y. Sawama, Y. Sawama, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3573–3579; b) T. Miura, M. Shimada, P. de Mendoza, C. Deutsch, N. Krause, M. Murakami, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6050–6054; c) Z. Gao, Y. Li, J. P. Cooksey, T. N. Snaddon, S. Schunk, E. M. E. Viseux, S. M. McAteer, P. J. Kocienski, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5122–5125; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5022–5025; d) T. Sun, C. Deutsch, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5965–5970.

Die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung allenischer Alkohole nach Krause *et al.*<sup>[36]</sup> konnte im Jahre 2007 unter vollständigem Chiralitätstransfer in den ersten enantioselektiven Synthesen der  $\beta$ -Carboline-Alkaloide (-)-*Isocyclocapitellin* (**1.17**) und (-)-*Isochryotricin* (**1.18**) zur Anwendung gebracht werden (Schema 1.8).



**Schema 1.8.** Synthese von (-)-*Isocyclocapitellin* und (-)-*Isochryotricin* mittels Gold(III)-Katalyse.

Nelson *et al.*<sup>[37]</sup> publizierten im Jahre 2006 die Totalsynthese von (-)-*Rhazinilam* (**1.21**), in der eine Gold(I)-katalysierte intramolekulare Addition des Pyrrols an das enantiomerenangereicherte Allen einen neuen Zugang zu chiralen vierfach substituierten Kohlenstoffzentren ermöglichte (Schema 1.9).



**Schema 1.9.** Synthese von (-)-*Rhazinilam* mittels Gold(I)-Katalyse.

<sup>36</sup> a) F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem* **2007**, *5*, 1519–1521; b) F. Volz, S. H. Waldmann, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902–1910.

<sup>37</sup> Z. Liu, A. S. Wasmuth, S. G. Nelson, *J. Am. Chem. Soc* **2006**, *128*, 10352–10353.

## 1.5. Ziele dieser Arbeit

Ziel meiner Promotion ist, in einem ersten Projekt (Kapitel 2) den vorgeschlagenen Mechanismus der Kupferhydrid-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylepoxiden zur Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyallenen mittels computerchemischer Berechnungen und ergänzender kinetischer Untersuchungen zu stützen oder gegebenenfalls zu korrigieren.

In einem zweiten Projekt (Kapitel 3) sollen durch Verwendung chiraler N-Heterocyclischer Carbene neue Wege in der Kupferhydrid-Katalyse beschritten werden. Hierzu wird beabsichtigt, im Rahmen einer kinetischen Racematspaltung verschiedene chirale NHCs mit unterschiedlichen sterischen und elektronischen Eigenschaften in der Allensynthese durch Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylelektrophilen einzusetzen. Auf der Basis der dabei gewonnenen Erkenntnisse ist es geplant, eine Optimierung der Reaktivität und Stereoselektivität durch „fine-tuning“ der Ligandenstruktur vorzunehmen. Hierdurch soll das Repertoire der Allenchemie um neue Möglichkeiten der enantioselektiven Synthese erweitert werden.

Abschließend sollen (in Kapitel 4) die gewonnenen Erkenntnisse zur Kupfer-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion und die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung in Zusammenarbeit mit *A. Hölemann et al.* auf ihre Anwendbarkeit in der zielorientierten Synthese im Rahmen der Totalsynthese eines benzylichen C-Glycosid-Analogons des Phenolischen Glycolipids-I geprüft werden.





# 2

---

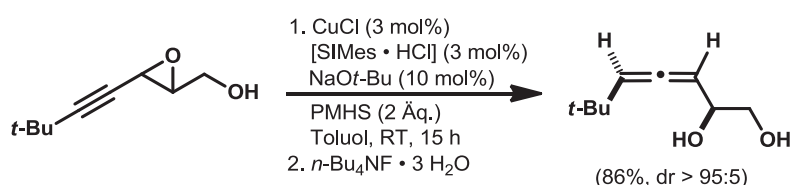
---

## **Mechanistische Untersuchungen der CuH-katalysierten S<sub>N</sub>2'-Substitution**

---

## 2.1. Motivation und Zielstellung

**Allene** spielen, wie in Kapitel 1 erläutert, aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften und der Fähigkeit, eine Vielzahl unterschiedlicher Transformationen mit effizientem Chiralitätstransfer einzugehen, in der Zielmolekül-orientierten Synthese eine wichtige Rolle.<sup>[1,2]</sup> Eine wichtige Synthesemethode von  $\alpha$ -Hydroxyallenen stellt die von *Krause et al.*<sup>[2]</sup> entwickelte *anti*-stereoselektive Kupferhydrid-katalysierte S<sub>N</sub>2'-Reduktion von Propargyloxiranen dar (Schema 2.1).



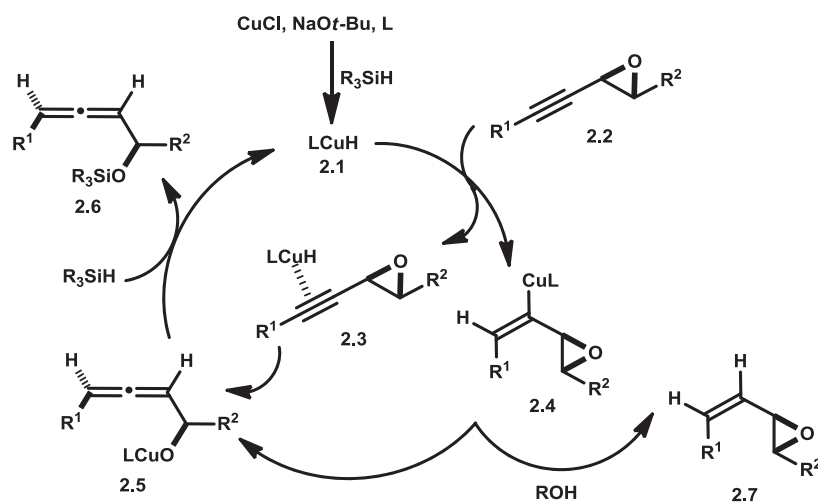
**Schema 2.1.** Die *anti*-stereoselektive CuH-katalysierte S<sub>N</sub>2'-Reduktion von Propargyloxiriden.

Sie liefert in hohen Ausbeuten und mit exzellentem Chiralitätstransfer  $\alpha$ -Hydroxyallene und toleriert eine Vielzahl funktioneller Gruppen. Als Katalysatoren werden Kupfer-Carben-Komplexe mit symmetrischen NHCs verwendet, wobei die katalytisch aktive [(NHC)CuH]-Spezies aus den entsprechenden Carbenvorläufern *in situ* generiert wird.<sup>[2]</sup>

Die Gegenwart einer Alkohol-Funktionalität beschleunigt die Reaktion stark. In diesem Zusammenhang wurde eine interessante Beobachtung gemacht: einerseits beschleunigen stöchiometrische Mengen eines zusätzlichen Alkohols im Reaktionsgemisch die Reaktion um einen Faktor 10 und mehr, andererseits wird dieser Effekt von der Bildung signifikanter Mengen an *cis*-Vinylepoxid begleitet, welches durch Reduktion der Dreifachbindung im Substrat entsteht.<sup>[2]</sup> Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung und zugleich für die hohe *anti*-Stereoselektivität konnte mit Hilfe des folgenden mechanistischen Modells gegeben werden (Schema 2.2).

<sup>1</sup> a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1216–1236; b) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216; c) *Modern Allene Chemistry*, Eds.: N. Krause, A. S. K. Hashmi, Wiley-VCH: Weinheim, **2004**; d) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3180–3211.

<sup>2</sup> a) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1677–1681; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1650–1653; c) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5034–5037.



**Schema 2.2.** Vorgeschlagenes Mechanistisches Modell der  $S_N2'$ -Reduktion.

Demzufolge kann die Bildung des Vinyloxyds **2.7** in Gegenwart eines Alkohols durch eine Hydrokuprierungs-Protodemetallierungs-Sequenz begründet werden, welche die *syn*-Addition des Kupferhydrids an die Dreifachbindung des Substrates **2.2** unter Ausbildung des vinylichen Kupferintermediates **2.4** beinhaltet.<sup>[3]</sup> Der  $\sigma$ -Komplex **2.4** könnte durch  $\beta$ -Eliminierung zu dem  $\alpha$ -Alkoxyallen **2.5** und durch anschließende Reaktion mit der stöchiometrisch vorliegenden Hydridquelle PMHS (Polymethylhydridosiloxan, ein preiswertes und ungiftiges Silan) in den Silylether **2.6** und die katalytisch aktive Kupferhydrid-Spezies [LCuH] überführt werden. Das  $\alpha$ -Hydroxyallen ist schließlich durch Fluorid-vermittelte wässrige Aufarbeitung von **2.6** zugänglich.

Trotz offensichtlicher Ähnlichkeiten mit dem *syn*- oder *anti*-selektiven Additions-Eliminierungs-Verlauf, welcher von *Alexakis et al.*<sup>[4]</sup> für die  $S_N2'$ -Substitution von propargylischen Epoxiden mit Kohlenstoffnukleophilen vorgeschlagen wurde, erweist sich die Erklärung für die experimentell beobachtete hohe *anti*-Stereoselektivität mit diesem mechanistischen Modell als schwierig. Folglich wurde die Ausbildung des  $\pi$ -Komplexes **2.3**, welcher im Gleichgewicht mit der  $\sigma$ -Kupfer(III)-Spezies stehen könnte, als eine alternative *anti*-stereoselektive Route zum Allen **2.5** vorgeschlagen. Dieser Reaktionspfad beinhaltet eine starke Analogie zu dem allgemein akzeptierten Mechanismus für die Kupfer-

<sup>3</sup> Röntgenkristallstruktur eines Produktes der Hydrokuprierung eines Alkyls: N. P. Mankad, D. S. Laitar, J. P. Sadighi, *Organometallics* **2004**, *23*, 3369–3371.

<sup>4</sup> A. Alexakis, *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 387–392.

vermittelte S<sub>N</sub>2'-Substitution allylischer Elektrophile.<sup>[5]</sup> Die in einigen Fällen beobachtete herabgesetzte Diastereoselektivität könnte das Ergebnis einer Konkurrenzsituation unter den beiden angenommenen Reaktionspfaden zum Intermediat **2.5** darstellen.<sup>[2]</sup>

Eine mögliche Erklärung für die Beschleunigung der Kupferhydrid-katalysierten S<sub>N</sub>2'-Reduktion durch Zugabe von Wasser oder Alkoholen könnte in der geringen Löslichkeit des Natrium-*tert*-butanolats in Toluol zu finden sein.<sup>[6]</sup> Zudem hydrolysiert die Protonenquelle höchstwahrscheinlich schnell das Kupferalkoholat **2.5** und generiert so ein Kupferalkoxid, welches einen idealen Vorläufer für eine schnelle Rückbildung des aktiven Kupferhydrid-Katalysators in Gegenwart eines Silans darstellt. Ähnliche Beobachtungen konnten bereits bei der Kupfer-katalysierten Reduktion von Enonen gemacht werden.<sup>[7]</sup>

Die Anwesenheit eines Alkohols im Reaktionsgemisch macht es möglich, einen langsamen, aber essentiellen Schritt für die Regenerierung des Kupferhydrid-Katalysators durch  $\sigma$ -Bindungsmetathese zwischen der Cu-O- und der Si-H-Bindung zu umgehen, was anhand eines Deuterierungsexperiments in der asymmetrischen Hydrosilylierung eines ungesättigten Lactons mittels *t*-BuOD belegt werden konnte (der fehlende Austausch zwischen PMHS und *t*-BuOD bewies ein schnelleres Protonieren des Kupferalkoholats durch den Alkohol als durch das Silan).<sup>[8]</sup>

Für die Hydrocuprierung und die S<sub>N</sub>2'-Reduktion wurde ein ähnliches Verhalten vorhergesagt: wahrscheinlich ist der Schlüsselschritt nicht die Substitution selbst, sondern die Regenerierung des CuH-Katalysators durch Reaktion des Silans mit dem Kupfersalz, welches bei der Reduktion gebildet wird. Ein weiterer, noch wichtigerer Aspekt in Bezug auf die Verwendung von Alkoxiden ist die Milde der Transmetallierung des Cuprates mit der Hydridquelle bei der Verwendung ausreichend basischer Kupfersalze wie der Alkoxide. Die Verwendung anderer Abgangsgruppen wie des Acetats oder des Nitrobenzoats führen durch die Ausbildung von weniger basischen Kupfersalzen zu niedrigeren Umsatzgraden und damit verminderten Ausbeuten.<sup>[7]</sup>

---

<sup>5</sup> a) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902–3924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750–3771;

b) S. Mori, E. Nakamura, *Mechanisms of Copper-mediated Addition and Substitution Reactions in Modern Organocopper Chemistry* (Ed.: N. Krause), WILEY-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 315–346.

<sup>6</sup> H. Kaur, F. Kauer Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *Organometallics* **2004**, *23*, 1157–1160.

<sup>7</sup> C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927.

<sup>8</sup> B. H. Lipshutz, J. M. Servesco, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352–8353.

**Das Ziel dieses Projektes** ist es, den mechanistischen Vorschlag für die Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion propargylicher Epoxide unter Verwendung kinetischer Untersuchungen und quantenmechanischer Berechnungen zu prüfen. Insbesondere wird beabsichtigt, die hohe *anti*-Selektivität der Allenbildung zu erklären und zu bestimmen, ob der Transmetallierungsschritt tatsächlich den geschwindigkeits-bestimmenden Schritt des Reaktionscyclus darstellt.

## 2.2. Ergebnisse und Diskussion

Der katalytische Cyclus der Kupferhydrid-katalysierten Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyallen wurde mittels Kinetiken und DFT-Methoden genau untersucht. Die Berechnungen der freien Energien der geometrieoptimierten Intermediate erfolgten mit den folgenden vereinfachten Modell-Reagenzien: dem einfachsten Epoxyalkin (2-Ethinyloxiran), SiH<sub>4</sub> (stellvertretend für PMHS) und einem Kupfer-NHC-Komplex (ausgehend von einem stark vereinfachten Ligandvorläufer: 1,3-Dimethyl-2,3-dihydro-1*H*-imidazol). Alle *Gibbs*-Energien sind relativ zum energetischen Minimum des Systems aus Katalysator und Epoxid (**1 + 2**).

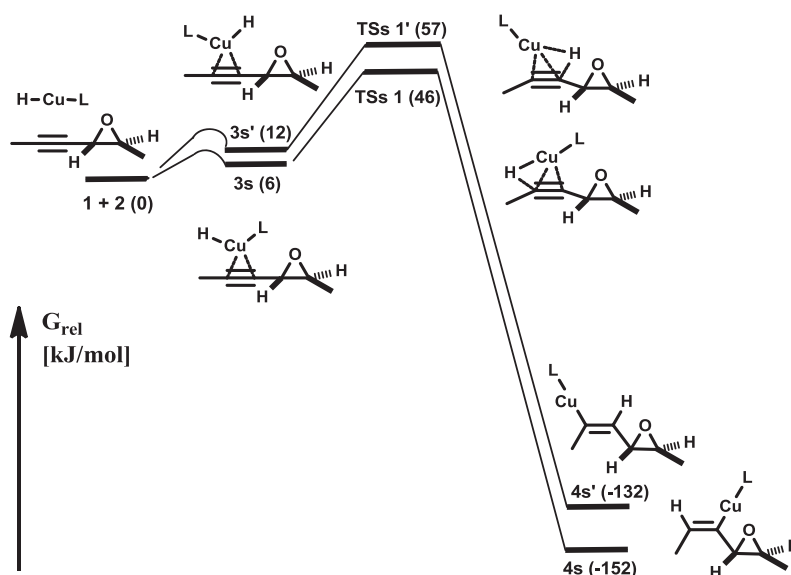
**Die möglichen Kupferkomplexe:** Sich mit Kupfer-katalysierten Reaktionen zu beschäftigen, bedeutet auch, sich die Frage zu stellen, ob Cluster eine Rolle im Mechanismus spielen. Vorangegangene experimentelle Untersuchungen wie auch theoretische Berechnungen von Umwandlungen, die durch Organocuprate vermittelt oder katalysiert werden, haben eine aktive Beteiligung von Cuprat-Clustern wie dem (R<sub>2</sub>CuLi)<sub>2</sub>-Dimer aufgezeigt (darunter auch die konjugierte Addition oder die Carbocuprierung von Alkinen und Olefinen).<sup>[5]</sup> Bei dem Schritt von der Carbocuprierung hin zur Hydrocuprierung muss auch das „*Stryker*-Reagenz“ genannt werden, welches die bekannteste Kupferhydrid-Spezies darstellt und als ein Phosphin-stabilisiertes Hexamer [(Ph<sub>3</sub>P)CuH]<sub>6</sub> vorliegt.<sup>[7]</sup>

NHCs unterscheiden sich erheblich von Phosphinen sowohl in ihrer elektronischen Natur durch eine stärkere Wechselwirkung mit dem Kupfer, als auch strukturell durch eine lineare Anordnung zwischen dem Carben-Kohlenstoffatom, dem Kupfer und dem Wasserstoffatom; ein direkter Vergleich mit dem „*Stryker*-Reagenz“ wäre daher irreführend. Die mit der Familie der NHCs einhergehende, stark herabgesetzte Liganden-Dissoziation und der signifikante sterische Anspruch resultieren in Metall-NHC-Komplexen mit ganz anderen, einzigartigen katalytischen Eigenschaften im Vergleich zu ihren Phosphin-basierten Analoga.<sup>[6]</sup>

In der Literatur lassen sich zwar Beispiele für [(NHC)Cu]X-Komplexe mit einem dimeren oder sogar trimeren Koordinationsmodus im kristallinen Zustand finden (mit sehr seltenen

NHC-Verbrückungen zwischen den Kupferatomen und den  $\text{Cu}_3\text{X}_3$ -Kernen), in Lösung wurde jedoch bisher nur von der Existenz von Monomeren berichtet. Zudem konnte in den NMR-Spektren der beschriebenen Komplexe lediglich ein einziger Signalsatz beobachtet werden, was darauf schließen lässt, dass die NHC-verbrückten Komplexe in Lösung deaggregieren.<sup>[7, 9]</sup> Und schließlich beinhalten die oligomeren Strukturen die Beteiligung verbrückender Halogenide – ein für Hydride untypisches und noch nicht beobachtetes Verhalten.

**Koordination an das Alkin und Hydrocuprierung:** Die berechneten *Gibbs*-Energien für den experimentell ungünstigen *syn*-Angriff des Katalysators (*s*-Nomenklatur für *syn*) sind in Schema 2.3 aufgeführt.



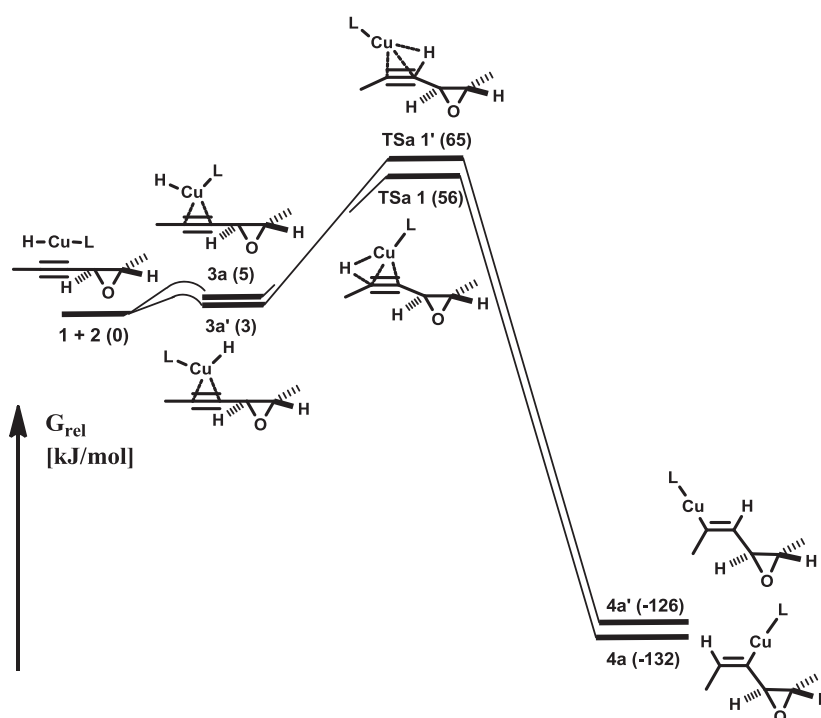
**Schema 2.3.** Energieprofil der *syn*-selektiven Hydrocuprierung.

Die Koordination des Katalysators an das Alkin führt zum *syn*- $\pi$ -Komplex **3s** und ist leicht endergonisch (+6 kJ/mol), was größtenteils auf den Verlust der Translationsentropie zurückzuführen ist. In Abhängigkeit von der Ausrichtung der Addition und dem Gleichgewicht zwischen den  $\pi$ -Komplexen **3s** und **3s'** gibt es zwei mögliche Reaktionspfade. Der  $\pi$ -Komplex **3s'**, welcher den Vorläufer des protodemetallierten Alkens **2.7** darstellt, ist um 6 kJ/mol energiereicher als der Komplex **3s**. Der Übergangszustand des

<sup>9</sup> S. Díez-González, E. C. Escudero-Adán, J. Benet-Buchholz, E. D. Stevens, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7595–7606.

Hydridtransfers **TSs 1'** hat einen Vier-Zentren-Charakter vergleichbar mit dem bei Carbocuprierungen<sup>[5]</sup> und ist um 45 kJ/mol energetisch reicher als **3s'**, was eine energetische Gesamtbarriere von 57 kJ/mol ergibt. Die Bildung des  $\sigma$ -Cu-Komplexes **4s'** ist stark exergonisch (-144 kJ/mol) und beinhaltet ein Sackgassen-Intermediat, dass ausschließlich durch Protodemetallierung zum Nebenprodukt **2.7** weiterreagieren kann. Der Reaktionspfad über den  $\pi$ -Komplex **3s** beinhaltet eine etwas niedrigere Energiebarriere (+46 kJ/mol) und führt ebenfalls stark exergonisch zu dem  $\sigma$ -Cu-Komplex **4s** (-158 kJ/mol). In **4s** positioniert sich der Kupferrest derart, dass die nachfolgende Ringöffnung zum beobachteten Nebenprodukt stattfinden kann.

Im experimentell favorisierten *anti*-selektiven  $S_N2'$ -Substitutions-Pfad (**a**-Nomenklatur für *anti*) liegen die energetischen Barrieren für den ersten irreversiblen Schritt etwas höher als die der *syn*-Route, was einen offensichtlichen Widerspruch zu den experimentell beobachteten Selektivitäten darstellt (Schema 2.4).



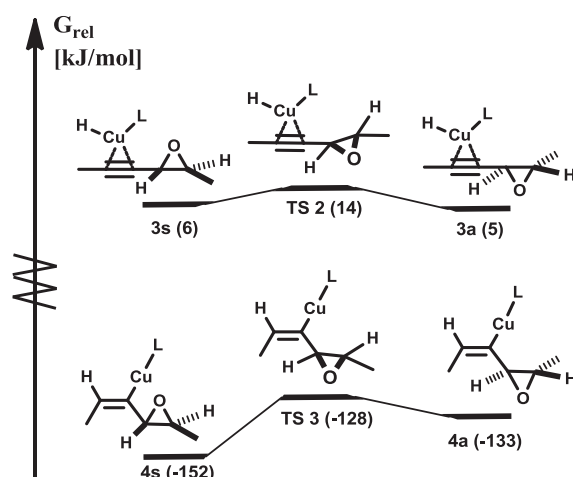
**Schema 2.4.** Energieprofil für den *anti*-selektiven Hydrocuppingsschritt.

Die Energien der beiden  $\pi$ -Komplexe **3a** und **3a'** sind genau umgekehrt zum *syn*-Weg, wobei die Energiebarriere für die Allen-bildende Route *via* **TSa 1** jedoch immer noch



energetisch niedriger liegt als der Hydrocuprierungsschritt *via* **TSa 1'**. Wie auch schon im Falle der *syn*-Route sind beide Schritte stark exergonisch und daher praktisch irreversibel.

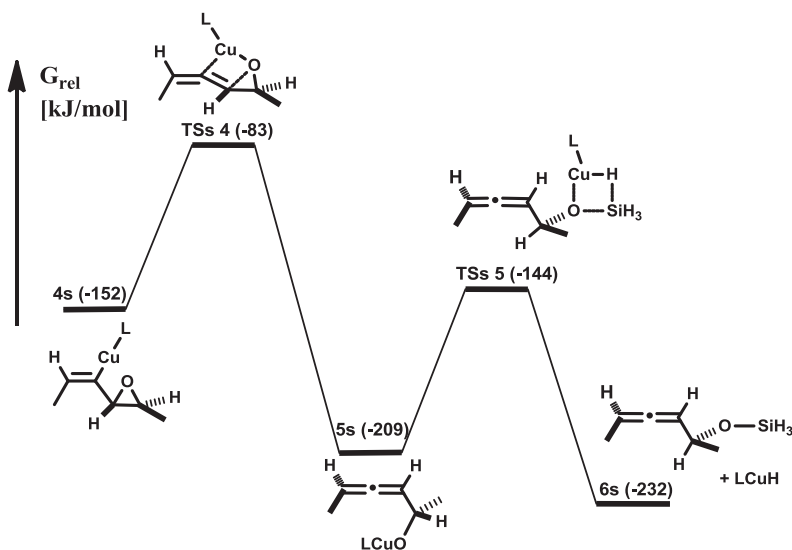
Die Ergebnisse der ersten Schritte für den *syn*- und den *anti*-Pfad stellen einen offensichtlichen Verstoß gegen die experimentellen Befunde dar. Um die hohe *anti*-Selektivität erklären zu können, müsste es eine effiziente Überschneidung zwischen den beiden Pfaden einhergehend mit einem alternativen energetisch günstigeren Pfad zum *anti*-Produkt geben. Die beiden denkbaren Kreuzungspunkte beinhalten lediglich Rotationen um Bindungen mit recht kleinen Energiebarrieren (Schema 2.5). Folglich können die experimentellen Befunde begründet werden, vorausgesetzt, der Weg zum *syn*-Produkt verläuft über eine höhere Energiebarriere als diese Rotationen und als die nachfolgende Reaktion zum *anti*-Produkt.



**Schema 2.5.** Energieprofil der möglichen Umwandlungen des *syn*- ins *anti*-Intermediat.

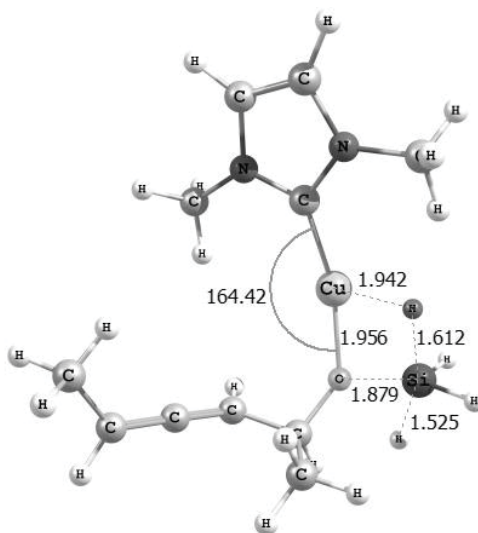
**Allenbildung und Transmetallierung:** Die Epoxidöffnung und Generierung des Allens aus dem *syn*-Intermediat durchläuft ein lokales energetisches Maximum **TSs 4**, in dem der Kupferrest mit dem Sauerstoffatom wechselwirkt und dadurch zur Epoxidöffnung über eine Energiebarriere von 69 kJ/mol unter Freisetzung von 57 kJ/mol beiträgt (Schema 2.6). Die nachfolgende Rückbildung des Kupferhydridkatalysators mittels einer  $\sigma$ -Bindungsmetathese verläuft über eine Energiebarriere von 65 kJ/mol (**TSs 5**) – energetisch vergleichbar mit der vorangegangenen Epoxidöffnung. Das Alkoxid wird auf das

Siliziumatom übertragen, wobei ein Vier-Zentren-Übergangszustand mit einer trigonalbipyramidalen Geometrie am Silizium durchlaufen wird (Abbildung 2.1).



**Schema 2.6.** Energieprofil des *syn*-Pfades für die Epoxidöffnung und die Transmetallierung.

Der Übergangszustand ist leicht asynchron mit der dem Hydridtransfer etwas vorgelagerten Si-O-Bindungsbildung. Die Bildung des Silyl ethers **6s** ist exergonisch (-23 kJ/mol) bezüglich **5s**.



**Abbildung 2.1.** Übergangszustand TSs 5 der Transmetallierung.

Der Wert für die Energiebarriere der Transmetallierung unterscheidet sich deutlich von dem der von *Oestreich et al.*<sup>[10]</sup> beschriebenen [CuH]-katalysierten diastereoselektiven Alkohol-Silylierung, in der eine beinahe barrierefreie Umsetzung berechnet wurde. Dabei wurden jedoch Monophosphin-Liganden verwendet und es konnte kein definierter Übergangszustand gefunden werden. Zudem zeigen in Widerspruch zu *Oestreichs* Ergebnissen die Studien von *Bellemin-Laponnaz et al.*<sup>[11]</sup> zur [CuH]-katalysierten Hydrosilylierung von Ketonen eine Energiebarriere von 155 kJ/mol, begründet durch eine destabilisierende Vier-Elektronen-Wechselwirkung zwischen dem  $dz^2$ -Orbital des  $\text{CuL}_2(\text{OCHR}_2)$ -Fragments und einem Si-H-Bindungorbital des  $\text{Me}_2\text{SiH}_2$ .

Da der Startpunkt in katalytischen Prozessen beliebig gesetzt werden kann, wurde in dieser Arbeit das “Energy Span Model” verwendet, um die Gesamtexergonizität und den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zu ermitteln.<sup>[12]</sup> Im Falle des *syn*-Pfad sind drei Schritte (**TSs 1**, **TSs 4**, und **TSs 5**) praktisch irreversibel und daher selektivitätsbestimmend für jegliche Bindungen, die in dem entsprechenden Schritt gebildet werden. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt mit einer energetischen Barriere von 69 kJ/mol (lediglich 4 kJ/mol mehr als der nachfolgende Transmetallierungsschritt) ist die Allenbildung durch die Kupfer-gestützte Epoxidöffnung *via* **TSs 4**. Die vorgelagerte Alkenspezies **4s** ist folgerichtig der Ruhezustand und sollte experimentell beobachtbar sein, was durch die Detektion des Nebenproduktes **2.7** belegt wird. Der komplette *syn*-Pfad ist exergonisch mit  $-232$  kJ/mol.

Im Gegensatz zum *syn*-Pfad, bei dem die Epoxidöffnung vermutlich erst durch die Nachbargruppenbeteiligung des Kupfers ermöglicht wurde, war der Übergangszustand für die *anti*-Allenbildung analog zu **TSs 4** (Schema 2.7) nicht zu ermitteln. Das Scannen der Koordinaten, sowohl in der Gasphase als auch in der Lösung, zeigte einen kontinuierlichen Energieanstieg bedingt durch die Entstehung einer negativen Ladung am Sauerstoffatom. Im Falle des *syn*-Pfad wurde eben diese negative Ladung durch das positiv geladene

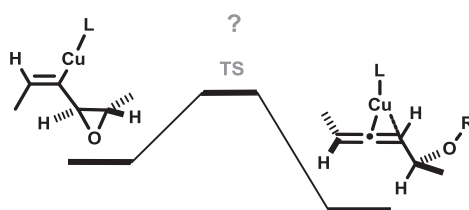
<sup>10</sup> S. Rendler, O. Plevka, B. Karatas, G. Auer, R. Fröhlich, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11512–11528.

<sup>11</sup> J.-T. Issenhuth, F.-P. Notter, S. Dagorne, A. Dedieu, S. Bellemin-Laponnaz, *Chem. Eur. J.* **2010**, 529–541.

<sup>12</sup> a) S. Kozuch, S. Shaik, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *44*, 101–110; b) E. Clot, P.-O. Norrby, *Innovative Catalysis in Organic Synthesis: Oxidation, Hydrogenation, and C-X Bond Forming Reactions* (Ed: P. Andersson), WILEY-VCH, Weinheim, **2012**, pp. 167–191.

Kupferatom stabilisiert. In Anwesenheit einer solchen Stabilisierung im *anti*-Fall war jedoch trotz der Ringspannung im Epoxid eine Ringöffnung nicht möglich. Daher war es naheliegend, dass eine Wechselwirkung mit einer *Lewis*-Säure von Nöten ist, um eine Ringöffnung im *anti*-Fall zu ermöglichen. Verschiedene mögliche *Lewis*-Säuren aus dem Reaktionsgemisch kämen dabei in Betracht. Daher wurde der Versuch unternommen, *Lewis*-Säuren in Form von vereinfachten Kandidaten in die Berechnungen zu integrieren. Neutrale *Lewis*-Säuren wie Wasser oder Silan stellten sich als ineffektiv heraus. Jegliche kationische *Lewis*-Säuren hingegen ( $\text{H}^+$ ,  $\text{H}_3\text{O}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{LCu}^+$ ) verursachten eine spontane, barrierefreie Ringöffnung, sobald sie dem Epoxid angenähert wurden.

Dieses Verhaltensmuster ist charakteristisch für eine diffusionskontrollierte-Reaktion.<sup>[13]</sup> Da es kein Maximum auf der Potentialhyperfläche gibt, kann das Standard-Berechnungsverfahren zur Bestimmung der Energiebarriere nicht angewandt werden. Wie jedoch von *Harvey et al.*<sup>[14]</sup> vorgeschlagen wurde, kann die Barriere für die *Gibbs*-Energie einer diffusionskontrollierten Reaktion mit 20 kJ/mol veranschlagt werden. Für den Vergleich unimolekularer Barrieren entlang des Reaktionspfades sollte eine Konzentrationskorrektur angewandt werden; da die Konzentration einer *Lewis*-Säure geringer ausfallen wird als der Standardzustand von 1 M, steigt die Barriere um ca. 6 kJ/mol für jede Größenordnung der Konzentrationsherabsetzung. So wird beispielsweise im Falle einer *Lewis*-Säuren-Konzentration von 1 mM die energetische Barriere um ca. 18 kJ/mol angehoben, was eine Gesamtbarriere für die Epoxidöffnung von ca. 40 kJ/mol ergibt.

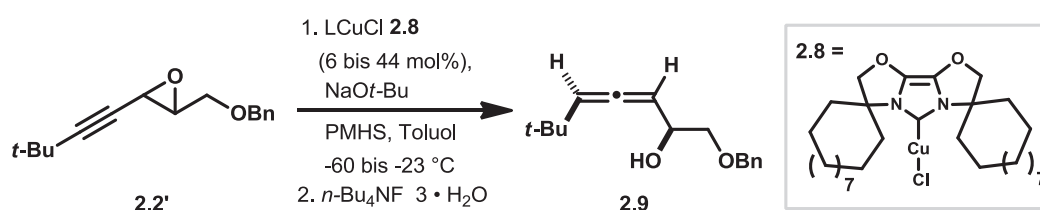


**Schema 2.7.** Die Barriere für die *anti*-Epoxidöffnung kann nicht berechnet werden; stattdessen wird sie mit Hilfe des bekannten Verhaltens diffusionskontrollierter Reaktionen geschätzt.

<sup>13</sup> Für einen vergleichbaren Fall siehe: F. Q. Shi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 736–739.

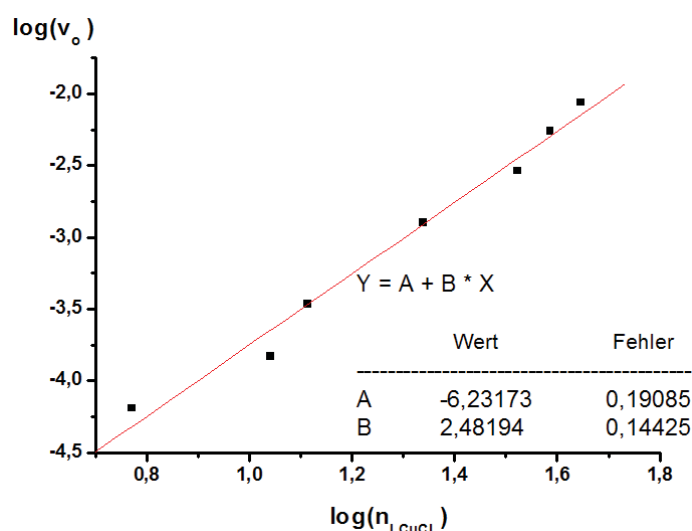
<sup>14</sup> C. L. McMullin, J. Jover, J. N. Harvey, N. Fey, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10833–10836.

**Kinetische Studien:** Die theoretischen Berechnungen deuten zusammen mit der experimentellen Beobachtung des aus der *anti*-Epoxidöffnung resultierenden Produktes darauf hin, dass die Ringöffnung *Lewis*-Säure-vermittelt stattfinden muss. Von den im Reaktionsgemisch anwesenden Spezies käme dafür das Kupfersalz in Betracht. Daher lag die Vermutung nahe, dass ein zweites Kupferatom an der praktisch irreversiblen Epoxidöffnung beteiligt sein müsse, was eine Reaktion zweiter Ordnung bezüglich des Cu-Katalysators ergäbe.<sup>[15]</sup> Diese Idee wurde zunächst experimentell geprüft (Schema 2.8).



**Schema 2.8.** Kinetische Studien mit Variation der Katalysatorbeladung und der Temperatur.

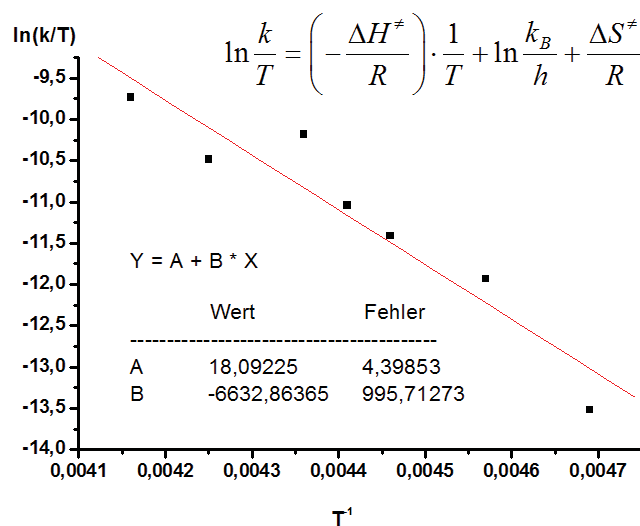
Tatsächlich resultierte die doppelt logarithmische Auftragung der Anfangsgeschwindigkeiten mehrerer Reaktionen gegen die jeweilige Konzentration des Kupferkatalysators in einer Geraden mit der Steigung von ca. 2 (Abbildung 2.2), was die Kinetik zweiter Ordnung bezüglich des Kupferkatalysators anzeigt.



**Abbildung 2.2.** Doppelt logarithmische Auftragung der Anfangsgeschwindigkeiten als Funktion der Kupferkonzentration bei  $-60$  °C.

<sup>15</sup> Vgl. a) K. Mütter, R. Fröhlich, C. Mück-Lichtenfeld, S. Grimme, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12442–12444; b) H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9176–9184; E. T. T. Kumpulainen, A. M. P. Koskinen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10901–10911.

Zudem wurde die Temperaturabhängigkeit der Reaktion für den Temperaturbereich zwischen  $-60\text{ °C}$  und  $-23\text{ °C}$  untersucht (Abbildung 2.3). Die *Eyring*-Auftragung ergab ein lineares Verhalten mit einer angenäherten Aktivierungsenthalpie von  $\Delta H^\ddagger = 43\text{ kJ/mol}$ .



**Abbildung 2.3.** Eyring-Auftragung der CuH-katalysierten S<sub>N</sub>2'-Reduktion des Epoxids **2.2'**.

Der große negative Wert für die Aktivierungsentropie von  $\Delta S^\ddagger = -47\text{ J/mol/K}$  (mit angenommenem Transmissionsfaktor  $\kappa = 1$ ), der durch Verwendung der *Eyring*-Gleichung errechnet wurde, deutet auf einen stark geordneten Übergangszustand hin, was sehr gut mit einem ternären Übergangszustand, bestehend aus einem Substratmolekül und zwei Kupfereinheiten, übereinstimmt. Durch Verwendung der *Gibbs-Helmholtz*-Gleichung lässt sich schließlich der Wert für die freie Aktivierungsenergie von  $\Delta G^\ddagger = 54\text{ kJ/mol}$  bei  $227\text{ K}$  erhalten, welcher die berechneten Werte des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts annähernd untermauert, wie später gezeigt wird.

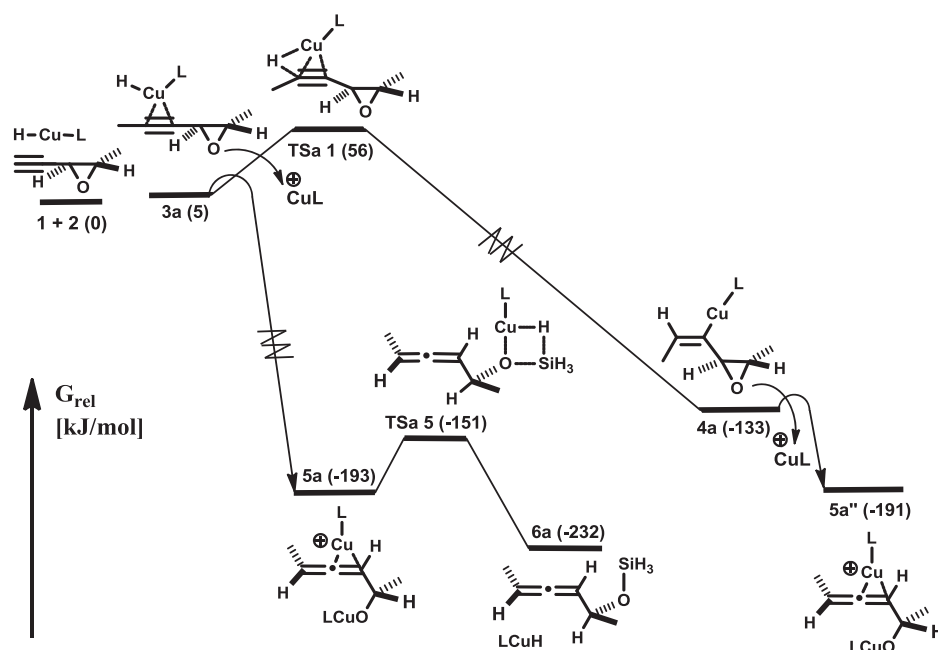
**Computerchemische Untersuchungen mit zwei Kupfereinheiten:** Unter der Annahme, dass die ausgehend von dem neutralen hin zum zwitterionischen Intermediat führende Epoxidöffnung in der Gasphase nicht gut beschrieben wird, taucht ein Problem auf: Die zugänglichen Methoden erlauben die Ermittlung der Energien in Lösung und der Schwingungsbeiträge in der Gasphase, jedoch keine verlässlichen Schwingungsbeiträge in Lösung. Daher werden die endgültigen freien Energien in Lösung durch Addition der Schwingungs- und Lösungsbeiträge für die Gasphasengeometrien hergeleitet. Für die

Gültigkeit dieser Methode muss eine starke Übereinstimmung zwischen den in der Gasphase und den in Lösung optimierten Strukturen vorliegen.

Vergleichbare Berechnungen, gefolgt von der Überlagerung und Überprüfung, zeigten tatsächlich nur minimale Unterschiede an. Alle hier aufgeführten Ergebnisse beruhen daher auf der Kombination der in der Gasphase bestimmten Geometrien mit den anderen energetischen Beiträgen, die auf "single point"-Berechnungen anhand der Gasphasengeometrien basieren. Es wurden sowohl die Koordination von kationischen als auch von neutralen Kupferspezies an das Epoxid untersucht. Das Ergebnis zeigte Analogien zu den früheren Untersuchungen: Wann auch immer ein neutraler Kupferkomplex an das Epoxid koordinierte, fand überhaupt keine Allenbildung statt. Eine kationische Kupferspezies in der Nähe des Epoxids verursachte hingegen eine spontane Allenbildung in einem diffusionskontrollierten Reaktionsschritt, wie es zuvor bereits mit allen Arten von schlüssigen aktiven (*Lewis*-) Säuren beobachtet werden konnte.

Eine denkbare *Lewis*-Säure in der *in-vitro*-Reaktion wäre das Silylkation aus dem PMHS. Es stellt keine gut charakterisierte Spezies dar, jedoch müsste nach erfolgter Abgabe eines Hydrids an das Kupfer aus dem Silan eine *Lewis*-Säure entstehen, sowie auch bei der Reaktion eines Alkohols mit PMHS unter Entstehung von H<sub>2</sub>. Dreibindige Siliziumkationen stellen jedoch ausgesprochen starke Elektronenpaarakzeptoren dar und reagieren, beabsichtigt wie unbeabsichtigt, mit nahezu jedem  $\sigma$ - oder  $\pi$ -basischen Molekül.<sup>[15]</sup> Daher ist ihre Existenz kontrovers, und sowohl kristallographische als auch spektroskopische Anzeichen deuten darauf hin, dass  $\pi$ -basische Solventien in das leere Orbital am Siliziumatom donieren. Sogar schwach  $\sigma$ -koordinierende Gegenionen und die Bildung von Drei-Zentren-Zwei-Elektronen-[Si $\cdots$ H $\cdots$ Si]<sup>+</sup>-Verbrückungen sind bekannt.<sup>[15]</sup> Demzufolge wird in diesem speziellen Fall aufgrund der Anwesenheit von NaO*t*-Bu, Cl<sup>-</sup> und Toluol voraussichtlich eine andere *Lewis*-Säure die entscheidende Rolle im Schlüsselschritt spielen – in Übereinstimmung mit den kinetischen Ergebnissen höchstwahrscheinlich eine [(NHC)Cu]<sup>+</sup>-Spezies.

Berechnungen der verschiedenen Komplexe **3s**, **3a**, **4s** und **4a** in Gegenwart einer zusätzlichen  $[\text{Cu}]^+$ -Spezies ergaben, dass die Koordination von  $[\text{Cu}]^+$  an das Sauerstoffatom des *syn*- $\pi$ -Komplexes oder des *syn*- $\sigma$ -Alkens die Epoxidöffnung nicht begünstigen. Die auch nur leichte Annäherung einer  $[\text{Cu}]^+$ -Spezies an das Epoxid des *anti*-Alkinyl-Komplexes öffnet es hingegen selektiv zum erwünschten Allenkomplex. Dasselbe gilt für den *anti*- $\sigma$ -Alken-Komplex (Schema 2.9).



Schema 2.9. Energieprofil für den *anti*-selektiven Pfad.

Folgerichtig öffnet sich der Ring spontan, sobald sowohl eine  $[\text{Cu-H}]$ -Spezies an das Alkin **3a** koordiniert als auch ein  $[\text{Cu}]^+$ -Kation an das Epoxid. Dies erfolgt in einer diffusionskontrollierten Reaktion mit einer geschätzten Energiebarriere von ungefähr 40 kJ/mol ausgehend von dem Cu-H-Alkin-Koordinationskomplex **3a**. Der Schritt ist mit  $-198$  kJ/mol stark exergonisch und führt direkt und selektiv zum *anti*-Produkt **5a**.

Nach einer anschließenden Annäherung des Silans und der Spaltung des  $\pi$ -Komplexes erfolgt die Transmetallierung von dem Kupfer auf das Silan über eine Energiebarriere von nur 42 kJ/mol und das finale Reaktionsprodukt **6a** wird freigesetzt. Die gesamte Transmetallierung ist mit  $-39$  kJ/mol exergonisch. Die alternative Bildung des  $\sigma$ -Alken-Komplexes **4a** mit der anschließenden Umsetzung zu **5a''** weist eine etwas höhere

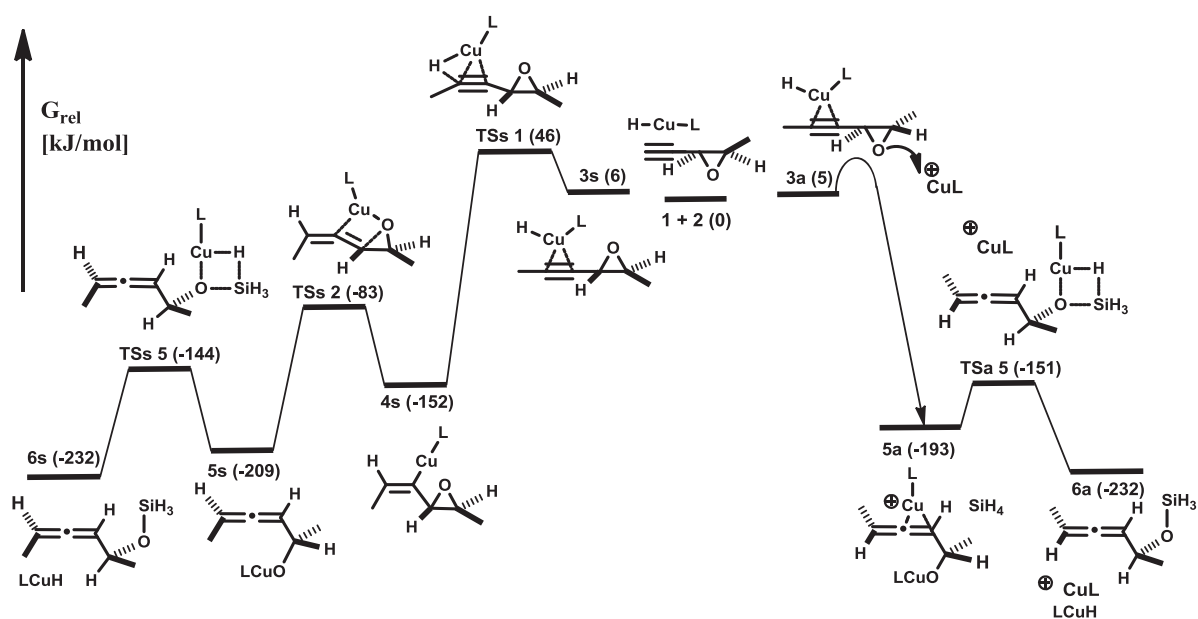


Energiebarriere auf, verglichen mit der geschätzten Barriere für die  $\text{Cu}^+$ -gestützte Öffnung von **3a**, könnte aber bei sehr niedrigen *Lewis*-Säure-Konzentrationen an Bedeutung erlangen. Wie jedoch bereits gezeigt werden konnte, würde die Reaktion über den  $\sigma$ -Komplex vermutlich das *syn*-Produkt begünstigen.

## 2.3. Zusammenfassung

Die Kupferhydrid-katalysierte  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion von Propargyloxiranen ist eine effiziente Methode für die diastereoselektive Synthese von  $\alpha$ -Hydroxyallen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die detaillierten mechanistischen Untersuchungen dieser Reaktion mit Hilfe von kinetischen Experimenten und DFT-Berechnungen eine Konkurrenzsituation zwischen Diffusions- und kinetischer Kontrolle aufzeigen und die hohe *anti*-Selektivität der Reaktion erklären.

Schema 2.10 zeigt den energetisch günstigsten Pfad für den gesamten Katalysezyklus der Kupferhydrid-katalysierten  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion von Propargyloxiranen.



Schema 2.10. Energieprofil für den gesamten Reaktionsweg.

Während sowohl das Nebenprodukt **2.7** als auch das unerwünschte *syn*-Allen (links) über die anfangs vorgeschlagene Sequenz der  $\pi$ -Komplexierung, Hydrocuprierung, der geschwindigkeitsbestimmenden  $\beta$ -Eliminierung und der abschließenden Transmetallierung gebildet werden, beinhaltet der dominierende *anti*-Reaktionsweg (rechts) einen kompetitiven diffusionskontrollierten Mechanismus, gefolgt von der Transmetallierung analog zum *syn*-Fall.

Der zuvor postulierte Mechanismus konnte demnach größtenteils bestätigt werden und musste lediglich um eine zweite Kupfer-Einheit ergänzt werden, die mittels einer *Lewis*-Säure-Aktivierung des [Epoxid-CuH]-Komplexes an der Epoxidöffnung und simultanen Allenbildung im Rahmen eines diffusionskontrollierten Vorgangs beteiligt ist und auf diese Weise die hohe *anti*-Selektivität der Reaktion bewirkt.

## 2.4. Experimenteller Teil

### 2.4.1. Vorbemerkungen

Alle Berechnungen wurden mit dem Jaguar-Programmpaket<sup>[16]</sup> auf DFT-Ebene mit dem B3LYP-Funktional<sup>[17]</sup> durchgeführt. Die Geometrieoptimierungen wurden mit den vorgegebenen Konvergenzkriterien in der Gasphase mit dem Basissatz LACVP\*\*<sup>[18]</sup> vorgenommen. Dieser besteht aus dem 6-31G\*\* (d, p)-Standardbasissatz mit Berücksichtigung der leichten Atome (H, C, N und O) und aus dem LANL2DZ-Basissatz, der ein effektives Kernpotential mit “split valence” (double- $\zeta$ ) für Kupfer beinhaltet.

Für die Überprüfung der Beschaffenheit der Sattelpunkte wurden Frequenzrechnungen herangezogen; mit null imaginären Frequenzen in der Hesse-Matrix konnte ein lokales energetisches Minimum identifiziert werden; genau ein negativer Eigenwert deutete auf einen Übergangszustand hin, wobei zusätzlich durch Animation der Schwingungsmodi die entsprechende Reaktionskoordinate verifiziert wurde. Zur Absicherung der Verbindung der stationären Punkte mit relevanten Übergangszuständen auf der Reaktionskoordinate wurden zudem IRC („Intrinsic Reaction Coordinate“)-Rechnungen herangezogen. Stationäre Punkte auf der Reaktionskoordinate wurden durch „relaxed“ Scans der potentiellen Energiehyperfläche (PES) gefunden.

Die Frequenzrechnungen wurden zudem dazu verwendet, um Nullpunktsenergie-Korrekturen (ZPC) und thermodynamische Daten für 298.15 K zu erhalten. Durch “single-point”-Berechnungen anhand der optimierten Gasphasen-Strukturen unter Verwendung des in Jaguar integrierten polarisierbaren *Poisson-Boltzmann*-Kontinuummodells<sup>[19]</sup> mit den Parametern für Toluol (Dielektrizitätskonstante: 2.284, Untersuchungsradius: 2.60 Å) wurden die potenziellen Energien in Lösung ermittelt.

<sup>16</sup> Jaguar, Version 6.5, Schrodinger, LLC, New York, 2005. Für aktuelle Versionen vgl: <http://www.schrodinger.com>.

<sup>17</sup> a) A. D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098–3100; b) C. T. Lee, W. T. Yang, G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789; c) P. J. Stephens, F. J. Devlin, C. F. Chabalowski, M. J. J. Frisch, *Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.

<sup>18</sup> P. J. Hay, W. R. J. Wadt, *Chem. Phys.* **1985**, 82, 299–310.

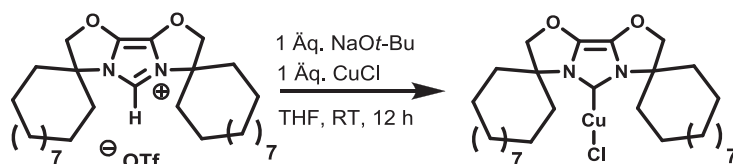
<sup>19</sup> a) D. J. Tannor, B. Marten, R. Murphy, R. A. Friesner, D. Sitkoff, A. Nicholls, M. Ringnalda, W. A. Goddard III, B. Honig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11875–11882; b) B. Marten, K. Kim, C. Cortis, R. A. Friesner, R. B. Murphy, M. N. Ringnalda, D. Sitkoff, B. Honig, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 11775–11788.

Die freien *Gibbs*-Energien wurden schließlich durch Addition des thermodynamischen Gasphasenbeitrags zur Energie in Lösung erhalten. Um den Vergleich von Komplexen unterschiedlicher Molekularität zu ermöglichen, wurden die freien Energien aller möglichen Bestandteile im gedachten Reaktionsgemisch berechnet. Durch Addition der freien Energien der Bestandteile, die nicht Teil eines gegebenen Komplexes sind, zur freien Energie dieses Komplexes konnten die unterschiedlichen Komplexe miteinander verglichen werden.

### 2.4.2. Arbeitsvorschriften

#### Synthese des [LCuCl]-Präkatalysators<sup>[20]</sup>

(HU-141-A)



Es wurden 1,13 g des Imidazoliumsalzes **IBiox12·HOTf** (1.87 mmol) in 40 mL THF suspendiert, bei RT mit 179 mg NaOt-Bu (1.87 mmol, 1.0 Äq.) versetzt und 10 min gerührt. Nach der Zugabe von 203 mg Kupfer(I)-chlorid (2.05 mmol, 1.1 Äq.) wurde das Gemisch weitere 15.5 h gerührt. Die dunkelgrüne Lösung wurde bei Reaktionsende über Celite filtriert, mit Dichlormethan (3x 40 mL) nachgespült und von den Lösungsmitteln befreit. Versuche zur säulenchromatographischen Aufreinigung an Aluminiumoxid scheiterten durch mangelhafte Trennung. Die mehrfache schnelle säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> pur) lieferte neben dem (IBiox12)<sub>2</sub>Cu(I)-Fragment und großen Mengen des Imidazoliumsalzes durch Zersetzung auf dem Kieselgel 185 mg des Kupferkomplexes (0.33 mmol, 18%).

**DC:**  $R_f = 0.68$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nur UV).

**Schmp.:** 216 °C.

<sup>20</sup> C. Deutsch, Dissertation, TU Dortmund, 2008.

- <sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>;  $\delta$  = 1.36-1.51 (m, 32H, Alkyl-H), 1.72-1.85 (m, 8H, Alkyl-H), 2.33 (t,  $J$  = 11.09 Hz, 4H, Alkyl-H), 4.72 (s, 4H, OCH<sub>2</sub>).
- <sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>;  $\delta$  = 21.3 (Alkyl-C), 23.1 (Alkyl-C), 23.6 (Alkyl-C), 27.1 (Alkyl-C), 27.4 (Alkyl-C), 32.7 (Alkyl-C), 67.0 (NC<sub>q</sub>), 88.4 (CH<sub>2</sub>O), 125.5 (OCN).
- IR:** (Film)  $\nu$  = 2931 (s), 2857 (s), 1810 (w), 1759 (s), 1471 (s), 1442 (m), 1422 (m), 1329 (s), 1259 (m), 1242 (m), 1214 (s), 1161 (w), 1091 (m), 1021 (m), 970 (s), 949 (s), 903 (m), 853 (s), 802 (s), 743 (s), 722 (s), 697 (w), 668 (w), 618 (m), 590 (w), 513 (w).

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Durchführung der kinetischen Untersuchungen:

(IBiox12)CuCl (13 mol%, bzw. zwischen 6 und 44 mol%) wurde in einem Schlenkrohr unter Argon in trockenem, mehrfach entgastem Toluol (1.8 mL) suspendiert und 5 min lang mit einem Heißluftfön auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde PMHS (0.1 mL, 1.22 mmol) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 5 min lang bei RT gerührt, bevor es auf -60 °C (bzw. auf eine Temperatur zwischen -60 und -23 °C) abgekühlt wurde. Nach der Zugabe von *trans*-Decahydronaphthalin (1 Äq.) als internem Standard und dem Epoxid (0.124 mmol) in 1.2 mL Toluol wurde das Reaktionsgemisch mehrere Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt. Währenddessen wurden Proben aus dem Reaktionsgemisch entnommen, um den Umsatz zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurden jeweils ca. 10  $\mu$ L der Reaktionslösung nach intensivem Schütteln entnommen und zu 0.5 mL einer eiskalten Lösung von *n*-Bu<sub>4</sub>NF · 3 H<sub>2</sub>O (2 Äq.) in absolutem THF hinzugegeben. Das Gemisch wurde binnen einer Stunde auf RT erwärmt und mit 3 Tropfen einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und der Filtration über eine kurze Pipettensäule (Watte / Sand / 1.5 cm SiO<sub>2</sub> / 0.5 cm Celite; Laufmittelgemisch EtOAc/EtOH 4:1) wurde der Reaktionsumsatz mittels GC-Analyse bestimmt. Folgendes Ofenprogramm wurde dabei verwendet: 90 °C, 0 min, 3 °C/min  $\rightarrow$  208 °C, 0 min; 40 °C/min  $\rightarrow$  220 °C, 5 min (ges. ca. 50 min).

### 2.4.3. Analytische Daten

#### Ergänzende Informationen zur Abbildung 2.2:

**Tabelle 2.1.** Korrelation zwischen Anfangsgeschwindigkeiten und Katalysatorkonzentration mit 0.124 mmol Epoxid bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

| Nr. | $n_{\text{LCuCl}}$ [mol%] | $v_0 \cdot 10^{-3}$ |
|-----|---------------------------|---------------------|
| 1   | 6                         | 0.06                |
| 2   | 11                        | 0.15                |
| 3   | 13                        | 0.34                |
| 4   | 22                        | 1.27                |
| 5   | 33                        | 2.91                |
| 6   | 39                        | 5.49                |
| 7   | 44                        | 8.69                |

#### Ergänzende Informationen zur Abbildung 2.3:

**Tabelle 2.2.** Werte für den Eyring-Plot mit 0.124 mmol Epoxid bei Temperaturen zwischen  $-60$  und  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

| Nr. | $n_{\text{LCuCl}}$ [mol%] | T [K] | $v_0 \cdot 10^{-2}$ | $k \cdot 10^{-3}$ |
|-----|---------------------------|-------|---------------------|-------------------|
| 1   | 13.1                      | 213   | 0.38                | 0.29              |
| 2   | 12.9                      | 219   | 1.86                | 1.44              |
| 3   | 13.0                      | 224   | 3.23                | 2.48              |
| 4   | 12.9                      | 227   | 4.67                | 3.62              |
| 5   | 13.0                      | 229   | 11.3                | 8.66              |
| 6   | 12.9                      | 235   | 8.45                | 6.55              |
| 7   | 13.1                      | 240   | 18.6                | 14.2              |

# 3

---

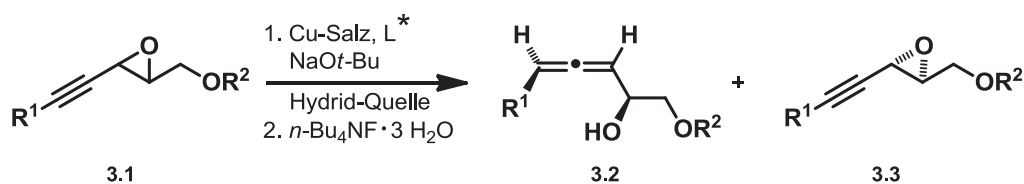
## **Stereoselektive Synthese von $\alpha$ -Hydroxyallenene** mittels **chiraler NHCs**

---

### 3.1. Motivation und Zielstellung

Die in Kapitel 2 untersuchte, von N. Krause *et al.*<sup>[1]</sup> entwickelte *anti*-stereoselektive Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion propargylierter Elektrophile unter Verwendung achiraler NHCs stellt, wie bereits erläutert, aufgrund ihres exzellenten Chiralitätstransfers und einer breiten Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen einen besonders leichten Zugang zu diastereomerenreinen Allenen dar.<sup>[2]</sup> Der [(NHC)CuH]-Katalysator wird *in situ* aus dem Imidazoliumsalz, einer Kupfer-Quelle und der Base NaOt-Bu in Anwesenheit eines Silans generiert.<sup>[3]</sup>

Eine direkte enantioselektive Synthese von Allenen mittels  $S_N2'$ -Substitution aus achiralen Vorgängern unter Verwendung eines chiralen Übergangsmetall-Katalysators (Schema 3.1) als alternativer Zugang zur Verwendung chiraler Substrate hätte den Vorteil, nicht auf die Verfügbarkeit von enantiomerenreinen Substraten angewiesen zu sein und ist daher besonders erstrebenswert.



**Schema 3.1.** Kinetische Racematspaltung mit chiralen NHCs in der [CuH]-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion.

Die meisten Methoden zur katalytischen enantioselektiven Generierung von Allenen sind Übergangsmetall-katalysiert und beinhalten als Quelle der Chiralität hauptsächlich chirale ein- oder zweizählige Phosphinliganden. Chirale NHCs wurden in der Allensynthese bisher nicht untersucht. In der Kupferhydrid-Katalyse beschränkt sich die Verwendung von NHCs bisher ebenfalls nur auf achirale Liganden.<sup>[4]</sup>

<sup>1</sup> a) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1677–1681; b) C. Deutsch, B. H. Lipshutz, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1650–1653.

<sup>2</sup> C. Spino, S. Fréchette, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8033–8036.

<sup>3</sup> C. Deutsch, N. Krause, B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916–2927.

<sup>4</sup> a) M. Ogasawara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259–271; b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.



**Die Racematspaltung** ist mit den Anfängen der Stereochemie eng verbunden und wurde von Louis Pasteur im Jahre 1848 durch manuelles Sortieren von enantiomeren Natrium-Ammonium-Tartrat-Kristallen begründet.<sup>[5]</sup> Neben mechanischen Trennverfahren kann auch die Trennung der Enantiomere nach erfolgter Diastereomerenbildung mit anschließender fraktionierender Kristallisation, der chiralen Chromatographie oder auch der fermentativen Racematspaltung herangezogen werden. Dabei werden Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrücken, Dipol-Dipol-Wechselwirkungen oder die Komplexbildung durch chirale Metallkomplexe ausgenutzt.

Die kinetische Racematspaltung stellt eine weitere Methode dar. Hierbei wird das racemische Edukt mit einem enantiomerenreinen Reagenz umgesetzt, was unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten bei der Umwandlung der beiden Enantiomere des Edukts zur Folge hat. Ist die Geschwindigkeitsdifferenz ausreichend hoch, so kann bei einem Abbruch der Reaktion nach 50% Umsatz bestenfalls ein 1:1-Gemisch des enantiomerenreinen Produkts und des langsamer reagierenden, angereicherten Edukts isoliert werden. Dieses Trennprinzip findet in der enzymatischen Racematspaltung Anwendung. Die katalytische kinetische Racematspaltung stellt eine wichtige Alternative zur Gewinnung enantiomerenreiner Verbindungen dar, wobei ein chiraler synthetischer Katalysator gegenüber einem Enzym den Vorteil einer größeren Reaktions- und Substratbandbreite bietet.<sup>[6]</sup>

**N-Heterocyclische Carbene (NHCs)** sind sehr elektronenreiche, neutrale  $\sigma$ -Donor-Liganden, die eine hervorragende Alternative zu den bisher gebräuchlichen Phosphinen darstellen. Durch eine sehr starke Bindung zum Metall erhöhen sie im Vergleich zu anderen Liganden die Lebenszeit des entsprechenden Metallkomplexes, sowie seine Robustheit gegenüber Hitze, Sauerstoff und Feuchtigkeit und verleihen ihm gleichzeitig eine erhöhte Reaktivität. Seit ihrer Entdeckung im Jahre 1968 durch *Öfele et al.*<sup>[7]</sup> und *Wanzlick et al.*<sup>[8]</sup>

<sup>5</sup> M. L. Pasteur, *C. R. Hebd. Seance Acad. Sci. Paris* **1848**, 26, 535-538; **1858**, 46, 615-618.

<sup>6</sup> a) H. B. Kagan, J. C. Fiaud, *Top. Stereochem.* **1988**, 18, 249-330; b) R. F. Ismagilov, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3772-3774.

<sup>7</sup> K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1968**, 12, P42-P43.

<sup>8</sup> H.-W. Wanzlick, H.-J. Schönherr, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 154; *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **1968**, 7, 141-142.

und ihrer ersten Isolierung im freien Zustand durch *Arduengo et al.*<sup>[9]</sup> im Jahre 1991 ist das Interesse an NHCs vor allem seitens der Metallorganischen Chemie rapide gewachsen und resultiert noch heute in einem hochaktuellen Forschungsgebiet.<sup>[10]</sup> Ihre Fähigkeit, die Katalysator-Aktivität in einer beachtlichen Anwendungsbreite chemischer Umsetzungen wie der Olefinmetathese, der C-C- und C-N-Kreuzkupplungs-Reaktionen, Hydrierungen und Hydrosilylierungen signifikant zu steigern, unterstreicht ihre besondere Bedeutung.<sup>[11]</sup>

NHCs heben sich von den Phosphinliganden durch ihre viel stärkere  $\sigma$ -Donor-Eigenschaft, beruhend auf dem freien Elektronenpaar am Carben-Kohlenstoff, hervor. Zudem weisen sie durch die interne Rückbindung von den benachbarten N-Atomen ins leere p-Orbital des Carben-Kohlenstoffs nur eine schwache  $\pi$ -Akzeptor-Eigenschaft zum Metall auf. Dadurch kommen stärkere Wechselwirkungen mit dem Metall zustande.<sup>[3, 12]</sup>

Auch in ihrer räumlichen Struktur weisen NHCs durch eine Art taschenförmige Gestalt erhebliche Unterschiede zu der kegelförmigen Geometrie der Phosphine auf, wie aus Abbildung 3.1 deutlich hervorgeht.<sup>[13]</sup>



**Abbildung 3.1.** Räumliche Struktur von Phosphinen und NHCs im Vergleich.

Ihre Etablierung in der asymmetrischen Katalyse wird derzeit intensiv vorangetrieben.<sup>[14]</sup> Im Design chiraler NHC-Liganden gibt es mehrere grundlegende strukturelle Motive: es wird unterschieden zwischen NHC-Liganden mit chiralen N-Substituenten, solchen mit stereogenen Zentren im N-Heterocyclus, Elementen axialer Chiralität (z. B. 1,1'-Binaph-

<sup>9</sup> A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.

<sup>10</sup> a) J. C. Y. Lin, R. T. W. Huang, C. S. Lee, A. Bhattacharyya, W. S. Hwang, I. J. B. Lin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3661–3598; b) S. Díez-González, S. P. Nolan, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612–3676.

<sup>11</sup> *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Ed.: S. P. Nolan, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**.

<sup>12</sup> D. Richard E, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 702–717.

<sup>13</sup> F. Glorius, in *N-Heterocyclic Carbenes in Catalysis-An Introduction*, Ed.: F. Glorius, *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, **2007**, *Vol. 21*, 1–20.

<sup>14</sup> a) M. Mauduit, H. Clavier, in *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*, Ed.: S. P. Nolan, Wiley-VCH: Weinheim, **2006**, 183–222; b) L. H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, in *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*, Ed.: F. Glorius, *Topics in Organometallic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, **2007**, *Vol. 21*, 117–157.

thyl), Elementen planarer Chiralität (z. B. Ferrocenyl- oder Paracyclophan-Substituenten) und NHC-Liganden, die Oxazolin-Einheiten enthalten.<sup>[11]</sup> Eine Vorhersage der für die meisten enantioselektiv katalysierten Reaktionen am besten geeigneten Liganden ist fast unmöglich, jedoch liefern die bisherigen Resultate aus der Entwicklung neuer NHC-Liganden eine gute Basis und lassen generelle Trends erkennen. Aus den bisher in der Literatur bekannten Untersuchungen haben sich einige chirale NHC-Vorläufer (Abbildung 3.2) in ihrer Anwendungsbreite und Effizienz besonders hervorgehoben, wobei sowohl C<sub>2</sub>-symmetrische als auch unsymmetrische N-Heterocyclische Carbene in den jeweiligen Reaktionen exzellente Enantioselektivitäten induzieren konnten.<sup>[11, 12]</sup>

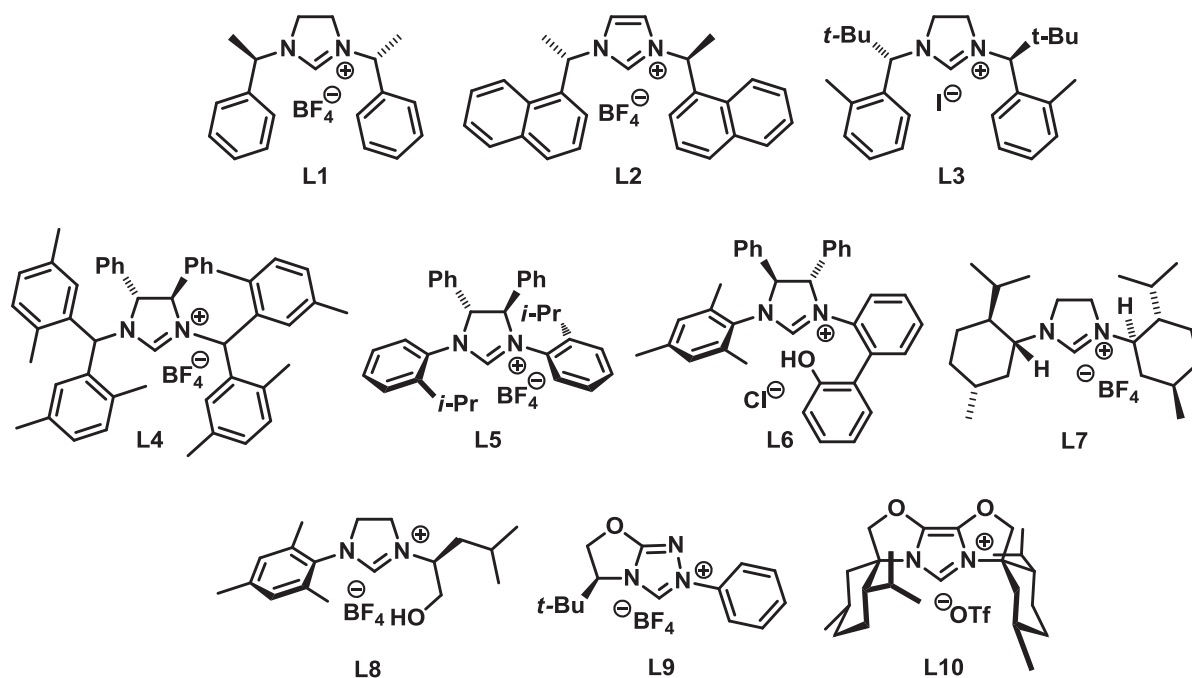
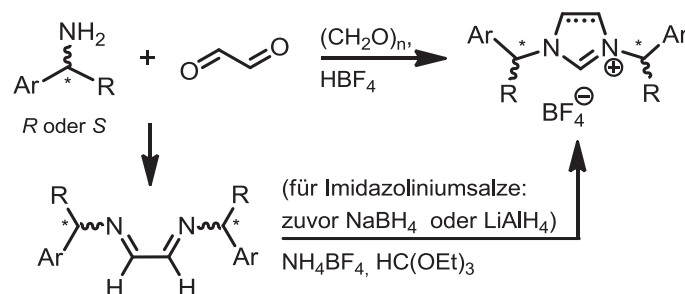


Abbildung 3.2. Auswahl von Vorläufern für chirale N-Heterocyclische Carbene.

Die von *Alexakis et al.* entwickelten Carbenvorläufer **L1** und **L2** beinhalten die Chiralitätszentren an den N-Substituenten.<sup>[15]</sup> Diese Liganden werden in der enantioselektiven Kupfer-katalysierten 1,4-Addition von Dialkylzink-Reagenzien an *Michael*-Akzeptoren verwendet. Das Imidazoliumsalz **L1** wird in drei Stufen aus (*R*)-1-Phenylethylamin und Glyoxal unter Reduktion des intermediär gebildeten Diimins

<sup>15</sup> C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, A. Alexakis, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5672–5695.

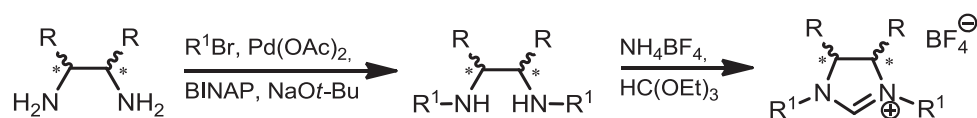
generiert (Schema 3.2). Das Imidazoliumsalz **L2** wird in einer Eintopfsynthese aus (*S*)-(-)- $\alpha$ -(1-Naphthyl)ethylamin, Glyoxal und Paraformaldehyd synthetisiert.<sup>[16]</sup>



**Schema 3.2.** Exemplarische Synthese für symmetrische NHC-Vorläufer mit chiralen N-Substituenten.

Kündig *et al.* entwickelten den Carbenvorläufer **L3**, der die chirale Information ebenfalls an den N-Substituenten trägt und in der asymmetrischen katalytischen Oxindol-Synthese Anwendung findet. Die Synthese erfolgt analog zu **L1** aus dem chiralen benzyllischen Amin und Glyoxal.<sup>[17]</sup>

Tomioka *et al.* publizierten den NHC-Vorläufer **L4**, welcher die Chiralitätszentren im Rückgrat aufweist und in der Gold-katalysierten asymmetrischen Cyclisierung von 1,6-Eninen<sup>[18]</sup>, sowie der Kupfer-katalysierten allylischen Arylierung<sup>[19]</sup> eingesetzt wird. Das Imidazoliumsalz **L4** wird in zwei Stufen aus dem  $C_2$ -symmetrischen 1,2-Diphenylethylendiamin synthetisiert (Schema 3.3).



**Schema 3.3.** Exemplarische Synthese für symmetrische NHC-Vorläufer mit chiralem Rückgrat.

Der von Grubbs *et al.* entwickelte Carbenvorläufer **L5** trägt die chirale Information ebenfalls im N-Heterocyclus. Durch die sterische Abstoßung zwischen den Phenylgruppen im Rückgrat und den *ortho*-Aryl-Substituenten wird die chirale Information auf die aktive

<sup>16</sup> W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Koecher, G. R. Artus, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2980–2982; *J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2805–2807.

<sup>17</sup> Y.-X. Jia, J. Mikael Hillgren, E. L. Watson, S. P. Marsden, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2008**, 4040–4042.

<sup>18</sup> Y. Matsumoto, K. B. Selim, H. Nakanishi, K. Yamada, Y. Yamamoto, K. Tomioka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 404–406.

<sup>19</sup> K. B. Selim, H. Nakanishi, Y. Matsumoto, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1398–1408.

Seite des Katalysators übertragen.<sup>[12]</sup> Der Ligand wird in der Ruthenium-katalysierten Desymmetrisierung von Olefinen durch Ringschluss-Metathese<sup>[20]</sup> und der Kupfer-katalysierten *Michael*-Addition von *Grignard*-Reagenzien<sup>[21]</sup> verwendet. Der Vorläufer **L5** wird analog zu **L4** in zwei Stufen aus dem C<sub>2</sub>-symmetrischen 1,2-Diphenylethyldiamin synthetisiert.

*Hoveyda et al.* entwickelten den chiralen, chelatisierenden Carben-Liganden aus dem Imidazoliumsalz **L6**. Sein weites Anwendungsgebiet beinhaltet die Kupfer-katalysierte allylische Alkylierung sowie die Ruthenium-katalysierte Ringschluss- und Kreuzmetathese. Der NHC-Vorläufer **L6** ist in vier Stufen aus 1,2-Diphenylethyldiamin und einem Biphenylderivat zugänglich.<sup>[12, 22]</sup>

Der Carbenvorläufer **L7** wurde von *S. Watanabe* synthetisiert und weist die chirale Information ebenfalls an den N-Substituenten auf. Zur Synthese des Imidazoliumsalzes **L7** wurde *L*-(-)-Menthol hinzugezogen.

Der von *Mauduit et al.*<sup>[23]</sup> entwickelte zweizählige Alkoxy-NHC-Ligand aus dem Imidazoliumsalz **L8** blockiert durch seine nucleophile funktionelle Gruppe als zweite, komplementär ligierende Anker-Einheit die Rotation des chiralen Substituenten um die C-N-Achse. Dieser Ligand wird in der enantioselektiven Kupfer-katalysierten 1,4-Addition verwendet<sup>[24]</sup> und ist in fünf Stufen aus dem  $\beta$ -Aminoalkohol des Leucins zugänglich.

Der von *Enders et al.* entwickelte einzählige Ligand aus dem Triazoliumsalz **L9** trägt das Chiralitätszentrum ebenfalls am N-Substituent, welches einer Oxazolidin-Einheit angehört und damit konformativ fixiert ist. Dieser Ligand kommt in der stereoselektiven Benzoin-

<sup>20</sup> T. J. Seiders, D. W. Ward, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3225–3228.

<sup>21</sup> Y. Matsumoto, K.-i. Yamada, K. Tomioka, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4578–4581.

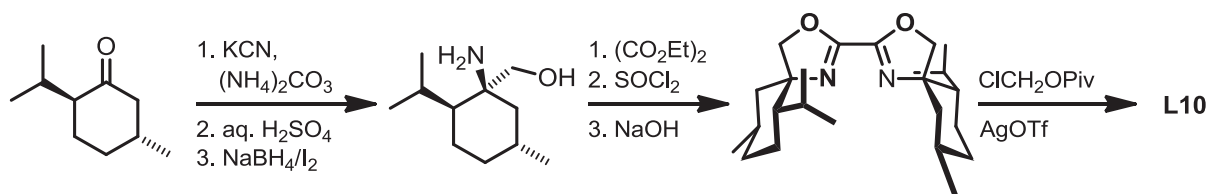
<sup>22</sup> a) J. J. Van Veldhuizen, J. E. Campbell, R. E. Giudici, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6877–6882; b) J. M. O'Brien, K.-S. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10630–10633.

<sup>23</sup> H. Clavier, L. Coutable, L. Toupet, J.-C. Guillemin, M. Mauduit, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 5237–5254.

<sup>24</sup> D. Martin, S. Kehrli, M. d'Augustin, H. Clavier, M. Mauduit, A. Alexakis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8416–8417.

Kondensation zum Einsatz. Das Triazoliumsalz **L9** wird in drei Stufen aus dem (*S*)-4-(*tert*-Butyl)oxazolidinon synthetisiert.<sup>[25, 26]</sup>

*Glorius et al.* publizierten schließlich den Bisoxazolin-basierten NHC-Vorläufer **L10**, der unter anderem in der Palladium-katalysierten intramolekularen  $\alpha$ -Arylierung von Amiden Anwendung findet und in einer siebenstufigen Synthesesequenz ausgehend von (-)-Menthon hergestellt werden kann (Schema 3.4).<sup>[27]</sup>



**Schema 3.4.** Synthese des Oxazolin-basierten NHC-Vorläufers **L10**.

**Das Ziel dieses Projekts** ist es, chirale N-Heterocyclischen Carbene in der kinetischen Racematspaltung racemischer Propargyloxirane durch die Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion zu etablieren. Dazu ist es geplant, die in Abbildung 3.2 gezeigten NHC-Vorläufer zu untersuchen. Dabei sollen sowohl der Einfluss der Reaktionsparameter als auch die verwendeten Reagenzien optimiert werden. Auch eine Modifikation des selektivsten NHCs zur weiteren Verbesserung der Enantioselektivitäten ist denkbar. Weitere Substratklassen wie Propargylcarbonate sind für diese Untersuchungen ebenfalls vorgesehen.

<sup>25</sup> a) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1822–1824; b) D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1743–1745.

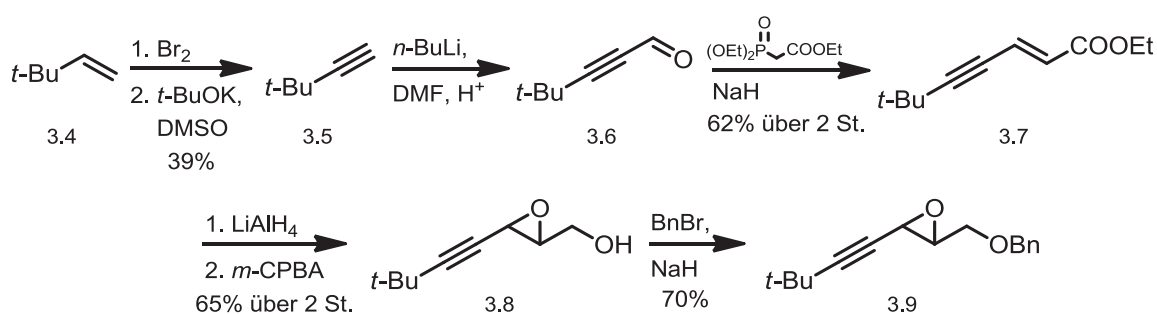
<sup>26</sup> L. H. Gade, S. Bellemin-Laponnaz, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 718–725.

<sup>27</sup> S. Würtz, C. Lohre, R. Fröhlich, K. Bergander, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344–8345.

## 3.2. Ergebnisse und Diskussion

### 3.2.1. Synthesen der Substrate

Das Testsubstrat **3.9** konnte in sieben Stufen mit insgesamt 11% Ausbeute dargestellt werden, wobei die Addition von Brom an das Alken **3.4** und die anschließende doppelte Eliminierung<sup>[28]</sup> zum Alkin **3.5** mit einer mäßigen Ausbeute von 39% durchgeführt werden konnten. (V 3.1). Die Basen-vermittelte Formylierung und die *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion<sup>[29]</sup> waren mit einer guten Ausbeute von 62% über zwei Stufen erfolgreich (V 3.2).<sup>[30]</sup> Auch die Reduktion des Enins **3.7** zum primären Alkohol mittels Lithiumaluminiumhydrid und die anschließende Epoxidierung verliefen mit 65% Ausbeute über zwei Stufen problemlos (V 3.3). Abschließend wurde der primäre Alkohol **3.8** in einer *Williamsonschen* Ethersynthese<sup>[31]</sup> geschützt (Schema 3.5, V 3.4).<sup>[32]</sup>



Schema 3.5. Synthese des Akinyloxirans **3.9**.

Ein weiteres Epoxid **3.11** konnte in einer dreistufigen Synthesesequenz mit einer Gesamtausbeute von 35% ausgehend von dem Alkin **3.10** dargestellt werden. Dabei wurde zunächst durch Eliminierung von Wasser das Enin generiert, welches nach

<sup>28</sup> L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Auflage, Elsevier, Amsterdam, **1988**, 167, 195.

<sup>29</sup> a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738; b) *Org. Synth.* **1973**, 5, 547; **1965**, 45, 44; c) M. Geyer, J. Bauer, C. Burschka, P. Kraft, R. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2011, 2769–2776.

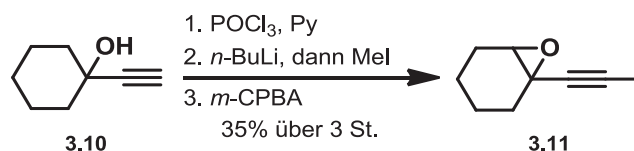
<sup>30</sup> L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2. Auflage, Elsevier, Amsterdam, **1988**, 102; M. Journet, D. Cai, L. M. DiMichele, R. D. Larsen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6427–6428; N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis* **2002**, 12, 1759–1774.

<sup>31</sup> H. M. Leicester, H. S. Klickstein: in *Theory of Aetherification*, *Phil. Magazine* **1850**, 37, 350–356.

<sup>32</sup> C. Deutsch, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2008**.

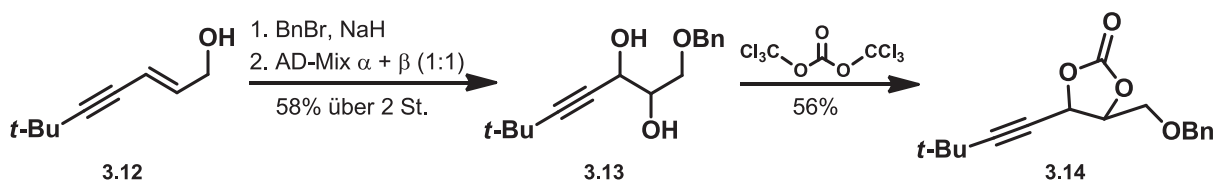


Methylierung an der terminalen Position des Alkins epoxidiert werden konnte (Schema 3.6, V 3.5).<sup>[33]</sup>



**Schema 3.6.** Synthese des Akinyloxirans **3.11**.

Das cyclische Carbonat **3.14** wurde ausgehend von dem Eninol **3.12** in einer dreistufigen Synthesesequenz mit 32% Gesamtausbeute gebildet (Schema 3.7). Dazu wurde das Eninol als Benzylether geschützt (V 3.6), nach modifizierten *Sharpless*-Bedingungen<sup>[34]</sup> dihydroxyliert (V 3.7) und das gebildete Diol **3.13** mit Triphosgen in das cyclische Carbonat **3.14** überführt, wobei eine Ausbeute von 56% erreicht wurde (V 3.8).<sup>[32]</sup>



**Schema 3.7.** Synthese des Akinylcarbonats **3.14**.

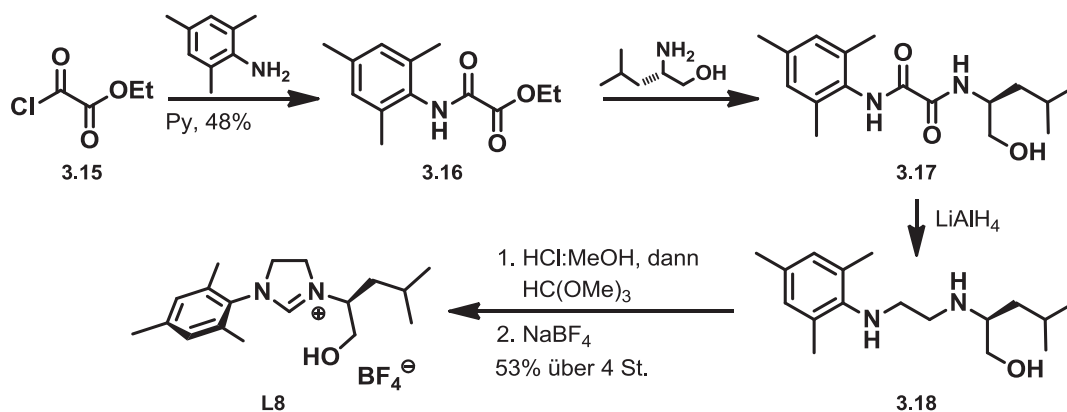
<sup>33</sup> a) R. G. Carlson, W. W. Cox, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2382–2386; b) M. Yoshida, M. Hayashi, K. Shishido, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1643–1646; c) C. Cao, Y. Li, Y. Shi, A. L. Odom, *Chem. Commun.* **2004**, 2002–2003; d) Ö. Aksin-Artok, Dissertation, Technische Universität Dortmund, **2010**.

<sup>34</sup> a) E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; b) J. Gonzalez, C. Aurigemma, L. Truesdale, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 603; c) **2002**, *79*, 93.



### 3.2.2. Synthesen der NHC-Vorläufer

Der NHC-Vorläufer **L8** konnte in einer fünfstufigen Synthesesequenz mit insgesamt 25% Ausbeute dargestellt werden (Schema 3.8).<sup>[23]</sup>



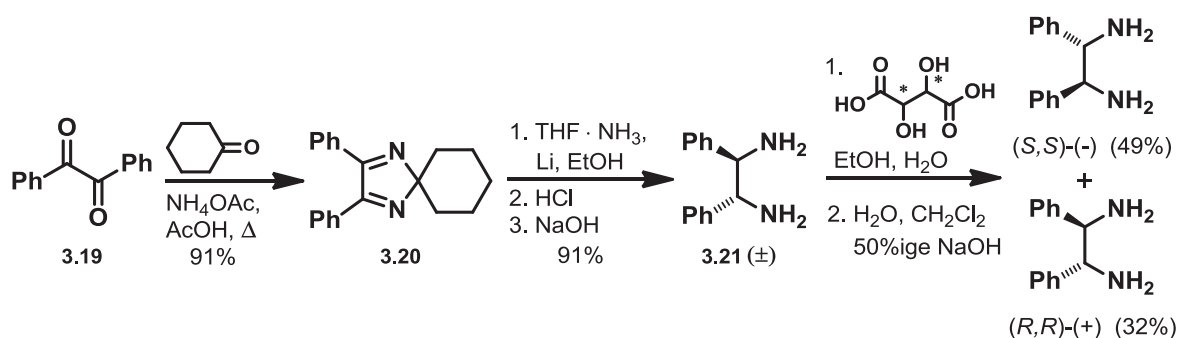
**Schema 3.8.** Synthese des NHC-Vorläufers **L8**.

Dabei wurden Ethyloxalylchlorid (**3.15**) und Trimethylanilin mit 48% Ausbeute in das Carbamoylderivat **3.16** überführt (V 3.9). Das *L*-(+)-Leucinol konnte aus der entsprechenden Aminosäure durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid mit 81% Ausbeute gewonnen werden (V 3.10). Die Umsetzung mit dem Carbamoylderivat **3.16** und die anschließende Reduktion des Oxalamids **3.17** zum Diamin **3.18** erfolgten aufgrund der mangelnden Stabilität auf Kieselgel ohne weitere Aufreinigung (V 3.11). Der Ringschluss erfolgte mittels eines Orthoesters in einer protisch-sauren Umgebung. Das Austauschen des Gegenions durch Tetrafluorborat (V 3.12) lieferte das Produkt nach einer schnellen säulenchromatographischen Aufreinigung mit 53% Ausbeute über vier Stufen.

Basierend auf der Idee einer nachträglichen Schützung der Hydroxyfunktion zur Untersuchung des Einflusses der Zweizähigkeit auf die Stereoselektivität wurde ein Deuterierungsexperiment vorgenommen. Die Reaktion wurde nach der Deprotonierung mit genau einem Äquivalent *n*-BuLi mittels D<sub>2</sub>O gestoppt, um zu ermitteln, ob das Hydroxy- oder das Imidazolinium-Proton acider ist. Es stellte sich heraus, dass zunächst am Imidazoliniumsalz fast vollständig deprotoniert wird. Die daraus folgende Methylierung entsprechend der *Hauserschen* Regel nach der vermeintlich doppelten Deprotonierung mit zwei Äquivalenten *n*-BuLi lieferte anstelle des erwarteten Methoxyderivates eine

Bandbreite an Zersetzungsprodukten. Daraus lässt sich schließen, dass die Schützung der Hydroxyfunktion zur Untersuchung des Effekts der Zweizähigkeit des NHC-Liganden auf einer früheren Stufe vorgenommen werden sollte.

Beide Enantiomere des 1,2-Diphenylethylendiamins konnten mit einer Gesamtausbeute von 66% in einer zweistufigen Synthesesequenz mit anschließender Racematspaltung unter Verwendung der beiden Weinsäure-Enantiomere gewonnen werden (Schema 3.9).<sup>[35]</sup>



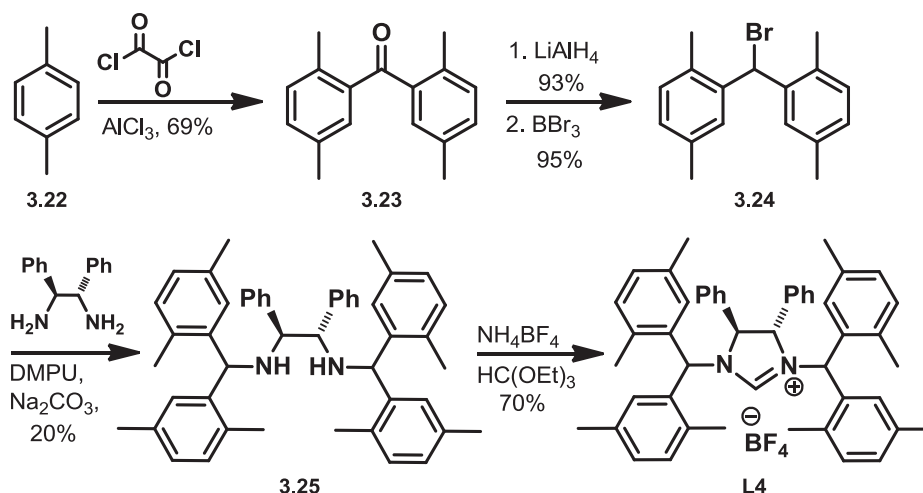
**Schema 3.9.** Synthese des chiralen Diamins als Ausgangssubstanz für viele chirale NHCs.

Die Umsetzung des Benzils (**3.19**) mit Cyclohexanon zur Spiroverbindung **3.20** erfolgte mit einer sehr guten Ausbeute von 91% (V 3.13). Diese wurde im nächsten Schritt unter *Birch*-Bedingungen<sup>[36]</sup> durch Einleiten von gasförmigem Ammoniak und Lösen von elementarem Lithium reduziert, gefolgt von einer Säure-Base-Extraktion des Amins mit hervorragenden 91% Ausbeute (V 3.14). Das racemische Diamin **3.21** wurde schließlich durch Diastereomerenbildung mit chiraler Weinsäure und anschließender mehrfach wiederholter fraktionierter Kristallisation in die reinen Diastereomere getrennt und nach Abspaltung der jeweiligen chiralen Weinsäure enantiomerenrein mit einer Ausbeute von 32% für (+)-**3.21** und mit 49% für (-)-**3.21** isoliert (V 3.15, 3.16).

Das Imidazoliumsalz **L4** nach *Tomioka et al.* konnte ausgehend von *p*-Xylol und (*S,S*)-1,2-Diphenylethylendiamin **3.21** mit einer Gesamtausbeute von 9% synthetisiert werden (Schema 3.10).

<sup>35</sup> S. Pikul, E. J. Corey, *Org. Synth.* **1998**, *9*, 387; **1993**, *71*, 22.

<sup>36</sup> A. J. Birch: *Reduction by dissolving metals, Part I*, in: *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **1944**, 430–436.



Schema 3.10. Synthese des NHC-Vorläufers **L4**.

Hierzu wurde im Rahmen einer *Friedel-Crafts*-Reaktion das *p*-Xylol (**3.22**) nach *Taber et al.*<sup>[37]</sup> Lewis-Säure-vermittelt mit Oxalylchlorid in das Benzoylchlorid und *in situ* weiter in das Diarylketon **3.23** mit einer Ausbeute von 69% umgesetzt. Die Reduktion des Ketons konnte mittels Lithiumaluminiumhydrid mit einer zufriedenstellenden Ausbeute von 93% realisiert werden. Die Halogenierung zum Bromid **3.24** erfolgte mittels Bortribromid<sup>[38]</sup> mit einer sehr guten Ausbeute von 95% (V 3.17). Allerdings zeigte sich, dass das Bromalkan, vermutlich basierend auf einer effizienten Stabilisierung des entstehenden Carbokations, stark hydrolyseempfindlich ist und frisch hergestellt werden sollte. Das durch Umsetzung mit Thionylchlorid erhaltene entsprechende sekundäre Chloralkan<sup>[39]</sup> stellte sich als nicht reaktiv genug für die anschließende Umsetzung mit dem Diamin heraus.

Aufgrund der partiell bereits eingetretenen Hydrolyse des Bromids, welches in einer späteren Untersuchung festgestellt wurde, konnte in der anschließenden zweifachen Alkylierung des Diamins (-)-**3.21** nach *Seebach et al.*<sup>[40]</sup> zum sekundären Diamin **3.25** nur eine Ausbeute von 20% erreicht werden (V 3.18), wobei sicherlich auch die sterische Hinderung die Reaktion erschwert. Der Ringschluss zum Imidazoliumsalz **L4** mittels

<sup>37</sup> a) G. Olah, *Friedel-Crafts and Related Reactions*, Interscience Publishers: New York, 1964, Vol. 3, 1259;

b) D. F. Taber, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 254–255.

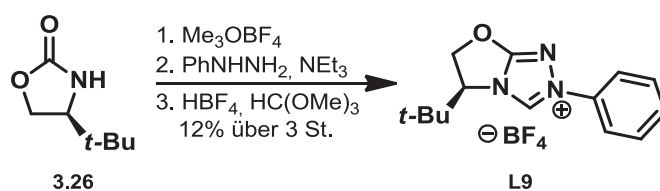
<sup>38</sup> A. Amrollah-Madjdabadi, T. N. Pham, E. C. Ashby, *Synthesis* **1989**, *8*, 614–616.

<sup>39</sup> S. S. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synlett* **1999**, *11*, 1763–1765.

<sup>40</sup> E. Juaristi, P. Murer, D. Seebach, *Synthesis* **1993**, 1243–1246.

Ammoniumtetrafluorborat und einem Orthoester erfolgte nach *Saba et al.*<sup>[41]</sup> mit einer Ausbeute von 70% (V 3.19).

Das bicyclische Triazoliumsalz **L9** konnte in einer dreistufigen Synthesesequenz ausgehend von einem Oxazolidinon gewonnen werden. Im Einzelnen handelt es sich dabei um eine Methylierung mittels *Meerwein*-Reagenz zum Iminoether, die Umsetzung zum Phenylhydrazon und die abschließende Cyclisierung unter Verwendung eines Orthoesters (Schema 3.11, V 3.20).



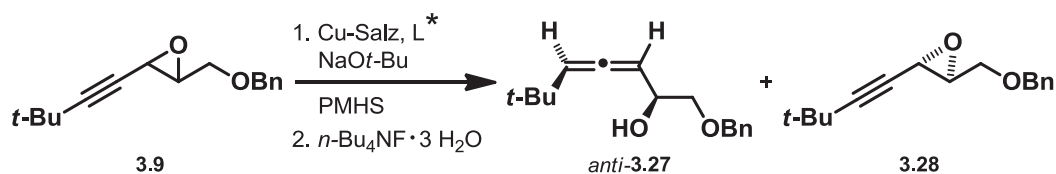
**Schema 3.11.** Synthese des NHC-Vorläufers **L9**.

Die Gesamtausbeute von nur 12%, verglichen mit 50% in der Literatur<sup>[25]</sup> ist darauf zurückzuführen, dass das kommerziell erhaltene Oxazolidinon stark wasserhaltig geliefert wurde, was die Verwendung von Molsieb zur Folge hatte. Dieses ließ sich nach mehrtägigem Refluxieren nur schlecht abtrennen und erschwerte die Aufarbeitung. Zudem machte die letzte Stufe trotz deutlicher Anzeichen einer Zersetzung des Produkts auf Kieselgel eine säulenchromatographische Aufreinigung unabdingbar.

### 3.2.3. Kinetische Racematspaltung in der $S_N2'$ -Substitution

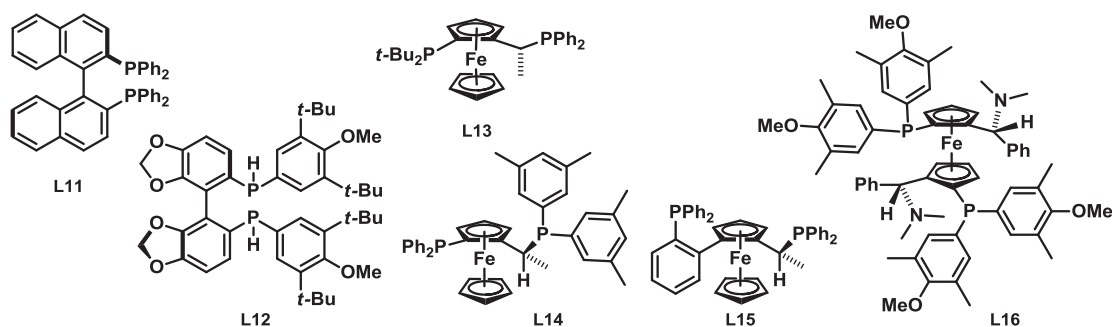
Zur kinetischen Racematspaltung wurden zunächst verschiedene chirale Liganden in der *anti*-stereoselektiven Kupferhydrid-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylepoxiden getestet (Schema 3.12). Dabei wurde versucht, die Reaktion bei ca. 50% Umsatz zu stoppen, um so ein 1:1-Gemisch des  $\alpha$ -Hydroxyallens **3.27** und des weniger reaktiven Epoxid-Enantiomers **3.28** vorzufinden. Dazu wurden zunächst chirale Phosphine verschiedener Chiralitätsklassen verwendet (Tabelle 3.1).

<sup>41</sup> S. Saba, A. M. Brescia, M. K. Kaloustian, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5031–5034.



Schema 3.12. Racematspaltung in der  $S_N2'$ -Substitution mittels chiraler Liganden.

Tab. 3.1. Chirale Phosphine in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkyls **3.9** bei 0 °C mit CuCl in Toluol.



| Ligand  | t    | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> ) | <i>ee</i> ( <i>syn-3.27</i> ) |
|---|------|--------|-------------------------------|-------------------------------|
| ( <i>R</i> )-BINAP ( <b>L11</b> )   | 8 h  | 60%    | 27:63                         | -8%                           |
| ( <i>R</i> )-DTBM-SEGPHOS ( <b>L12</b> )  | 8 h  | 54%    | 40:60                         | -18%                          |
| ( <i>R,S</i> )- <i>t</i> -Bu-JOSIPHOS ( <b>L13</b> )                                | 18 h | 68%    | 40:60                         | -21%                          |
| ( <i>R</i> )-( <i>S</i> )-PPF-Pxylyl <sub>2</sub> ( <b>L14</b> ) <sup>[42]</sup>    | 2 h  | 61%    | 4:96                          | -8%                           |
| ( <i>R</i> )-( <i>R</i> )-PPPPhFCHCH <sub>3</sub> PP ( <b>L15</b> ) <sup>[42]</sup> | 38 h | 74%    | 28:72                         | 69%                           |
| ( <i>R</i> )-( <i>S</i> )-MANDYPHOS ( <b>L16</b> ) <sup>[42]</sup>                  | 2 h  | 84%    | 30:70                         | 11%                           |

Das rechtzeitige Abbrechen der Reaktion bei ca. 50% Umsatz bereitete bei allen Durchläufen Schwierigkeiten, da der Fortschritt der Reaktion anhand der Intensitäten der Spots auf den Dünnschichtchromatographie-Platten nicht abgeschätzt werden konnte und die Reaktionszeiten mit den unterschiedlichen Liganden sehr stark variierten.

Allgemein waren bei der Verwendung von chiralen Phosphinliganden, wie auch schon in Anwesenheit achiraler Analoga in der Literatur beobachtet,<sup>[1]</sup> starke Einbußen bei der Diastereoselektivität zu verzeichnen. Dabei konnte für alle Liganden eine *syn*-Selektivität beobachtet werden.

<sup>42</sup> In Zusammenarbeit mit B. Schmid; siehe auch: B. Schmid, Bachelorarbeit, TU Dortmund, 2011.

Die Verwendung des BINAP-Liganden<sup>[43]</sup> **L11** mit axialer Chiralität zeichnete sich durch eine im Vergleich zu **L12** und **L13** etwas höhere Diastereoselektivität, jedoch schlechte Enantioselektivität aus. Die sehr ähnlichen Ergebnisse des axial chiralen SEGPHOS<sup>[44]</sup>-Derivats **L12** und des planar chiralen JOSIPHOS<sup>[45]</sup>-Liganden **L13** zeigten trotz Literaturpräzedenz<sup>[46]</sup> (mit hervorragenden *ee*'s in [CuH]-katalysierten Reduktionen von Carbonylverbindungen) in der untersuchten S<sub>N</sub>2'-Reduktion kaum Diastereo- aber eine bessere Enantioselektivität von ca. 20%. Dabei wurde jedoch im Falle von **L13** eine deutlich längere Reaktionszeit beobachtet. Zudem wurde die Reaktion erst bei 68% Umsatz gestoppt; der *ee* wäre bei 50% Umsatz vermutlich höher ausgefallen.

Aus diesem Grunde wurden Untersuchungen weiterer Phosphine mit Elementen planarer Chiralität durchgeführt. Sie ergaben jedoch sehr unterschiedliche Ergebnisse, so dass sich unweigerlich die Frage stellt, ob von dem Erfolg eines einzelnen Liganden auf die allgemeine Eignung seiner strukturellen Familie geschlossen werden kann. So bewirkte der Austausch der *t*-Bu<sub>2</sub>P-Gruppe in **L13** durch eine Ph<sub>2</sub>P-Gruppe in **L14** und die zusätzlichen Methyl-Substituenten an der ehemaligen PPh<sub>2</sub>-Gruppe eine enorme Steigerung der Diastereoselektivität hin zum unerwarteten *syn*-Produkt (96:4). Zudem wurden eine starke Beschleunigung der Reaktion von 18 h (bei 68% Umsatz) auf nur 2 h (bei 61% Umsatz) und Einbußen in der Enantioselektivität beobachtet.

In Anwesenheit des WALPHOS-Liganden **L15** verlängerte sich hingegen die Reaktionszeit stark auf 38 h bei 74% Umsatz, einhergehend mit einem *ee* von 69% (des anderen Enantiomers), allerdings mit Einbußen in der Diastereoselektivität. Die Verwendung des MANDYPHOS-Derivats **L16** ermöglichte hingegen trotz des großen sterischen Anspruchs die schnellste Reaktionszeit von 2 h bei 84% Umsatz, jedoch mit deutlich schlechteren Selektivitäten (3:7 *dr*, 11% *ee*).

---

<sup>43</sup> A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932–7934.

<sup>44</sup> T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264–267.

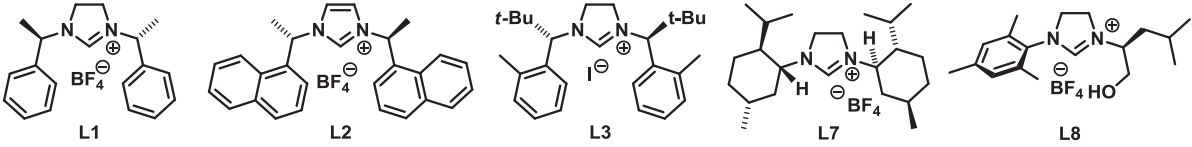
<sup>45</sup> a) Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6405–6406; b) A. Togni, *Chimia* **1996**, *50*, 86–93; c) A. Togni, T. Hayashi, *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **1995**.

<sup>46</sup> H. Shimizu, I. Nagasaki, T. Saito, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405–5432.

Schlussfolgernd lassen sich nur schwer Trends feststellen. Das WALPHOS-Derivat **L15** lieferte zwar die besten Ergebnisse bezüglich der Enantioselektivität, jedoch mit einer für Optimierungen zu geringen Reaktivität. Bezüglich der *syn*-selektiven Reaktionsführung in der  $S_N2'$ -Reduktion wäre es interessant, das System **L14** weiter zu untersuchen und zu variieren.

Unter den chiralen N-Heterocyclischen Carbenen wurden zur Identifizierung der effizientesten Klasse zunächst diejenigen mit den chiralen Elementen an den N-Substituenten in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9** untersucht (Schema 3.12, Tabelle 3.2). Dabei konnten zusätzlich zum synthetisierten zweizähligen NHC-Vorläufer **L8** die beiden von A. Alexakis (**L1**, **L2**), der von E. P. Kündig (**L3**) und der von S. Watanabe (**L7**) zur Verfügung gestellten chiralen NHC-Vorläufer getestet werden. Sowohl gesättigte Imidazoliniumsalze als auch ungesättigte Imidazoliumsalze kamen zum Einsatz, wobei die Temperatur ebenfalls variiert wurde. Auch bei diesen Versuchen bereitete das rechtzeitige Abbrechen der Reaktion bei ca. 50% Umsatz aufgrund mangelnder Vorhersagbarkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten Schwierigkeiten.

**Tab. 3.2.** NHC-Vorläufer mit chiralen N-Substituenten in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9** mit CuCl in Toluol.



| Ligand    | t      | T      | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> ) | <i>ee</i> ( <i>anti-3.27</i> ) |
|-----------|--------|--------|--------|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>L1</b> | 24.5 h | 0 °C   | 74%    | 94:6                          | -4%                            |
| <b>L2</b> | 2.5 h  | 0 °C   | 63%    | 82:12                         | 6%                             |
| <b>L2</b> | 4.2 h  | -20 °C | 34%    | 94:6                          | 8%                             |
| <b>L3</b> | 26 h   | -20 °C | 61%    | 95:5                          | 25%                            |
| <b>L7</b> | 16 h   | -60 °C | 66%    | 56:44                         | -4%                            |
| <b>L8</b> | 2 h    | 0 °C   | 76%    | 74:26                         | -5%                            |
| <b>L8</b> | 10 d   | -60 °C | 58%    | 55:45                         | -22%                           |



Verglichen mit den Untersuchungen der Phosphinliganden macht sich bei den untersuchten NHC-Vorläufern bis auf wenige Ausnahmen die hohe *anti*-Selektivität bemerkbar. Allen gemeinsam sind ebenfalls die geringen Enantioselektivitäten. Das gesättigte System **L1** stellte sich im Vergleich zum ungesättigten **L2** als deutlich langsamer heraus. Beide ergaben einen sehr geringen *ee* von unter 10%; auch das Herabsenken der Reaktionstemperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  im Falle von **L2** brachte keine wesentliche Verbesserung.

In Übereinstimmung damit stellte sich auch das gesättigte System **L3** als sehr langsam heraus, resultierte jedoch in einem deutlich besseren *ee* von 25% bei einer Reaktionstemperatur von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Die vielversprechenden Enantiomerenüberschüsse bei der in der Literatur beschriebenen Cyclisierung von 1,6-Eninen mit dem analog zum Kupfer-Komplex ebenfalls linearen **L3**-Au-Cl-Komplex<sup>[47]</sup> (bis zu 59% *ee* trotz der häufig problematischen freien Drehbarkeit um die C-Au-Achse), ließen zunächst größere Erfolge vermuten. In der  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion scheint der NHC-Vorläufer **L3** jedoch trotz der besseren Enantioselektivität auf Grund der geringen Reaktionsgeschwindigkeit nur noch wenig Spielraum für Optimierungen zu bieten. Interessant wäre an dieser Stelle eine Untersuchung des ungesättigten Analogons, das auch schon in der Literatur bessere *ee*'s und Umsätze lieferte.<sup>[48]</sup>

Das Imidazoliniumsalz **L7** erwies sich als ausreichend reaktiv für eine Temperaturabsenkung auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , bei der jedoch ein fast vollständiger Verlust der Diastereo- und Enantioselektivität beobachtet wurde. Aus den bisherigen Ergebnissen lässt sich vermuten, dass das von einem Imidazoliumsalz ausgehende ungesättigte Katalysatorsystem im geschwindigkeits-bestimmenden Schritt (der Transmetallierung von Kupfer auf das Silan, wie in Kapitel 2 gezeigt werden konnte) wesentlich reaktiver wäre und damit mehr Optimierungsspielraum bieten könnte.

Der unsymmetrische zweizählige Ligand **L8** scheint neben den Einbußen im *dr* trotz des gesättigten Rückgrats die Reaktion zu beschleunigen, was im Einklang mit den Erfahrungen in Bezug auf die Anwesenheit protischer Zusätze in der Reaktion steht.<sup>[3]</sup> Ein höherer *ee*, wie er in Folge des Einfrierens der freien internen Rotation um die N-C-Achse im

---

<sup>47</sup> D. Banerjee, A. K. Buzas, C. Besnard, E. P. Kündig, *Organometallics* **2012**, *31*, 8348–8354.

<sup>48</sup> M. Nakanishi, D. Katayev, C. Besnard, E. P. Kündig, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7438–7441.

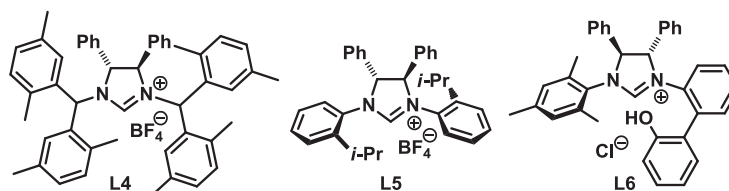


Kupferkomplex über die Koordination der Alkoxyfunktion zu erwarten wäre, bleibt jedoch aus. Das Herabsenken der Reaktionstemperatur auf  $-60\text{ °C}$  führt zu einer langen Reaktionszeit von 10 d, zwar begleitet von einem verbesserten *ee* von 22%, jedoch unter fast vollständigem Verlust der Diastereoselektivität. Wie in Kapitel 2 gezeigt werden konnte, stimmt dies mit der starken Temperaturabhängigkeit von diffusionskontrollierten Prozessen überein; der konkurrierende Fall des *syn*-selektiven Reaktionspfades scheint durch das Herabsenken der Temperatur zunehmend begünstigt zu werden.

Allen NHC-Vorläufern dieser Gruppe gemeinsam war die geringe chirale Induktion, wahrscheinlich aufgrund von schneller interner Rotation der chiralen Substituenten um die N-C-Achse und der Flexibilität der Substituenten.<sup>[14]</sup>

Bei der Untersuchung der Gruppe der NHC-Vorläufer mit Chiralitätselementen im NHC-Rückgrat konnten ähnliche Tendenzen wie bei den zuvor untersuchten NHCs beobachtet werden (Tabelle 3.3).

**Tab. 3.3.** Chirale NHCs mit Chiralitätszentren im N-Heterocyclus in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9**.



| Ligand    | t    | T               | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> ) | <i>ee</i> ( <i>anti-3.27</i> ) |
|-----------|------|-----------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|
| <b>L4</b> | 15 h | $-20\text{ °C}$ | 57%    | 94:6                          | 11%                            |
| <b>L5</b> | 41 h | $-60\text{ °C}$ | 48%    | 66:34                         | 2%                             |
| <b>L6</b> | 48 h | $0\text{ °C}$   | 64%    | 89:11                         | 26%                            |

Der NHC-Vorläufer **L4** sollte durch die  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung der benzylichen Aromaten mit den Phenylsubstituenten im Rückgrat die chirale Information auf den aktiven Bereich des NHC-Komplexes im Vergleich zu anderen Liganden seiner Klasse effizienter übertragen können.<sup>[18]</sup> Auch hier ließen die vielversprechenden Literaturbeispiele (mit Selektivitäten bis zu 56% *ee* bei der Cyclisierung von 1,6-Eninen) mit dem ebenfalls

linearen **L4**-Au-Cl-Komplex<sup>[18]</sup> zunächst weit bessere Enantioselektivitäten vermuten. Die später veröffentlichten Ergebnisse mit dem **L4**-Cu-Cl-Komplex<sup>[19]</sup> (in einer S<sub>N</sub>2'-Substitution von arylischen Grignard-Reagenzien an Doppelbindungen) zeigten hingegen nur schlechte Selektivitäten (4% *ee*), die mit den hier erzielten Ergebnissen in etwa übereinstimmen. Der Xylol-basierte NHC-Vorläufer **L4** lieferte selbst bei einer auf -20 °C herabgesenkten Reaktionstemperatur zwar einen hervorragenden *dr*, jedoch lediglich einen *ee* von 11%.

Bei dem Einsatz des Imidazoliniumsalzes **L5** waren im Gegensatz zu den guten Selektivitäten im Falle der Ruthenium-katalysierten Ringschlussmetathese<sup>[20]</sup> (bis zu 90% *ee*) selbst bei -60 °C nur eine schlechte Diastereoselektivität und ein geringer *ee* bei einer langen Reaktionszeit von 41 h zu verzeichnen, was einen Hinweis darauf liefert, dass die chirale Induktion dieses Gerüsts für einen schmalen, linearen Komplex nicht ausreichend ist. Ein Verbesserungsansatz könnte in den asymmetrischen, sterisch anspruchsvolleren strukturellen Analoga zu finden sein,<sup>[49]</sup> die von Hoveyda *et al.* weiterentwickelt und in der Kupfer-katalysierten konjugierten Addition mit Selektivitäten von bis zu 97% *ee* erfolgreich angewandt wurden.

Der zweizählige NHC-Vorläufer **L6**, der aufgrund guter Selektivitäten in der Kupfer-katalysierten allylischen Alkylierung<sup>[22]</sup> (37% *ee* und bis zu 97% *ee* bei Einsatz des Silber-Präkatalysators) bekannt geworden ist, stellte einen vielversprechenden Kandidat unter den NHCs dar – nicht zuletzt aufgrund der jüngst publizierten, mit ihm verwandten unsymmetrischen zweizähligen Systeme<sup>[50]</sup> (in der Kupfer-freien allylischen Alkylierung mit *ee*'s bis zu 91% und der Kupfer-katalysierten konjugierten Alkylierung mit *ee*'s bis zu 97%). Er lieferte in der S<sub>N</sub>2'-Reduktion zwar einen guten *dr* (89:11) und einen *ee* von 26%, jedoch lässt die lange Reaktionszeit von 48 h bei 0 °C kaum Spielraum für Optimierungen.

Bei einem Vergleich der Ergebnisse mit den zweizähligen Liganden **L6** und **L8** lässt sich schlussfolgern, dass die Zweizähligkeit keinen ausschlaggebenden Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit nimmt, die Diastereoselektivität negativ beeinflusst wird, jedoch

---

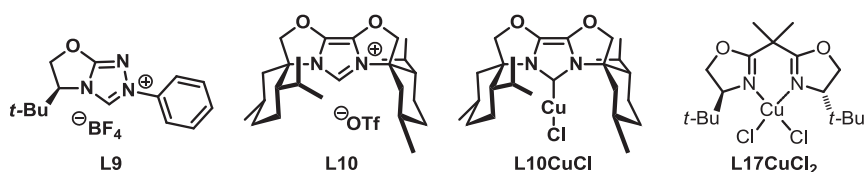
<sup>49</sup> K.-S. Lee, A. H. Hoveyda, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4455–4462.

<sup>50</sup> a) O. Jackowski, A. Alexakis, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3418–3422; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3346–3350; b) T. Uchida, T. Katsuki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4741–4743; c) N. Shibata, M. Yoshimura, H. Yamada, R. Arakawa, S. Sakaguchi, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4079–4086.

die Enantioselektivitäten etwas höher ausfallen, da die interne Rotation um die N-C-Achse durch Koordination der Alkoxyfunktion an Kupfer blockiert wird.

Ein Vergleich der Oxazolin-basierten NHC-Vorläufer **L9** und **L10** und die Verwendung von Kupfer-Präkatalysatoren sind in Tabelle 3.4 dargestellt.

**Tab. 3.4.** Chirale Liganden mit Oxazolineinheiten in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9** mit CuCl in Toluol.



| Ligand                       | t     | T            | Umsatz | dr (anti:syn) | ee (anti- <b>3.27</b> ) |
|------------------------------|-------|--------------|--------|---------------|-------------------------|
| <b>L9</b>                    | 10 h  | -20 °C       | 49%    | 89:11         | 2%                      |
| <b>L17-Cu-Cl<sub>2</sub></b> | 41 h  | -60 °C       | 0%     | 0%            | 0%                      |
| <b>L10</b>                   | 1.5 h | 0 °C         | 82%    | 94:6          | 15%                     |
| <b>L10</b>                   | 3.7 h | -20 °C       | 65%    | 97:3          | 21%                     |
| <b>L10-Cu-Cl</b>             | 4.5 h | -60 °C       | 42%    | 94:6          | 29%                     |
| <b>L10</b>                   | 31 h  | -83...-54 °C | 38%    | 96:4          | 33%                     |
| <b>L10-Cu-Cl<sup>a</sup></b> | 26 h  | 0 °C         | 4%     | n. b.         | n. b.                   |

a) ohne Zusatz von NaOt-Bu; n. b. = nicht bestimmt.

Die Untersuchung des Triazoliumsalzes **L9** zeigt anhand eines nahezu racemischen Produkts, dass sich dieser Ligand zur Darstellung enantiomerenreiner Allene nicht eignet. Vermutlich reicht die chirale Induktion aufgrund der mangelnden Einflussnahme durch die geringere sterische Hinderung in der Koordinationssphäre des Kupfers nicht aus. Der Einsatz des von *M. Hiersemann et al.* zur Verfügung gestellten, Cu(II)-Bis(oxazolin)-Präkatalysators **L17-Cu-Cl<sub>2</sub>**, welcher in *Diels-Alder*- und Carbonyl-En-Reaktionen<sup>[51]</sup>

<sup>51</sup> a) D. A. Evans, C. S. Burgey, N. A. Paras, T. Vojkovsky, S. W. Tregay, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824–5825; b) D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582–7594.

hervorragende Selektivitäten erzielte, zeigt selbst nach 41 h bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  keinen Umsatz, was die Theorie untermauert, dass der aktive Katalysator ein Cu(I)-System ist.<sup>[1]</sup>

Die Ergebnisse mit dem NHC-Vorläufer **L10** heben sich von den bisherigen Resultaten durch eine, zunächst im Widerspruch zu ihrem besonders hohen sterischen Anspruch<sup>[27]</sup> stehende, sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeit (82% Umsatz nach 1.5 h bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ab. Das Herabsetzen der Reaktionstemperatur auf  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  und schließlich  $-83\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte im Gegensatz zu vorangehenden Temperaturvariationen in Verbindung mit anderen Liganden ohne Einbußen in der Diastereoselektivität und mit einem stetig steigenden *ee* verwirklicht werden, wobei die Reaktionsdauer bis  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  nur unwesentlich auf 4.5 h anstieg.

Berücksichtigt man jedoch die mechanistischen Erkenntnisse aus Kapitel 2, so wird deutlich, dass die Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Dissoziationsvermögen der Kupfer-Alkoxid-Bindung bei der Transmetallierung auf das Silan zusammenhängt. Die elektronischen Eigenschaften des aus dem Vorläufer **L10** resultierenden NHC-Ligands werden durch die 4,5-Dioxy-Substitution insofern beeinflusst, dass das Donor-Vermögen des Liganden in etwa dem von elektronenreichen Phosphinen wie *Pt*-Bu<sub>3</sub> entspricht, was den Liganden etwas weniger elektronenreich als andere Imidazolium-basierte NHCs macht.

Zudem sind die sterisch anspruchsvollen Cycloalkyl-Substituenten an dem charakteristischen starren, tricyclischen Rückgrat Konformations-flexibel und befinden sich in unmittelbarer Nähe zur Koordinationssphäre des Carben-gebundenen Metallzentrums, sodass sie je nach Struktur eine Dehnung oder Verkürzung der Carben-Metall-Bindung bewirken können.<sup>[13, 52]</sup> Demnach ist der NHC-Ligand in der Lage, die Kupfer-Alkoxid-Bindung durch vergleichsweise schwächeren Elektronenschub und gleichzeitig stärkere sterische Abstoßung derart zu schwächen, dass die Reaktion sehr viel schneller ablaufen kann.

Mit diesem NHC-Vorläufer wurde neben der *in situ*-Generierung des aktiven NHC-Kupfer-Katalysator-Systems auch der Einsatz des isolierten Kupfer-Präkatalysators **L10**-Cu-Cl

---

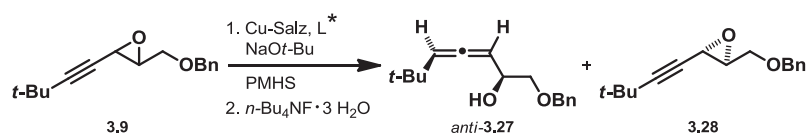
<sup>52</sup> a) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3818–3821; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3690–3693; b) G. Altenhoff, R. Goddard, C. W. Lehmann, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15195–15201.

untersucht. Hierbei konnte auch die Notwendigkeit der Base bei der Rückbildung des aktiven Katalysators nachgewiesen werden. Substöchiometrisch eingesetzt spielt sie in dieser Reaktion nicht nur bei der Deprotonierung des Imidazoliumsalzes eine entscheidende Rolle; sie bildet durch Generierung des [(NHC)CuOt-Bu]-Komplexes einen idealen Precursor für die schnelle Rückbildung des aktiven Kupferhydrid-Katalysators.<sup>[53]</sup> Indem ein Ansatz mit dem Präkatalysator **L10**-Cu-Cl ohne zusätzliche Base durchgeführt wurde und nach einem einzigen Cyclus nicht weiter reagierte, konnte dieser Zusammenhang bestätigt werden.

Um das Katalysatorsystem mit dem NHC-Vorläufer **L10**, der in den Vorversuchen die besten Ergebnisse lieferte, weiter zu optimieren, wurden im nächsten Schritt die am besten geeigneten Reaktionsparameter gesucht.

Dazu wurden zunächst verschiedene Lösungsmittel unter Einsatz von Kupfer(I)-chlorid als Kupferquelle getestet (Tabelle 3.5).

**Tab. 3.5.** Lösungsmittel-Screening mit NHC-Vorläufer **L10** und CuCl in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9**.



| Solvent  | t     | T      | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti</i> : <i>syn</i> ) | <i>ee</i> ( <i>anti</i> -3.27) |
|--|-------|--------|--------|--|--------------------------------|
| Toluol   | 3.7 h | -20 °C | 65%    | 97:3                                   | 21%                            |
| Et <sub>2</sub> O  | 5.3 h | -23 °C | 57%    | 96:4                                   | 24%                            |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>                          | 12 h  | -23 °C | 4%     | n. b.                                  | n. b.                          |
| CH <sub>3</sub> CN                                       | 5 h   | -23 °C | 78%    | 98:2                                   | 5%                             |
| (CH <sub>2</sub> Cl) <sub>2</sub>                        | 7 h   | -23 °C | 43%    | 97:3                                   | 13%                            |
| CHCl <sub>3</sub>  | 10 h  | -23 °C | 45%    | 99:1                                   | 3%                             |
| C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>                            | 24 h  | -23 °C | 40%    | 94:6                                   | 6%                             |
| <i>c</i> -C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> OCH <sub>3</sub> | 6 h   | -23 °C | 59%    | 93:7                                   | 4%                             |

<sup>53</sup> B. H. Lipshutz, J. M. Servesko, B. R. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352–8353.

Ein Vergleich der Ergebnisse bei  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  zeigt eine starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit und der Enantioselektivität von dem verwendeten Lösungsmittel. Während die Umsätze in Toluol und Diethylether nach 4 bis 5 h über 20% *ee* erzielten, lieferte der Ansatz in Dichlorethan nach 7 h nur 13% *ee*. Acetonitril, Cyclopentylmethylether und Chloroform ergaben nach Reaktionszeiten von bis zu 10 h (bei 45% Umsatz) nur geringe Enantioselektivitäten unter 5%, während Hexafluorbenzol bei noch längeren Reaktionszeiten von über 24 h einen vergleichbaren *ee* brachte und der Ansatz mit Dichlormethan nach 12 h mit nur 4% Umsatz ganz abgebrochen werden musste. Schlussfolgernd lässt sich mit CuCl als Kupferquelle die Verwendung von Diethylether mit dem besten *ee* von 24% bei einer zwar etwas erhöhten, jedoch für die rechtzeitige Probenentnahme gut geeigneten Reaktionszeit hervorheben.

Tabelle 3.6 stellt die Ergebnisse des Einsatzes verschiedener Kupferquellen in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9** unter Verwendung von Diethylether dar, welches als das am besten geeignete Lösungsmittel ermittelt werden konnte.

**Tab. 3.6.** Screening der Kupfersalze mit NHC-Vorläufer **L10** und  $\text{Et}_2\text{O}$  in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9**.

| [Cu]                      | t     | T                             | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> ) | <i>ee</i> (P1) |
|---------------------------|-------|-------------------------------|--------|-------------------------------|----------------|
| CuCl                      | 8.5 h | $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 61%    | 97:3                          | 31%            |
| CuTC                      | 20 h  | $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 60%    | 96:4                          | 22%            |
| $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ | 54 h  | $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 38%    | 92:8                          | 24%            |
| CuTC <sup>a</sup>         | 11 h  | $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 47%    | 96:4                          | 38%            |
| CuCl <sup>b</sup>         | 12 h  | $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 44%    | 96:4                          | 40%            |

a) mit dreifacher Menge Toluol; b) mit dreifacher Menge  $\text{Et}_2\text{O}$ .

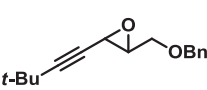
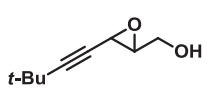
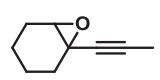
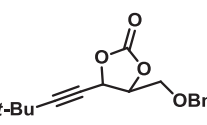
Der Vergleich von Kupfer(I)chlorid, Kupferthiophencarboxylat und Kupfer(II)acetat bei  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  in Diethylether untermauert durch sehr lange Reaktionszeiten von über 54 h im Falle des Kupfer(II)-Salzes erneut die Theorie, dass lediglich Kupfer(I) als Katalysator fungiert. Auch die Kupfer(I)-Salze CuCl und CuTC unterschieden sich vor allem in den Reaktionszeiten. Der *ee* zeigt bei der Verwendung von Kupferthiophencarboxylat trotz der wesentlich langsameren und daher vermeintlich selektiveren Reaktionsführung leichte Einbußen von 22% im Vergleich zu 31% *ee* im Falle von CuCl.

Bei einem weiteren Herabsenken der Temperatur, einhergehend mit der Verdünnung der Reaktion auf die dreifache Menge Lösungsmittel in Gegenwart von CuTC, wäre die stark erhöhte Reaktionszeit unpraktikabel. Deshalb sollte die Reaktion mit CuTC bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durch Verwendung von Toluol, in dem die Reaktion schneller verläuft, etwas beschleunigt werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnten im Falle des CuTC ein *ee* von 38% und mit CuCl in Et<sub>2</sub>O sogar 40% *ee* erreicht werden. Beide Reaktionsbedingungen führten zu hervorragenden Diastereoselektivitäten von 96:4 bei etwa 12 h Reaktionszeit.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl die Kombination von CuTC mit Toluol als auch CuCl mit Diethylether sich am besten für die S<sub>N</sub>2'-Reduktion unter Verwendung des NHC-Vorläufers **L10** eignen, wobei die erste Kombination eine etwas höhere Reaktionsgeschwindigkeit ermöglicht, die letztere hingegen einen etwas besseren *ee* erzielt.

Ein abschließender Vergleich unterschiedlicher Substrate in der S<sub>N</sub>2'-Reduktion unter Verwendung des vorläufig am besten geeigneten NHC-Vorläufers **L10** und der optimierten Reaktionsparameter mit CuTC und Toluol ist in Tabelle 3.7 abgebildet. (CuTC in Verbindung mit Toluol wurde aus Gründen der besseren Abwiegbarkeit und der höheren Reaktionsgeschwindigkeit dem CuCl vorgezogen.)

**Tab. 3.7.** Einsatz verschiedener Substrate mit NHC-Vorläufer **L10**, CuTC und Toluol in der S<sub>N</sub>2'-Reduktion.

| Nr.  | Substrat  | t                  | T                             | Umsatz | <i>dr</i> ( <i>anti:syn</i> ) | <i>ee</i> (Allen) <sup>a</sup> |
|------|---|--------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------------------------------|
| 3.9  |  | 3.7 h <sup>b</sup> | $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 65%    | 97:3                          | 21%                            |
|      |   | 11 h               | $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 47%    | 96:4                          | 38%                            |
| 3.29 |  | 4.3 h              | $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 61%    | 95:5                          | 19%                            |
| 3.11 |  | 53 h               | $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 31%    | 60:40                         | -34%                           |
| 3.14 |  | 5 d                | $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   | 19%    | 20:80                         | -61% ( <b>L13</b> )            |
|      |   | 5 d                | $0\text{ }^{\circ}\text{C}$   | 74%    | 94:6                          | 17%                            |
|      |   | 9 d                | $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ | 28%    | 96:4                          | 34%                            |

a) das jeweilige Hauptdiastereomer; b) mit CuCl.



Das Benzylether-substituierte Epoxid **3.9** konnte bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  nach 4 h mit einem *ee* von 21% zu 65% in das Hydroxyallen überführt werden. Ganz ähnliche Ergebnisse ließen sich für den ungeschützten Alkohol **3.29** beobachten. Dies widerspricht den Erwartungen einer Wechselwirkung der Alkoxyfunktion mit dem Katalysator unter Einfrieren der Rotation um die lange, schlanke Alkinbindung. Zudem bleibt die Beschleunigung der Reaktion durch die Hydroxy-Funktionalität entgegen der Literaturpräzedenz aus.<sup>[32]</sup>

Das Cyclohexylderivat **3.11**, welches in  $\text{Et}_2\text{O}$  umgesetzt wurde, ergab zwar einen - verglichen mit dem Alkin **3.9** bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  - besseren *ee* von 34%, jedoch unter extremen Einbußen in der Diastereoselektivität (60:40) bei einer erheblich verlängerten Reaktionszeit von 53 h bei 31% Umsatz.

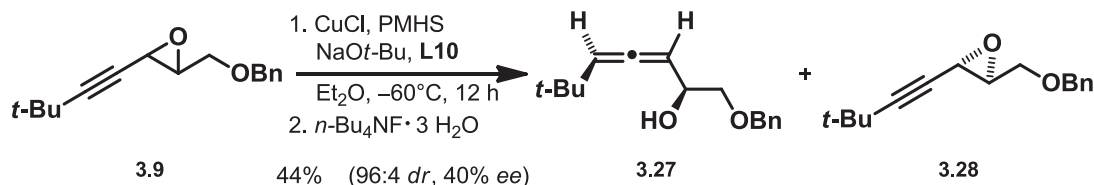
Die Verwendung des analogen Carbonats **3.14** zeigte eine ähnliche Problematik: der Einsatz des Phosphinliganden **L13** führte zwar zu einem guten *ee* von 61% bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , jedoch bei einer *syn*-Selektivität von 80:20 nach 5 Tagen. Unter den gleichen Bedingungen lieferte der NHC-Vorläufer **L10** bei 74% Umsatz einen *dr* von 94:6 und einen *ee* von lediglich 17%. Bei Herabsenken der Reaktionstemperatur auf  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  ließen sich nach 9 Tagen bei einem Umsatz von erst 28% ein hervorragender *dr* und ein relativ guter *ee* von 34% erzielen. Der Einsatz des NHC-Vorläufers **L2** bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  führte zu derart langsamen Reaktionszeiten, dass nach 9 Tagen abgebrochen werden musste.

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass das Epoxid **3.9** kein schwieriges Ausnahme-Substrat in Bezug auf die untersuchte Reaktion und die resultierende Enantioselectivität darstellt, wie anfangs aufgrund der schlechten, nur wenig optimierbaren *ee*'s vermutet. Das sterisch weniger abgeschirmte Substrat **3.11** erwies sich als problematischer bezüglich der erhöhten Reaktionsdauer und schlechten Diastereoselektivität. Auch die Verwendung des Carbonats **3.14** scheint bezüglich der langen Reaktionszeiten unter den aktuellen Reaktionsbedingungen nicht praktikabel zu sein. Darauf aufbauend lässt sich vermuten, dass Epoxide auf Grund der höheren Reaktivität als Abgangsgruppen in der  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reduktion besser geeignet sind.



### 3.3. Zusammenfassung und Ausblick

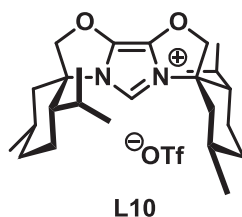
In diesem Kapitel wurde die kinetische Racematspaltung in der Kupferhydrid-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylepoxiden und Propargylcarbonaten untersucht.



**Schema 3.13.** Optimierte Reaktionsbedingungen für die kinetische Racematspaltung in der  $S_N2'$ -Reduktion.

Durch den Einsatz von sechs chiralen Phosphinliganden und zehn ein- oder zweizähligen NHC-Vorläufern unterschiedlicher Chiralitäts-Klassen konnten dabei erste Tendenzen bezüglich der für diesen Reaktionstyp am besten geeigneten Ligand-Beschaffenheit ermittelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Phosphinliganden aufgrund der Begünstigung des *syn*-Produktes nicht für die *anti*-selektive Route eignen. Ungesättigte NHC-Vorläufer erwiesen sich als stärkere  $\pi$ -Akzeptoren als reaktiver verglichen mit den elektronenreicheren, gesättigten Liganden,<sup>[54]</sup> was auf eine leichtere Dissoziation der Kupfer-Alkoxid-Bindung bei der Transmetallierung auf das Silan als dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zurückgeführt werden konnte.

Ferner wurde der (-)-Menthon-basierte NHC-Vorläufer **L10** wegen seiner hervorragenden *anti*-Selektivität – basierend auf dem hohen sterischen Anspruch in der selektivitätsbestimmenden, diffusionskontrollierten Öffnung des Epoxids – verbunden mit seiner sehr hohen Reaktivität, basierend auf der stärkeren  $\pi$ -Akzeptor-Fähigkeit<sup>[54]</sup>, als der vorläufig am besten geeignete NHC-Vorläufer identifiziert (Abbildung 3.3).

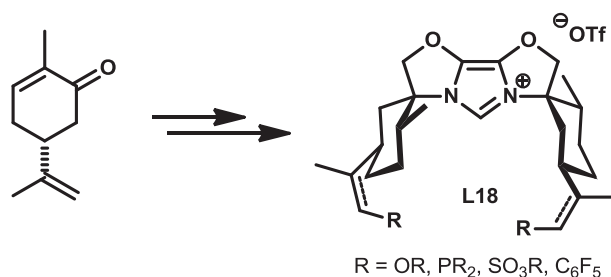


**Abbildung 3.3.** Der in der  $S_N2'$ -Reduktion vorerst beste NHC-Vorläufer **L10**.

<sup>54</sup> M. Alcarazo, T. Stork, A. Anoop, W. Thiel, A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 2596-2600; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2542-2546.

Bei weiteren Optimierungsarbeiten konnte eine Steigerung des Enantiomerenüberschusses auf bis zu 40% *ee* und ein sehr gutes Diastereomerenverhältnis von über 96:4 durch das Verwenden von Kupfer(I)chlorid als Kupferquelle und Diethylether als Lösungsmittel erzielt werden (Schema 3.13). Screenings zeigten dabei eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Enantioselektivitäten mit den besten Ergebnissen für Toluol bei Verwendung von Kupferthiophencarboxylat und für Diethylether mit Kupfer(I)chlorid. Der Einsatz eines **L10**-CuCl-Präkatalysators brachte keine sichtliche Verbesserung der Enantioselektivität, ermöglicht jedoch eine niedrigere und genauere Katalysatorbeladung. Durch das Herabsenken der Temperatur und das Verdünnen der Reaktionslösung konnte der *ee* ebenfalls gesteigert werden. Ein weiteres Epoxid und ein Carbonat wurden unter den vorerst optimierten Bedingungen getestet und zeigten ähnliche Enantioselektivitäten, jedoch mit deutlich längeren Reaktionszeiten.

Um die Stereoselektivität noch weiter zu steigern, sollten nun weitere NHC-Vorläufer untersucht werden, wobei das größte Augenmerk auf ihre Reaktivität zu richten ist. Vergleichbare elektronische Systeme mit ungesättigten NHCs in Verbindung mit fixierten Oxazolin-Einheiten sind ein guter Ausgangspunkt. Auch die Kombination mit einem zweizähligen System wäre denkbar, wie es zum Beispiel durch eine Synthese ausgehend von (*R*)-Carvon zugänglich gemacht werden könnte (Schema 3.14).



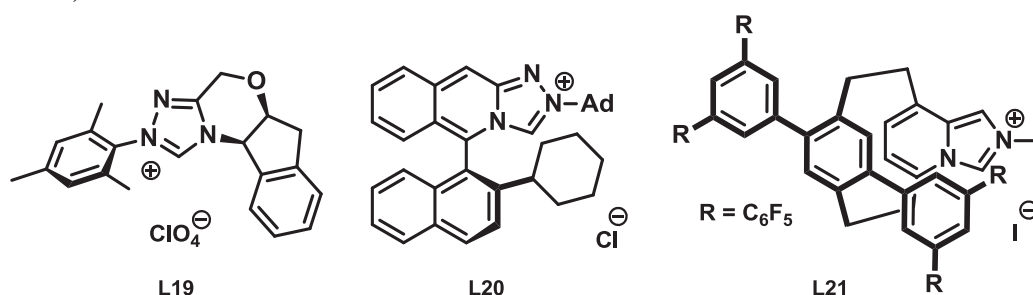
**Schema 3.14.** Möglicher chiraler, zweizähliger, Bisoxazolin-basierter NHC für die kinetische Racematspaltung.

Auch andere koordinierende Gruppen wie Amine, Phosphine und Sulfonate anstelle der Hydroxy-Funktion wären denkbar, wobei jedoch nucleophile Substituenten den Ligand elektronenreicher und damit im geschwindigkeitsbestimmenden Transmetallierungsschritt langsamer machen könnten. Elemente mit elektronenarmen aromatischen,  $\pi$ -koordinierenden Systemen wie Pentafluorobenzol-Reste an den Cycloalkylsubstituenten sind hingegen besonders vielversprechend: im Falle der enantioselektiven Gold(I)-Katalyse

(von Tandem-Acetalisierungen-Cycloisomerisierungen von *o*-Alkynyl-benzaldehyden) mit der ebenfalls linearen, und daher für das Erzeugen einer chiralen Umgebung problematischen, Koordinationsgeometrie erzielte eine vergleichbare Herangehensweise unter Verwendung von acyclischen Diaminocarben-Liganden mit elektronenarmen Arylsubstituenten bemerkenswerte Erfolge.<sup>[55]</sup>

Ebenfalls könnte die Ausweitung der N-Substituenten Oxazolin-basierter NHCs auf größere Cycloalkyl-Substituenten, wie sie im achiralen NHC-Vorläufer **IBiox 12·HOTf** (mit zwölfgliedrigen gesättigten Ringsystemen) vorkommen und hierbei sehr hohe Reaktionsgeschwindigkeiten mit sich bringen, eine Verbesserung der Stereoselektivität erzielen. Durch größere Nähe der N-Substituenten zur Koordinationssphäre des an das Carben gebundenen Kupfers und durch eine vermutlich stärkere Dehnung der Kupfer-Alkoxid-Bindung sollten auch die chiralen Analoga erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten nach sich ziehen, wodurch sich größere Spielräume in Bezug auf Verdünnung und Temperatur böten.

Auch die Untersuchung anderer NHC-Vorläufer mit erhöhten  $\pi$ -Akzeptor-Eigenschaften unter Berücksichtigung verschiedener Chiralitätselemente wäre interessant, so zum Beispiel das Triazoliumderivat **L19**,<sup>[56]</sup> das axial chirale Triazolium **L20**<sup>[57]</sup> oder das *para*-Cyclophan-basierte Imidazolium **L21** nach Überlegungen von *T. Stork*<sup>[58]</sup>, leicht modifiziert (Schema 3.15).



**Schema 3.15.** Weitere vielversprechende NHC-Vorläufer.

<sup>55</sup> S. Handa, L. M. Slaughter, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2966-2969; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2912-2915.

<sup>56</sup> M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8418-8420.

<sup>57</sup> J. Francos, F. Grande-Carmona, H. Faustino, J. Iglesias-Sigüenza, E. Díez, I. Alonso, R. Fernández, J. M. Lassaletta, F. López, J. L. Mascareñas, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14322-14325.

<sup>58</sup> T. Stork, Dissertation, Mülheim an der Ruhr, **2010**.

Ein radikaler Wandel in der Familie der chiralen NHCs zum Beispiel hin zu Thiazol-Derivaten<sup>[59]</sup> oder zu „abnormalen Carbenen“, von denen effiziente achirale Kupfer(I)-Komplexe bereits bekannt sind<sup>[60]</sup>, wäre ebenfalls denkbar.

Nach der Identifizierung der vielversprechendsten chiralen Carbene sollten schließlich beide Stereoisomere dieser NHC-Vorläufer synthetisiert werden, um die Untersuchung von auftretenden „matched-“ und „mismatched“-Fällen anzuschließen, sodass auf diese Weise die jeweiligen, am besten geeigneten Konfigurationen der chiralen Reste ermittelt werden können. Zur Optimierung können außer der Ermittlung des für diesen Reaktionstyp am besten geeigneten Liganden auch weitere verschiedene Parameter herangezogen werden: Die Variation des Kupfer/Ligand-, Substrat/Ligand- und des Substrat/Katalysator-Verhältnisses<sup>[3, 61]</sup> sollte untersucht werden. Neben NaOt-Bu könnte auch die Verwendung von (-)-Spartein als chirale Base interessant sein.<sup>[62, 63]</sup> Eventuell auftretende kooperative Effekte zwischen dem Katalysator und der Base, wie sie bereits bei der Verwendung chiraler Phosphinliganden mit chiralen Phosphaten beobachtet werden konnten,<sup>[64]</sup> könnten dabei der Chiralitätsinduktion zu Nutze gemacht werden. Auch in diesem Zusammenhang gilt es „matched“- und „mismatched“-Fälle zu untersuchen.

Silber-Carben-Komplexe haben sich als effiziente Reagenzien für den Ligandentransfer auf Kupfer(I) und Kupfer(II) herausgestellt<sup>[65]</sup> und könnten bei der fortgeschrittenen Optimierungsarbeit ebenfalls untersucht werden. Die Silber-Komplexe sind isolierbar und stabil gegenüber Sauerstoff und Wasser.<sup>[12]</sup> Neben der *in situ*-Generierung des aktiven Kupferhydrid-Katalysators könnten diese Katalysatorvorläufer nach erfolgter Isolierung eingesetzt werden, was eine präzise und vor allem niedrigere Katalysatorbeladung ermöglichen sollte.

---

<sup>59</sup> a) I. Piel, M. D. Pawelczyk, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5475–5484; b) J. Pesch, K. Harms, T. Bach, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2025–2035; c) Simon Woodward, unpublished results.

<sup>60</sup> a) A. Krueger, M. Albrecht, *Austr. J. Chem.* **2011**, *64*, 1113–1117; b) S. Hohloch, C.-Y. Su, B. Sarkar, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *20*, 3067–3075.

<sup>61</sup> a) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 504–510; b) S. Rendler, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498–504.

<sup>62</sup> C. Schultz-Fademrecht, B. Wibbeling, R. Fröhlich, D. Hoppe, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1221–1224.

<sup>63</sup> a) D. R. Jensen, M. S. Sigman, *Org. Lett.* **2002**, *5*, 63–65; b) J. A. Müller, D. R. Jensen, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8202–8203.

<sup>64</sup> G. L. Hamilton, E. J. Kang, M. Mba, F. D. Toste, *Science* **2007**, *317*, 496–499.

<sup>65</sup> C. L. Winn, F. Guillen, J. Pytkowicz, S. Roland, P. Mangeney, A. Alexakis, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5672–5695.

## 3.4. Experimenteller Teil

### 3.4.1. Vorbemerkungen

Die analytischen Daten der im Folgenden aufgeführten Verbindungen wurden mit folgenden Materialien bzw. mithilfe nachstehender Geräte ermittelt:

**Dünnschichtchromatographie:** Die Reaktionskontrolle erfolgte auf DC-Fertigplatten Kieselgel 60 mit Fluoreszenzindikator F<sub>254</sub> der Firma *Merck*. Neben der Detektion der Fluoreszenzauslöschung mit einer UV-Lampe ( $\lambda = 254$  nm) wurden die Chromatogramme durch die Gegenwart von Ioddämpfen bzw. durch Eintauchen in eine der folgenden Lösungen und anschließendes Erwärmen (Heißluftfön) angefärbt.

Kaliumpermanganatlösung: 9 g KMnO<sub>4</sub>, 12.6 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 15 mL NaOH (5%ig in Wasser), 900 mL demineralisiertes Wasser.

Anisaldehydlösung: 12.8 mL Anisaldehyd, 4.8 mL Eisessig, 13.2 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 440 mL Ethanol.

Ammoniummolybdatlösung: 2 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> · 4 H<sub>2</sub>O, 4.2 g (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub> · 4 H<sub>2</sub>O, 20 mL konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 200 mL demineralisiertes Wasser.

**Flashchromatographie:** Die präparative säulenchromatographische Aufreinigung erfolgte auf Kieselgel der Firma *Macherey & Nagel* (Kieselgel 60M, Korngröße 0.04-0.063 mm) bzw. *Acros* (0.035-0.07 mm) oder auf Aluminiumoxid der Firma *Fluka* (Korngröße 0.05-0.15 mm, pH 7, Aktivität III). Für die Chromatographie wurden stets destillierte Lösungsmittel verwendet. Für die Filtration über Celite wurde *Hyflo Super Cel* der Firma *Fluka* verwendet.

**Analytische GC und HPLC:** Gaschromatographische Analysen wurden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Helium als Trägergas (80 kPa) und der Kapillarsäule CP-SIL-5CB (30 m, 0.32 mm ID, DF 0.25  $\mu$ m) vorgenommen. Chirale Messungen fanden an einem Gaschromatographen GC 8000 TOP der Firma *CE Instruments* mit Wasserstoff als Trägergas (60 kPa) und der Kapillarsäule Hydrodex-beta-3P (25 m, 0.25 mm ID, DF 0.25  $\mu$ m) statt.

Die Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen (oder Diastereomerenverhältnissen) erfolgte außerdem an einem HPLC System der Firma *Knauer* mit einem Solvent Organizer K-1500, einer HPLC-Pumpe K-1001 und einem UV-Detektor K-2600. Als Säule wurde eine Eurocel-0.15 $\mu$ m-Säule der Firma *Knauer* mit einer Dimension von 250 x 4.6 mm verwendet.

### Physikalische Daten

**Kernresonanzspektroskopie:** Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte, falls nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur an den Spektrometern DPX 300, DRX 400 und DRX 500 der Firma *Bruker*. Die chemischen Verschiebungen  $\delta$  sind in ppm angegeben, als interner Standard dienten die Restprotonensignale des jeweiligen Lösungsmittels [ $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 7.26$  ( $^1\text{H}$ ) und  $\delta = 77.2$  ( $^{13}\text{C}$ )),  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $\delta = 7.16$  ( $^1\text{H}$ ) und  $\delta = 128.0$  ( $^{13}\text{C}$ )), Aceton- $\text{d}_6$  ( $\delta = 2.05$  ( $^1\text{H}$ ) und  $\delta = 29.8$  ( $^{13}\text{C}$ )),  $\text{MeOD}$  ( $\delta = 3.31$  ( $^1\text{H}$ ) und  $\delta = 49.0$  ( $^{13}\text{C}$ ))].

Die Kopplungskonstanten  $J$  sind, wenn nicht anders vermerkt, für  $3J_{\text{HH}}$  und in Hz angegeben. Für die Auflistung der Spinmultiplizitäten wurden folgende Abkürzungen verwendet:

|                          |                           |                           |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| s (Singulett)            | d (Dublett)               | t (Triplet)               |
| q (Quartett)             | dd (Dublett von Dublett)  | td (Triplet von Dublett)  |
| dt (Dublett von Triplet) | qd (Quartett von Dublett) | dq (Dublett von Quartett) |
| b (breit)                | p (pseudo)                | m (Multiplet)             |

Die Signale der Hauptkomponente in Produktgemischen wurden mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Protonen von OH- und  $\text{NH}_2$ -Gruppen konnten aufgrund des Protonenaustauschs gelegentlich nicht detektiert werden und fehlen daher in einigen Spektren.

$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden breitbandentkoppelt aufgenommen. Die Zuordnung der Signale in den  $^{13}\text{C}$ -Spektren erfolgte anhand des DEPT-Verfahrens und der 2D-Spektren.

**Infrarotspektroskopie:** Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte als Flüssigfilm zwischen KBr-Platten an einem Avat 320 FT-IR Spektrometer der Firma *Nicolet* und als Flüssigfilm

an einem „Spectrum Two“ der Firma *Perkin-Elmer*. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben; die Intensitäten der Banden sind wie folgt abgekürzt: s = stark, m = mittel, w = schwach, bs = breites Signal.

**Massenspektrometrie:** Massenspektren wurden mithilfe folgender Spektrometer aufgenommen:

- GC-MS-LR: Agilent HP 5973 Massenspektrometer mit eingeschlossenem Agilent HP 6890 Gaschromatographen und einer HP-5MS-Säule (25 m  $\times$  0.2 mm  $\times$  0.33 mm);
- EI-MS: Finnigan MAT 8230 (70 eV)
- GC-MS-EI/CI: Thermo Electron DFS (70 eV bzw. 120 eV) mit eingeschlossenem Trace GC Ultra 2000 Gaschromatographen und Agilent DB-5MS-Säule (30 m  $\times$  0.25 mm ID)
- ESI-MS (LR): Thermo TSQ
- HPLC-ESI-MS: Thermo LTQ Orbitrap mit eingeschlossener Hypersil-Goldsäule (50 mm  $\times$  1 mm ID, Korngröße 1.9  $\mu\text{m}$ )

**Schmelzpunkte:** Die Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktbestimmungsgerät der Firma *Büchi* B 540 in einer einseitig geschlossenen Kapillare bestimmt und sind nicht korrigiert.

**Drehwerte:** Die Drehwerte optisch aktiver Verbindungen wurden mit einem Polarimeter Modell 341 der Firma *Perkin-Elmer* und einem Polarimeter Modell P8000 der Firma *A.Krüss Optronic* bei  $\lambda = 589 \text{ nm}$  in einer Küvette mit der Schichtdicke  $d = 1 \text{ cm}$  gemessen und sind als spezifischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20}$  angegeben.

**Kugelrohr-Destillation:** Zur Destillation kleiner Substanzmengen wurde eine Kugelrohr-Destillationsapparatur B-580 der Firma *Büchi* verwendet. Die angegebenen Siedepunkte entsprechen dabei der Temperatur des Kugelrohrföfens.

**Molmassen, Dichten:** Alle Molmassen sind in  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  und alle Dichten in  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  angegeben.



## Reagenzien und Lösungsmittel

Soweit nicht anders vermerkt wurden alle feuchtigkeits- und luftempfindliche Reaktionen in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten und unter einer Argon-Schutzatmosphäre durchgeführt. Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien erfolgte entweder im Argongegenstrom oder mittels Injektion durch ein Septum. Es wurde eine Wechselhahnanlage mit einer Drehschiebervakuumpumpe (*Pfeiffer Vacuum*, Enddruck ca.  $4 \cdot 10^{-2}$  bar) verwendet. Spritzen und Kanülen wurden vor Gebrauch mit Argon gespült. Die verwendeten Lösungsmittel wurden vor ihrer Benutzung von Feuchtigkeitsspuren befreit. Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Diethylether, Toluol und Dimethylformamid wurden vor Verwendung mit der Lösungsmitteltrocknungsanlage MB-SPS 800 der Firma *Braun* getrocknet. Aceton wurde durch Lagerung über Molekularsieb (4 Å) getrocknet. Methanol wurde über Magnesium zum Sieden gebracht und frisch abdestilliert. Phosphatpuffer pH = 7 wurde durch Lösen von 156 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  und 178 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  in 1 L Wasser hergestellt. Die Lagerung der synthetisierten Verbindungen erfolgte bei  $-28^\circ\text{C}$ . Die Gehaltsbestimmungen der verwendeten Grignard-Reagenzien und *n*-Butyllithium-Lösung erfolgten nach *Jones* und *Love* durch Titration gegen Salicylaldehyd-Phenylhydrazin<sup>[66]</sup> bzw. durch Titration gegen Diphenylessigsäure<sup>[67]</sup>.

**Bezugsquellen:** Soweit nicht anders angegeben, wurden die eingesetzten Reagenzien von den Firmen *Acros*, *Aldrich*, *AlfaAesar (Lancaster)* und *Fluka* bezogen. (*E*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol und (*Z*)-3-Methylpent-2-en-4-in-1-ol wurden von der Firma *DSM* zur Verfügung gestellt.

**Entgasen von Lösungsmitteln:** Das Toluol wurde von der SPS Anlage entnommen und unter Argon mit flüssigem Stickstoff auf  $-195^\circ\text{C}$  gekühlt. Sobald es eingefroren war, wurde die Kühlung entfernt und Vakuum angelegt. Es wurde mit Argon belüftet, sobald das Toluol wieder flüssig wurde. Die Freeze/Pump/Thaw-Cyclen wurden 4-5 Mal wiederholt.

---

<sup>66</sup> B. E. Love, E. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3755–3756.

<sup>67</sup> W. G. Kofron, L. M. Baclawski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879–1880.



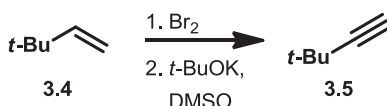
### 3.4.2. Arbeitsvorschriften und analytische Daten

#### Synthesen der verschiedenen Testsubstrate

##### *Synthese des Testsubstrates 3.9*

#### 3.4.2.1. 3,3-Dimethylbut-1-in (3.5)

##### V 3.1 (HU-1)



25.9 mL des Olefins **3.4** ( $\rho$  0.65, 0.2 mol) wurden in 60 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und auf  $-40$  °C gekühlt. Dann wurden 10.3 mL Brom ( $\rho$  3.11, 0.20 mol, 1.0 Äq.) langsam hinzuge tropft und die Reaktionslösung anschließend wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer größtenteils entfernt und das Gemisch mit dem 1,2-Dibrom-3,3-dimethylbutan 4 d im Kühlschrank aufbewahrt.

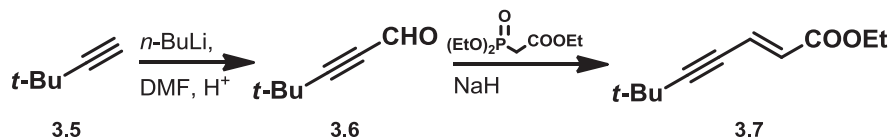
In einem Dreihalskolben mit aufgesetzter Destillationsapparatur wurden 56.1 g Kalium-*t*-butoxid (0.50 mol, 2.5 eq) in 140 mL Dimethylsulfoxid suspendiert. Das rohe 1,2-Dibrom-3,3-dimethylbutan wurde ebenfalls mit 20 mL DMSO verdünnt und unter Rühren zur Kaliumtertbutoxidlösung hinzuge tropft. Das durch die Reaktionswärme abdestillierende Alkin **3.5** (Sdp: 39 °C) wurde in der auf  $-80$  °C gekühlten Vorlage aufgefangen. Nach Beendigung des Siedens wurde die Reaktionsmischung noch weitere 30 min auf 100 °C erhitzt und die Destillation auf diese Weise vorangetrieben. Im Anschluss wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und ein Membranpumpenvakuum von 200 mbar angelegt, um im Reaktionsgemisch noch vorhandenes Produkt in der auf  $-80$  °C gekühlten Vorlage aufzufangen. Von einer wiederholten Destillation des mit etwas Et<sub>2</sub>O verunreinigten Rohprodukts wurde abgesehen. Es konnten umgerechnet 39% (6.38 g, 0.08 mol) des Alkins **3.5** als gelbliches Öl gewonnen werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 2.05 (s, 1H, CH), 1.24 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[28]</sup>

3.4.2.2. (*E*)-Ethyl-6,6-dimethylhept-2-en-4-inoat (**3.7**)

## V 3.2 (HU-2, HU-3)



6.17 g des Alkins **3.5** (75.0 mmol) wurden in 50 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und auf –20 °C gekühlt. Nach dem Zutropfen von 28 mL *n*-BuLi (2.5 M, 0.95 Äq.) und 20 minütigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch auf –70 °C gekühlt und 6.4 mL DMF ( $\rho$  0.94, 1.1 Äq.) wurden langsam hinzutropft, wobei die Innentemperatur –50 °C nicht übersteigen durfte. Im Anschluss daran wurde die Reaktionslösung auf 10 °C erwärmt und durch Zugabe zu einer Lösung aus 32.0 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in 280 mL H<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O (1:1) hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige 2 x mit ca. 50 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer bei max. 650 mbar eingengt. Der instabile Aldehyd **3.6** wurde direkt weiter umgesetzt. Dazu wurden 2.85 g Natriumhydrid (71.3 mmol, 60%ig, 0.95 Äq.) bei RT in 50 mL THF suspendiert und der in weiteren 50 mL THF gelöste Phosphonoester hinzutropft. Nach 30-minütigem Rühren und Kühlen auf 0 °C wurde das rohe, in 20 mL gelöste 4,4-Dimethylbutinal hinzutropft und das Reaktionsgemisch 1 h lang bei RT gerührt. Nach der Hydrolyse mit 30 mL H<sub>2</sub>O wurden die Phasen getrennt und die wässrige 4 x mit je 30 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit jeweils 30 mL H<sub>2</sub>O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die anschließende Aufreinigung des Produktes mittels Kugelrohrdestillation (74 °C bei 0.32 mbar) lieferte 62% (8.34 g, 46.3 mmol) des Esters **3.7** als farbloses Öl über zwei Stufen.

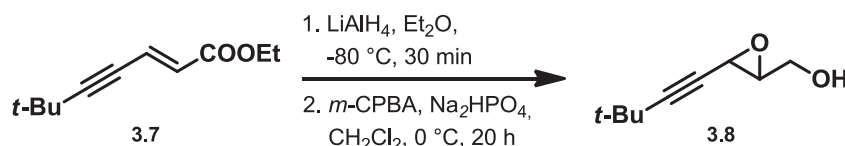
**DC:**  $R_f = 0.38$  (CH/EA 30:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 6.75$  (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, -CH=CH-CO), 6.11 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H, -CH=CH-CO), 4.19 (q,  $J = 7$  Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (t,  $J = 7$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.<sup>[30]</sup>

## 3.4.2.3. (3-(3,3-Dimethylbut-1-ynyl)oxiran-2-yl)methanol (3.8)

## V 3.3 (HU-4, HU-5A)



1.09 g LiAlH<sub>4</sub> (28.7 mmol, 1.8 Äq.) wurden langsam in 120 mL Et<sub>2</sub>O suspendiert und auf –80 °C gekühlt. Anschließend wurden 2.88 g des Eninesters **3.7** (16.0 mmol) in weiteren 20 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und tropfenweise zur Suspension hinzugegeben. Nach weiterem 30-minütigem Rühren bis höchstens –60 °C wurde die Reaktion mit 6 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung vorsichtig gestoppt und auf RT erwärmt. Schließlich wurde das Eninol über Celite filtriert, reichlich mit Et<sub>2</sub>O nachgespült und nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt. Dazu wurden 2.18 g des in 250 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wieder gelösten und auf 0 °C gekühlten Alkohols (15.8 mmol) portionsweise mit 3.53 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (24.9 mmol, 1.5 Äq.) und 4.99 g *m*-CPBA (20.3 mmol, 70%ig, 1.28 Äq.) versetzt und das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmt. Nach 19.5 h wurde mit 150 mL gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung hydrolysiert und nach der Phasentrennung die organische Phase 2 x mit je 50 mL gesättigter Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung sowie mit 50 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Anschließendes Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Einengen am Rotationsverdampfer und säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (100 g, CH/EA 4:1) lieferten 65% des Epoxids **3.8** (1.60 g, 10.0 mmol) als leicht gelbliches, klares Öl und weitere 573 mg des nicht umgesetzten Eduktes und der Mischfraktionen.

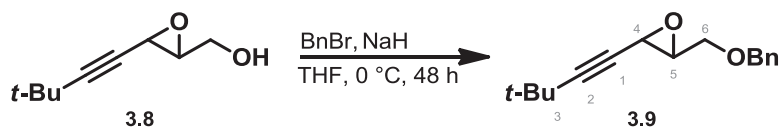
**DC:** Eninol  $R_f = 0.10$  (CH/EA 10:1), 0.32 (CH/EA 4:1);  
 Epoxid **3.8**  $R_f = 0.24$  (CH/EA 4:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 3.94$  (ddd,  $J = 12.5, 4.5, 2.5$  Hz, 1H, –CH<sub>2</sub>OH), 3.70 (ddd,  $J = 12.7, 8.2, 3.3$  Hz, 1H, –CH<sub>2</sub>OH), 3.43 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, –CCCH–), 3.25–3.27 (m, 1H, CH–CH<sub>2</sub>OH), 1.68 (bs, 1H, –OH), 1.22 (s, 9H, –C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[32]</sup>

### 3.4.2.4. 2-((Benzyloxy)methyl)-3-(3,3-dimethylbut-1-in-1-yl)oxiran (3.9)

#### V 3.4 (HU-6A)



0.616 g Natriumhydrid (15.4 mmol, 60%ig, 1.5 Äq.) wurden in 80 mL THF suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Dann wurden 1.583 g des Alkohols **3.8** (10.3 mmol) in weiteren 20 mL THF gelöst, langsam hinzuge tropft und das Reaktionsgemisch 30 min bei 0 °C gerührt. Nach der anschließenden Zugabe von 1.84 mL des Benzylbromids ( $\rho$  1.43, 15.4 mmol, 1.5 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch weitere 48 h bei RT gerührt und schließlich durch die Zugabe von 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige 3 x mit je 20 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1  $\rightarrow$  4:1) lieferte 70% des Benzylethers **3.9** (1.763 g, 7.22 mmol) als klares Öl.

**DC:**  $R_f = 0.68$  (CH/EA 4:1); 0.45 (CH/EA 10:1).

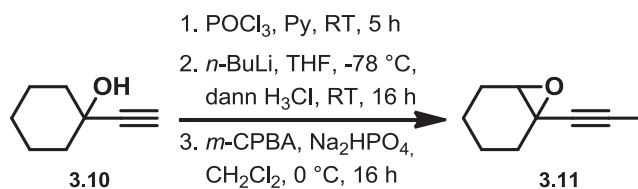
**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.3$  5-7.25 (m, 5H, Ar-H), 4.54 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{-Ph}$ ), 3.69 (dd,  $J = 11.5, 3.0$  Hz, 1H, H-6), 3.50 (dd,  $J = 11.5, 4.5$  Hz, 1H, H-6), 3.29 (d,  $J = 2$  Hz, 1H, H-4), 3.25-3.27 (m, 1H, H-5), 1.22 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[32]</sup>

### Synthese des Testsubstrates 3.11

#### 3.4.2.5. 1-(Prop-1-in-1-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan (3.11)

V 3.5 (HU 79-B2, 81-B)



Zu einer Lösung von 2.12 g des 1-Ethynylcyclohexanols (17.0 mmol) in 9.15 mL Pyridin wurden bei 0 °C langsam 2.42 mL POCl<sub>3</sub> (26.1 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 5 h bei RT gerührt. Dann wurde das Gemisch erneut auf 0 °C gebracht und mit Eis versetzt, bevor die Phasen getrennt und die wässrige 2 x mit jeweils 25 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden 3 x mit jeweils 20 mL einer 10%igen HCl-Lösung, mit 20 mL einer ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und mit 20 mL einer NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und bei 500 mbar weitestgehend vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Dabei wurde das 1-Ethynylcyclohexen in 18 mL THF abs. gelöst und auf -78 °C gekühlt. 6.9 mL einer *n*-BuLi-Lösung (2.5 M in Hexan, 17.1 mmol, 1 Äq.) wurden langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurden 1.08 mL Methyljodid (17.1 mmol, 1 Äq.) tropfenweise hinzugegeben und das Reaktionsgemisch unter Erwärmen auf RT weitere 3 h gerührt, bevor es mit einer Spatelspitze Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und 2 mL Methanol versetzt wurde. Nach 30-minütigem Rühren wurden jeweils 10 mL Wasser und Et<sub>2</sub>O hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige 2 x mit jeweils 10 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Das Rohprodukt wurde bei 39 mbar (80 °C Ölbad) destilliert und lieferte 1.35 g des methylierten Enins (11.2 mmol, 66%).

Das 1-(Prop-1-in-1-yl)cyclohex-1-en wurde in 60 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und bei 0 °C mit 5.86 g *m*-CPBA (25.5 mmol, 1.5 Äq.) und 2.90 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (20.5 mmol, 1.2 Äq.) versetzt und unter Erwärmen auf RT 16 h lang gerührt. Dann wurden gegen die überschüssige *m*-CPBA jeweils ca. 50 mL gesättigter Lösungen von Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> und NaHCO<sub>3</sub> hinzugegeben und das

Gemisch eine weitere Stunde gerührt, bevor 2 x mit jeweils 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel mit Pentan/Et<sub>2</sub>O (100:1 → 5:1) scheiterte. Bei Verwendung eines Laufmittelgemisches aus CH/EA (50:1 → 30:1) mussten eine Zersetzung des Produktes auf der Säule und Produktverluste beim anschließenden Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer beobachtet werden. Die Aufreinigung lieferte 1.13 g des 1-(Prop-1-in-1-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptans (umgerechnet 5.96 mmol, 35%), etwas verunreinigt mit dem nicht-methylierten Epoxid als Nebenprodukt im Verhältnis 1 : 0.16, welches mit einem zum vorangegangenen methylierten Produkt quasi identischen R<sub>f</sub>-Wert vorher nicht detektiert werden konnte. Aus diesem Grunde wurden 525 mg des Gemisches nochmals den Methylierungsbedingungen unterzogen. Nach einer säulenchromatographischen Aufreinigung an Aluminiumoxid (*iso*-Hexan/EA 1:0 → 50:1) konnten schließlich 387 mg des Produktes (umgerechnet 1.97 mmol, 75%, noch etwas Hexan enthalten) isoliert werden.

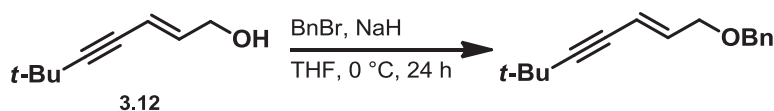
**DC:** R<sub>f</sub> = 0.36 (CH/EA = 10:1, Anisaldehyd, rot, Produkt);  
(R<sub>f</sub> = 0.70 (CH/EA = 10:1, Anisaldehyd, grün, Zwischenprodukt Enin).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>;  $\delta$  = 0.76-0.91 (m, 1H, 4-H/5-H), 0.92-1.03 (m, 1H, 4-H/5-H), 1.16-1.21 (m, 1H, 4-H/5-H), 1.22-1.28 (m, 1H, 4-H/5-H) 1.37-1.46 (m, 1H, 3-H) 1.44 (s, 1H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (dt,  $J=14.87, 7.25$  Hz, 1H, 6-H), 1.91 (ddd,  $J = 14.05, 8.03, 5.77$  Hz, 1H, 3-H), 2.17 (dt,  $J = 15.00, 5.93$  Hz, 1H, 6-H), 3.23 (d,  $J = 3.51$  Hz, 1H, 2-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[33]</sup>

**Synthese des Testsubstrates 3.14****3.4.2.6. (E)-(((6,6-dimethylhept-2-en-4-in-1-yl)oxy)methyl)benzol**

V 3.6 (HU-129C, D)



1.36 g Natriumhydrid (32.7 mmol, 1.5 Äq., 60%ig) wurden in ca. 100 mL THF abs. suspendiert und auf 0 °C gekühlt. 3.02 g des Alkohols **3.12** (21.8 mmol) wurden ebenfalls in THF (10 mL) gelöst und langsam zur Suspension hinzuge tropft, bevor das Gemisch 30 min lang bei 0 °C gerührt wurde. 3.92 mL des Benzylbromids (32.7 mmol, 1.5 Äq.) wurden hinzugegeben und das Gemisch 48 h lang bei RT gerührt. Dann wurde es durch Zugabe von 20 mL gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hydrolysiert, die Phasen wurden getrennt und die wässrige 2 x mit jeweils 30 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (*i*-Hexan:EA 1:0 → 30:1). Dabei konnten 3.35 g des Benzylethers (14.7 mmol, 67%) als reines Produkt und weitere 1.20 g einer etwas mit aliphatischen Resten verunreinigten Fraktion (max. 5.26 mmol, max. 24%) isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.22$  (CH/EA = 30:1, Anisaldehyd, braun-schwarz).

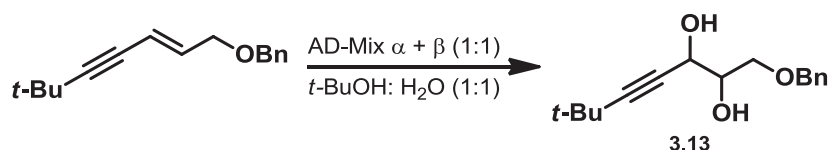
**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 1.17$  (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.97 (dd,  $J = 5.77$ , 1.76 Hz, 2H, 1-H), 5.68 (dt,  $J = 15.87$ , 1.60 Hz, 1H, 3-H) 6.04 (dt,  $J = 15.81$ , 5.77 Hz, 1H, 2-H) 7.18-7.31 (m, 5H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 28.1$  (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 72.2 (C1), 77.0 (C4), 99.6 (C5), 112.8 (C3), 127.8 (Ph), 127.8 (Ph), 128.5 (Ph), 137.8 (C2), 138.3 (Ph).



## 3.4.2.7. 1-(Benzyloxy)-6,6-dimethylhept-4-in-2,3-diol (3.13)

## V 3.7 (HU-130-C)



1.01 g des Enins (4.43 mmol) wurden in einem 1:1-Gemisch aus jeweils 9.6 mL *tert*-Butanol und Wasser gelöst, bei RT mit 3.103 g AD-Mix  $\alpha$  und 3.10 g AD-Mix  $\beta$ <sup>[68]</sup> versetzt und 60 h lang heftig gerührt, wobei sich das dickflüssige Gemisch von rot-orange zu gelb entfärbte. Zum Beenden der Reaktion wurden 80 mL einer ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung bei 0 °C hinzugegeben und das Gemisch weitere 30 min gerührt, wobei ein erneuter Farbwechsel über grün und braun zu ocker zu beobachten war. Versuche, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zu extrahieren, scheiterten durch das starke Auftreten eines schleimigen Niederschlages, woraufhin die gesamte Lösung 6 x mit jeweils 50 mL EA extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit jeweils 100 mL einer ges.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 1:0  $\rightarrow$  1:1) lieferte 999 mg des Diols **3.13** (3.81 mmol, 86%) als klares Öl.

**DC:**  $R_f = 0.23$  (CH/EA = 2:1, Anisaldehyd, schwarz).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.18$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.61 (bs, 2H, OH), 3.60 (dd,  $J = 9.79, 5.52$  Hz, 2H, 1-H), 3.69 (dd,  $J = 9.79, 3.76$  Hz, 1H, 1-H), 3.78 (ddd,  $J = 6.53, 5.77, 4.02$  Hz, 1H, 2-H), 4.39 (d,  $J = 6.53$  Hz, 1H, 3-H), 4.55 (d,  $J = 12.05$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.60 (d,  $J = 12.05$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.27-7.38 (m, 5H, Ar-H).

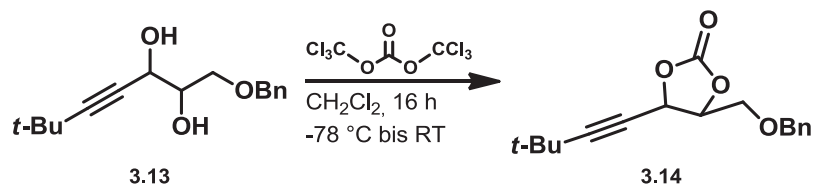
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 27.5$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.0 (C3), 70.7 (C1), 73.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 74.0 (C2), 76.2 (C4), 95.7 (C5), 127.9 (Ph), 128.0 (Ph), 128.6 (Ph), 137.8 (Ph).

<sup>68</sup> H. C. Kolb, M. S. Van Nieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.



## 3.4.2.8. 4-((Benzyloxy)methyl)-5-(3,3-dimethylbut-1-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-2-on (3.14)

## V 3.8 (HU-131-A)



Zunächst wurden 655 mg des Triphosgens (2.21 mmol, 1.0 Äq.) in 20 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, auf  $-60\text{ °C}$  gekühlt und mit 1.79 mL trockenem Pyridin (22.1 mmol, 10 Äq.) versetzt. Anschließend wurden bei dieser Temperatur 965 mg des Diols **3.13** (3.68 mmol, 1.7 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch unter langsamem Erwärmen auf RT 16 h lang gerührt. Durch die Zugabe von 7 mL einer ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung unter starker Gasentwicklung wurde die Reaktion beendet. Die Phasen wurden getrennt und die organische mit 10 mL einer  $\text{HCl}$ -Lösung (1 N) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ( $\text{CH}/\text{EA}$  20:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte neben 515 mg (max 1.55 mmol) einer leicht verunreinigten Fraktion (Prod:EA:NP: 1:0.12:0.06) als klares, leicht gelbliches Öl noch 364 mg des sauberen Carbonates **3.14** (1.24 mmol, 56%) als weißen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.43$  ( $\text{CH}/\text{EA} = 4:1$ , UV, Anisaldehyd, türkis).

**Schmp.:**  $38\text{ °C}$ .

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta = 1.04$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.78-2.89 (m, 1H, 1-H), 2.94-3.07 (m, 1H, 1-H), 4.02 (dd,  $J = 12.30, 3.01$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.09 (dd,  $J = 12.30, 2.76$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.12-4.13 (m, 1H, 3-H), 4.87 (dd,  $J = 5.77, 3.26$  Hz, 1H, 2-H), 7.05-7.14 (m, 5H, Ar-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ;  $\delta = 27.6$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.7 (C3), 68.0 (C1/  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (C1/ $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.6 (C2), 81.0 (C4), 98.5 (C5), 127.8 (Ph), 128.1 (Ph), 128.4 (Ph), 128.7 (Ph), 153.6 (OCOO).

**IR:** (Film)  $\nu = 3063$  (w), 2971 (m), 2925 (w), 2870 (w), 2253 (w), 1794 (s), 1782 (s), 1497 (w), 1475 (w), 1452 (m), 1363 (s), 1323 (m), 1293 (s), 1268 (m), 1206 (w), 1173 (s), 1140 (s), 1094 (s), 1063 (s), 1024 (s), 929 (w), 904 (w), 881 (w), 855 (w), 771 (s), 731 (s), 695 (s), 673 (w), 638 (m), 618 (w), 594 (w), 560 (w), 673 (m), 461 (m).

**HRMS:** (ESI)  $C_{17}H_{21}O_4$   $[M+H]^+$ ; ber.: 289.1434, gef.: 289.1431.

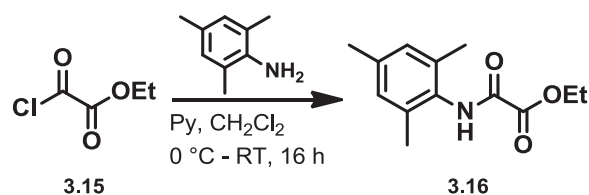
Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur nicht überein.<sup>[32]</sup>

### Synthesen der verschiedenen NHC-Vorläufer

#### *Synthese des NHC-Vorläufers L8*

##### 3.4.2.9. Ethyl-2-(mesitylamino)-2-oxoacetat (**3.16**)

##### V 3.9 (HU-SZ-6)



1.64 mL des Oxalylethylchlorids (14.7 mmol, 1.2 Äq.) wurden bei 0 °C in eine Lösung aus 1.72 mL 2,4,6-Trimethylanilin (12.2 mmol) und 1.18 mL Pyridin (14.6 mmol, 1.2 Äq.) in 12 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hinzuge tropft und 16 h bei RT gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch mit 10 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, die Phasen wurden getrennt und die organische 2 x mit jeweils 10 mL HCl (1M), mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und Umkristallisation aus Cyclohexan wurden 1.64 g des Acetats **3.16** (6.98 mmol, 48%) als weißer Feststoff erhalten.

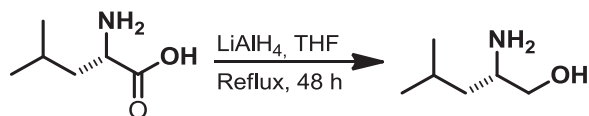
**DC:**  $R_f = 0.15$  (CH/EA = 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.44$  (t,  $J = 7.03$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.19 (s, 6H, 2  $\text{ArCH}_3$ , 5-H, 5'-H), 2.27 (s, 3H, 7-H), 4.41 (q,  $J = 7.53$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.91 (s, 2H, 6-H, 6'-H), 8.36 (s, 1H, NH).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 14.1$  ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.4 (C5, C5'), 21.0 (C7), 63.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 129.2 (C6, C6'), 129.6 (C4), 134.8 (C5, C5'), 137.8 (C7), 154.8 (C2), 161.0 (C1).

### 3.4.2.10. (S)-2-Amino-4-methylpentan-1-ol

V 3.10 (HU-SZ-3)



0.65 g  $\text{LiAlH}_4$  (17.2 mmol, 1 Äq.) wurden in 25 mL THF gelöst und 15 min unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde zu dieser Lösung 1.00 g Leucin (7.62 mmol) hinzugegeben. Nach einer Stunde des Erhitzens unter Rückfluss wurde die Reaktion durch Zugabe von 0.80 g KOH in 1.45 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und durch weiteres 15 min langes Erhitzen beendet. Das Gemisch wurde heiß filtriert und mit viel heißem  $\text{Et}_2\text{O}$  nachgespült. Anschließend wurde der Niederschlag mit 15 mL THF erneut 15 min unter Reflux gerührt und dann ein weiteres Mal heiß filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden mit Hilfe des Rotationsverdampfers von den Lösungsmitteln befreit. Anschließend wurde das Rohprodukt an Kieselgel adsorbiert und säulenchromatographisch ( $n$ -Pentan  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (5:1)  $\rightarrow$  MeOH) gereinigt, wobei 719 mg des (S)-2-Amino-4-methylpentan-1-ols (6.14 mmol, 81%) als gelbe Flüssigkeit erhalten werden konnten.

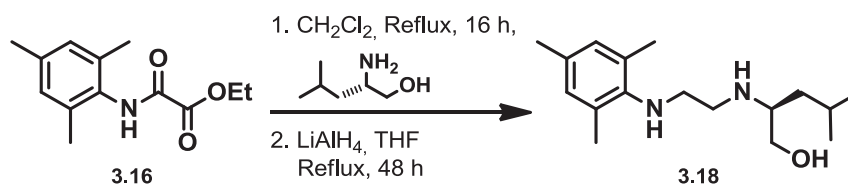
**DC:**  $R_f = 0.67$  (MeOH).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 0.89$  (d,  $J = 7.03$  Hz, 3H, 5-H),  $0.92$  (d,  $J = 6.53$  Hz, 3H, 5'-H),  $1.22$  (dd,  $J = 7.03, 7.03$  Hz, 2H, 3-H),  $1.69$  (spt,  $J = 6.53$  Hz, 1H, 4-H),  $2.90$ - $3.08$  (m, 4H, 2-H, OH,  $\text{NH}_2$ ),  $3.28$  (dd,  $J = 11.04, 8.03$  Hz, 1H, 1-H),  $3.60$  (dd,  $J = 11.04, 4.02$  Hz, 1H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 22.3$  (C5),  $23.3$  (C5'),  $24.7$  (C4),  $43.1$  (C3),  $50.9$  (C2),  $66.4$  (C1).

### 3.4.2.11. (*S*)-2-(2-(Mesitylamino)-ethylamino)-4-methylpentan-1-ol (**3.18**)

V 3.11 (HU-SZ-7, 8)

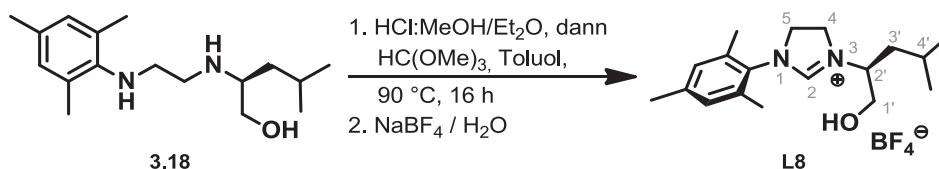


1.15 g des Ethyl-2-(mesitylamino)-2-oxoacetats (4.90 mmol) wurden in 12 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst, mit 719 mg des (*S*)-2-Amino-4-methylpentan-1-ols (6.14 mmol, 1.3 Äq.) versetzt und 16 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 20 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  verdünnt, die organische Phase nach der Phasentrennung mit jeweils 10 mL einer  $\text{HCl}$ -Lösung (1 M) und einer ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 1.57 g des Alkohols **3.17** als milchige Flüssigkeit erhalten, welche ohne weitere Reinigung und Charakterisierung in der nachfolgenden Reduktion eingesetzt wurde.

1.57 g des rohen Alkohols **3.17** wurden bei  $0^\circ\text{C}$  zu einer Suspension von 744 mg  $\text{LiAlH}_4$  (19.6 mmol, 4 Äq.) in 25 mL abs. THF zugegeben und 48 Stunden unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Lösung auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit 5.3 mL einer 15%-igen  $\text{NaOH}$ -Lösung in  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Nach dem Filtrieren über Celite und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurden 1.44 g des Diamins **3.18** als leicht gelblicher, amorpher Feststoff isoliert und direkt weiter verwendet.

### 3.4.2.12. (S)-3-(1-Hydroxy-4-methylpentan-2-yl)-1-mesityl-4,5-dihydro-1H-imidazol-3-ium-tetrafluoroborat (L8)

#### V 3.12 (HU-SZ-9)



Zu einer Lösung des Diamins **3.18** (max. 4.90 mmol) in 25 mL Et<sub>2</sub>O wurden bei 0 °C 2.58 mL einer methanolischen HCl-Lösung (2 M) hinzugegeben, woraufhin sich zeitnah ein weißer Feststoff bildete. Nach zehn Minuten des Rührens wurde die Reaktionsmischung filtriert und das erhaltene Salz wieder in 10 ml abs. Toluol gelöst. Nach Zugabe von 2.74 mL Triethylorthoformiat (16.5 mmol, 3.4 Äq.) bei 0 °C wurde das Reaktionsgemisch bei 90 °C 16 h lang gerührt und nach dem Abkühlen vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wurden 33 mL Wasser zugegeben, um das Imidazoliniumchlorid aufzulösen, und die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat gewaschen. Dann wurden 724 mg Natriumtetrafluorborat (6.59 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch 2 h bei RT gerührt. Zuletzt wurde das Imidazoliniumsalz mit 50 mL DCM aus der wässrigen Phase extrahiert. Die organische Phase wurde mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, von dem Lösungsmittel befreit und säulenchromatographisch aufgereinigt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:0 → 5:1), wobei 985 mg des Produktes **L7** (2.62 mmol, 53%) als gelbliches Salz erhalten werden konnten.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.59 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 20:1; UV, KMnO<sub>4</sub>, schmierte stark).

**Schmp.:** 116 °C.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.97 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, 6'-H), 1.00 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, 6'-H), 1.35 (ddd, *J* = 14.05, 8.28, 5.02 Hz, 1H, 3'-H), 1.53 (ddd, *J* = 14.31, 9.29, 5.52 Hz, 1H, 3'-H), 1.62 (spt, *J* = 6.27 Hz, 1H, 4'-H), 2.21-2.33 (m, 9H, ArCH<sub>3</sub>), 3.56 (dd, *J* = 12.05, 10.04 Hz, 1H, 1'-H),

3.79 (dd,  $J = 12.30, 3.76$  Hz, 1H, 1'-H), 4.03-4.28 (m, 5H, 4-H, 5-H, 2'-H), 6.94 (s, 2H, ArH), 8.07 (s, 1H, 2-H).

**IR** (Film)  $\nu = 3849(\text{w}), 3793(\text{w}), 3729(\text{w}), 3666(\text{w}), 3644(\text{w}), 3540(\text{sb}), 2962(\text{m}), 1666(\text{w}), 1632(\text{w}), 1537(\text{wb}), 1469(\text{wb}), 1384(\text{m}), 1260(\text{s}), 1090(\text{s}), 1021(\text{s}), 864(\text{w}), 799(\text{s})$ .

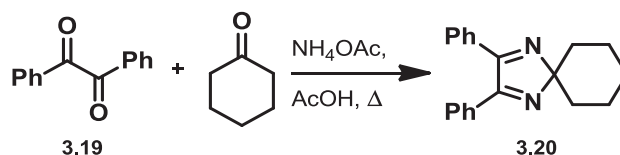
**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +27.0$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 289.2274, gef.: 289.2266.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[23]</sup>

*Synthese des NHC-Vorläufers L4***Darstellung des chiralen Diamins****3.4.2.13. 2,2-Spirocyclohexan-4,5-diphenyl-2H-imidazol (3.20)**

V 3.13 (HU-23)



158 g des Benzils (**3.19**) (0.75 mol) und 400 g Ammoniumacetat (5.19 mol, 6.9 Äq.) wurden in 1 L Eisessig gelöst, mit 80 mL Cyclohexanon (0.77 mol, 1.0 Äq.) versetzt und 2 h lang mit Hilfe eines Heizpilzes und eines KPG-Rührers unter Reflux stark gerührt. Die von gelblich zu dunkelgrün verfärbte Reaktionslösung wurde dann noch heiß und unter starkem Rühren in 3 L Wasser gegossen, nach 16 h filtriert, 6 x mit jeweils 200 mL Wasser gewaschen, an der HV getrocknet und fein zermörsert. Das hellbraune Pulver wurde nochmals 16 h an der HV und unter Zuhilfenahme eines warmen Wasserbades getrocknet und ergab 131 g des gewünschten Diamins **3.20** (umgerechnet 0.68 mol, 91%), wobei eine leichte Verunreinigung durch Benzil (0.05 mmol, 6%) anhand des NMRs und des Schmelzpunktes festgestellt wurde.

**Schmp.:** 99 °C (vgl. 105-106 °C laut Literatur<sup>[35]</sup>).

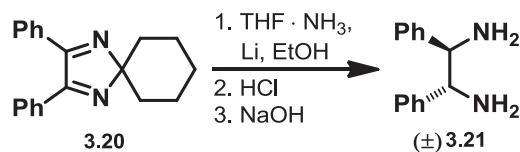
**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 1.69-1.78 (m, 2H, Cy-H), 1.78-1.86 (m, 4H, Cy-H), 1.92-2.01 (m, 4H, Cy-H), 7.32-7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.53 (m, 4H, Ph-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 24.2 (Cy-C), 25.8 (Cy-C), 34.8 (Cy-C), 104.2 (C2), 128.4 (Ar-C), 129.0(Ar-C), 130.1 (Ar-C), 133.2 (Ar-C), 164.2 (C4, C5).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

**3.4.2.14. 1,2-Diphenylethan-1,2-diamin (3.21)**

V 3.14 (HU-30, 31)

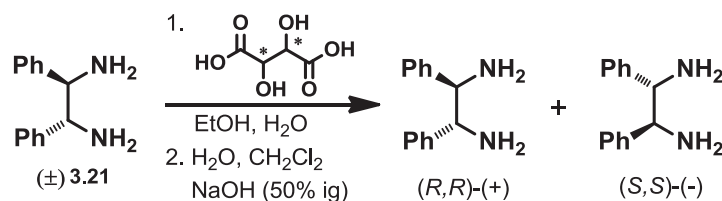


In einem 2L-4-Hals-Kolben, ausgestattet mit KPG-Rührer, Thermometer und Trockeneis-kühler, wurden 72.0 g des Diimins **3.20** (0.25 mol) in 400 mL THF gelöst und auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurde Ammoniakgas mittels einer Glaskanüle so lange in die Lösung eingeleitet, bis sich deren Volumen verdoppelt hatte. Zu dem Reaktionsgemisch wurden in starkem Argongegenstrom 6.94 g Lithium (1.00 mol, 4 Äq.) portionsweise zugegeben, wobei die Temperatur unterhalb von  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  gehalten wurde. Nach 30-minütigem Rühren wurden zudem 30 mL frisch getrocknetes Ethanol (1.00 mol, 4 Äq.) langsam hinzugegeben und das Gemisch weitere 20 min gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von 70.0 g Ammoniumchlorid (1.30 mol, 5.2 Äq.) bei  $-65\text{ }^\circ\text{C}$  gestoppt und durch Entfernen des Kühlbades auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gebracht. Nach der vorsichtigen Zugabe von 400 mL Wasser wurden die Phasen getrennt, die wässrige 3 x mit jeweils 300 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, die vereinigten organischen Phasen dann mit 200 mL NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer auf 200 mL eingeengt.

Nach dem Überführen der Lösung in einen 1L-2H-Kolben wurde sie auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt, unter starkem Rühren mit 300 mL einer wässrigen HCl-Lösung (2N) versetzt und 1 h lang bei RT stark gerührt. Anschließend wurden 500 mL Wasser hinzugegeben, die Phasen getrennt, die organische mit 150 mL Wasser extrahiert und die vereinigten wässrigen Phasen mit 300 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen, bevor sie dann vorsichtig mit 300 mL einer wässrigen NaOH-Lösung (2N) versetzt und 4 x mit jeweils 150 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert wurden. Das derart in die organische Phase überführte Produkt wurde mit 200 mL einer NaCl-Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und von den Lösungsmitteln befreit. Auf diese Weise konnten 48.7 g des racemischen Diamins **3.21** (0.23 mol, 91%) als ein ocker-farbener Feststoff isoliert werden.

**Schmp.:**  $75\text{ }^\circ\text{C}$  (vgl. 81-82  $^\circ\text{C}$  laut Literatur<sup>[35]</sup>).



3.4.2.15. (1*R*,2*R*)- und (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethan-1,2-diamin**(S,S)-(-)-Diamin: V 3.15 (HU-32)**

Eine Lösung von 42.5 g des racemischen Diamins **3.21** (0.20 mol) in 230 mL des frisch getrockneten Ethanols wurde auf 70 °C erhitzt, wobei die Temperatur aufgrund des Schmelzpunktes des Diamins (bei 82 °C) recht genau eingehalten wurde. Nach der Zugabe einer 70 °C-heißen, homogenen Lösung von 30.0 g (*L*)-(+)-Weinsäure (0.20 mol, 1.0 Äq.) in 230 mL des absoluten Ethanols fiel das Tartrat umgehend aus. Das Gemisch wurde unter ständigem Rühren langsam auf RT abgekühlt, um die Bildung eines einzigen großen Klumpens zu vermeiden. Dann wurde filtriert, 2 x mit jeweils 60 mL abs. Ethanol gewaschen und an der HV getrocknet.

Zur Umkristallisation wurde das Tartrat in 230 mL siedendem Wasser wieder aufgelöst, mit der gleichen Menge Ethanol versetzt und ganz langsam im Ölbad auf RT erwärmt (16 h). Die Kristalle wurden filtriert, mit 40 mL Ethanol gewaschen und erneut an der HV getrocknet. Das Umkristallisationsverfahren wurde 2 x mit jeweils 230 mL Ethanol und 230 mL Wasser wiederholt und abschließend lange an der HV getrocknet (Fritte als Zwischenstück zur Vermeidung von Stäuben in der Pumpe notwendig).

Zur Spaltung des Tartrat-Salzes wurde der Feststoff in 300 mL Wasser suspendiert und unter starkem Rühren auf 4 °C gekühlt. 23 mL einer 50%-igen wässrigen NaOH-Lösung wurden tropfenweise hinzugegeben, gefolgt von 150 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min lang gerührt, bevor die Phasen getrennt und die wässrige 2 x mit jeweils 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 50 mL einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der leicht gelbliche Feststoff wurde aus sehr viel Cyclohexan umkristallisiert, wobei die Temperatur bis max. 70 °C ansteigen durfte. Das Umkristallisieren wurde zwei Mal wiederholt. Nach ausgiebigem Trocknen an der HV konnten 10.4 g des (*S,S*)-(-)-Diamins (49.1 mmol, 49%) in Form von langen, weißen Nadeln gewonnen werden.

**Schmp.:** 81 °C (vgl. Lit.<sup>[35]</sup>: 81-82 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 1.53 (s, 4H, NH), 4.08 (s, 2H, 1-H, 2-H), 7.18-7.22 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.28 (m, 8H, Ar-H).  
( $\rightarrow$  Signalsatz identisch für das (*R,R*)-(+)-Diamin)

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{23} = -106.0^\circ$  ( $c = 1.1$ , CH<sub>3</sub>OH; vgl. Lit.<sup>[35]</sup>:  $-106.5^\circ$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[35]</sup>

#### **Isolierung des (*R,R*)-(+)-Diamins: V 3.16 (HU-33)**

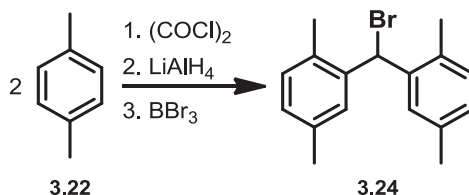
Die Mutterlaugen aller Umkristallisationen und alle Filtrate wurden vereinigt und bei 100 mbar, 60 °C und unter Eiskühlung am Rotationsverdampfer eingengt. Der zurückgebliebene schmierige, rot-braune Feststoff wurde in 250 mL Wasser suspendiert und unter starkem Rühren mit 25 mL einer wässrigen 50%-igen NaOH-Lösung, gefolgt von 200 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> versetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurden die Phasen getrennt, die wässrige 2 x mit jeweils 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 50 mL einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der so erhaltene ocker-farbene Feststoff wurde, analog zum beschriebenen Verfahren bezüglich des (*S,S*)-(-)-Diamins, mit (*D*)-(-)-Weinsäure umgesetzt. Nach mehrfacher Umkristallisation und anschließender Umsetzung mit NaOH analog zum Verfahren bei dem Enantiomer konnten 11.1 g des Rohproduktes als gelbliche Kristalle isoliert werden. Nach viermaliger Umkristallisation konnten schließlich 6.86 g des (*R,R*)-(+)-Diamins (32.3 mmol, 32%) als farblose, lange, nadelförmige Kristalle erhalten werden. Zudem wurden die Mutterlaugen der Umkristallisationen eingengt und für eine spätere Aufreinigung aufbewahrt.

**Schmp.:** 79-80 °C (vgl. Lit.<sup>[35]</sup>: 81-82 °C).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{23} = +106.1^\circ$  ( $c = 1.1$ , CH<sub>3</sub>OH; vgl. Lit.<sup>[35]</sup>:  $+106 \pm 1^\circ$ ).

## 3.4.2.16. 2,2'-(Brommethyl)di(1,4-dimethylbenzol) (3.24)

V 3.17 (HU-KV-279, 280, 283)



5.25 mL des Oxalylchlorids (61.0 mmol) wurden bei 5 °C langsam zu einer Lösung von 6.15 mL *p*-Xylol (**3.22**) (50.0 mmol, 0.8 Äq.) in 250 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch portionsweise mit 6.65 g AlCl<sub>3</sub> (50.0 mmol, 0.8 Äq.) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach einer erneuten Zugabe von 6.15 mL *p*-Xylol (50.0 mmol, 0.8 Äq.) wurde nochmals 13 h bei RT gerührt, bevor die Reaktion durch die Zugabe in 100 mL Wasser bei 5 °C gestoppt wurde. Nach weiteren 10 min wurden die Phasen getrennt, die wässrige mit 50 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, sodass insgesamt 10.0 g des Di-(2,5-dimethylphenyl)methanons (42.0 mmol, 69%) als farbloses Öl isoliert werden konnten.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 2.49 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.60 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 7.35-7.40 (m, 6H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 20.2 (C1-CH<sub>3</sub>), 20.8 (C4-CH<sub>3</sub>), 130.6 (C3), 131.3 (C6), 131.8 (C5), 134.9 (C2), 134.9 (C1), 139.1 (C4), 201.1 (CO).

Zur Reduktion des Ketons wurden 2.50 g LiAlH<sub>4</sub> (65.8 mmol, 1.6 Äq.) in 100 mL Et<sub>2</sub>O gelöst und auf -60 °C gekühlt. Nach dem Zutropfen des Eduktes wurde das Reaktionsgemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt und innerhalb von 2.5 h auf RT erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gestoppt und über Celite filtriert. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer konnten 9.40 g des Di-(2,5-dimethylphenyl)methanols (39.0 mmol, 93%) als weißer Feststoff erhalten werden.

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 2.24$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.09 (s, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 7.00 - 7.07 (m, 4H, 5-H, 6-H), 7.12 (s, 2H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 18.8$  ( $\text{C1-CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{C4-CH}_3$ ), 70.3 ( $\text{COH}$ ), 127.2 ( $\text{C5}$ ), 128.3 ( $\text{C3}$ ), 130.5 ( $\text{C6}$ ), 132.7 ( $\text{C1}$ ), 135.6 ( $\text{C2}$ ), 140.7 ( $\text{C4}$ ).

2.00 g des Di-(2,5-dimethylphenyl)methanols (8.32 mmol) wurden in 50 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. 8.12 g  $\text{BBr}_3$  (32.4 mmol, 3.9 Äq.) wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Dann wurde es in 20 mL Eiswasser geschüttet, die Phasen wurden getrennt und die wässrige mit 20 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt; dabei konnten 3.46 g des sekundären Bromids **3.24** (10.4 mmol, 95%) als weißer Feststoff isoliert werden.

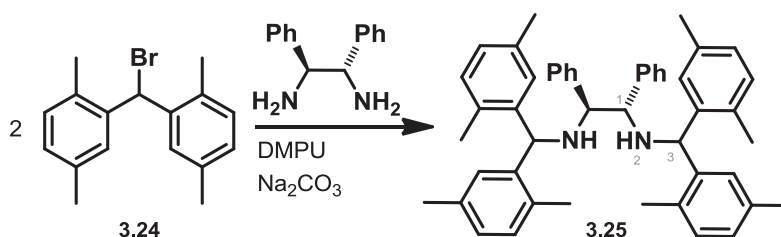
**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 2.27$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.31 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 6.53 (s, 1H,  $\text{CHBr}$ ), 6.99 - 7.04 (m, 4H, 5-H, 6-H), 7.31 (s, 3H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 18.9$  ( $\text{C1-CH}_3$ ), 21.3 ( $\text{C4-CH}_3$ ), 51.5 ( $\text{CHBr}$ ), 129.0 ( $\text{C5}$ ), 130.3 ( $\text{C3}$ ), 130.5 ( $\text{C6}$ ), 133.9 ( $\text{C1}$ ), 136.0 ( $\text{C2}$ ), 138.4 ( $\text{C4}$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein. <sup>[18,37]</sup>

### 3.4.2.17. (1*S*,2*S*)-*N,N*-Di(di(2,5-dimethylphenyl)methyl)-1,2-diphenylethan-1,2-diamin

V 3.18 (HU 49)



Zunächst wurde DMPU über sehr gut ausgeheiztem Molsieb für 2 h getrocknet. Dann wurden 210 mg des Diamins (-)-**3.21** (0.99 mmol) und 500 mg Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.72 mmol, 4.0 Äq.) in 2.5 mL des DMPU für 15 min rühren gelassen. Etwa 600 mg des Bromids **3.24** (1.97 mmol, 2.0 Äq.) wurden sorgfältig unter Argon abgewogen, in weiteren 1 mL DMPU gelöst und zum Reaktionsgemisch hinzuge tropft, woraufhin das Gemisch 3 h auf 120 °C erwärmt wurde. Nach dem Abkühlen wurden jeweils 10 mL H<sub>2</sub>O und Et<sub>2</sub>O hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase 3 x mit je 10 mL extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 2 x mit je 4 mL NaCl-Lösung und H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und nach dem Entfernen des Lösungsmittels säulenchromatographisch schnell an Kieselgel gereinigt (CH/EA, 30:1 → 15:1 → 0:1 → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 5:1). Es konnten 200 mg des Diamins **3.25** (Lösungsmittel rausgerechnet; 0.19 mmol, 20%) als klares Öl isoliert werden.

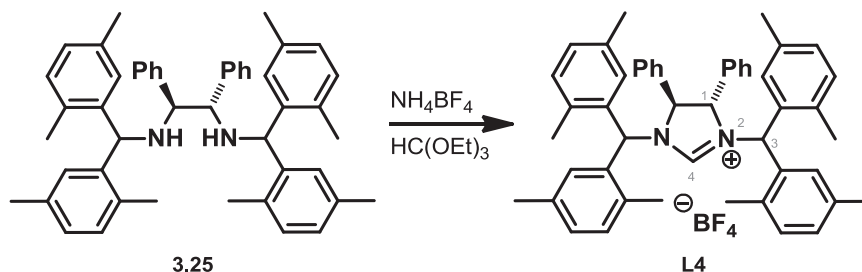
**DC:**                      Alkohol **3.23**                      R<sub>f</sub> = 0.06 (CH/EA 30:1, gelb mit Anisaldehyd);  
                                  Diamin **3.25**                      R<sub>f</sub> = 0.63 (CH/EA 30:1, gelb mit Anisaldehyd).

**<sup>1</sup>H-NMR:**                      (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.96 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.01 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 2.35 (s, 12 H, 2x CH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 2H, 1-H), 4.95 (s, 2H, 3-H) 6.99-7.11 (m, 15H, Ar-H), 7.18-7.26 (m, 7H, Ar-H), 7.75 (s, 2H, 2-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[18]</sup>

### 3.4.2.18. (4*S*,5*S*)-1,3-Di(di(2,5-dimethylphenyl)methyl)-4,5-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium-tetrafluoroborat (**L4**)

V 3.19 (HU-61)



877 mg des Diamins **3.25** (1.34 mmol), 168 mg  $\text{NH}_4\text{BF}_4$  (1.60 mmol, 1.2 Äq.) und 3.3 mL  $\text{HC}(\text{OEt})_3$  (20.0 mmol, 15 Äq.) wurden zusammengegeben und für 1.5 h auf 120 °C erhitzt. Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag in einer gelben Mutterlauge. Das Gemisch wurde am Rotationsverdampfer und später am Hochvakuum (3 h) von dem übrigen Orthoester befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ( $\text{CH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1:1  $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$   $\rightarrow$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  25:1) lieferte 506 mg des NHC-Vorläufers **L4** (umgerechnet 0.64 mmol, 70%) als leuchtend gelben Feststoff ohne erkennbare Verunreinigungen, außer etwas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im NMR. Eine Umkristallisation aus Ethanol mit sehr langsamem Ausfällen und Abdekantieren des Filtrats bei 0 °C, gefolgt von mehrfachem Waschen mit kaltem Ethanol und erneutem Abdekantieren lieferte schließlich saubere weiße Kristalle.

**DC:**  $R_f = 0.22$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1).

**Schmp.:** 254 °C (vgl. Lit.<sup>[18]</sup>: 255-257 °C).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 1.79$  (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.14 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.15 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2.57 (s, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 5.24 (s, 2H, 1-H), 5.73 (s, 2H, 3-H), 6.67 (s, 2H, Ar-H), 6.82 (s, 1H, 4-H), 6.99-7.05 (m, 4H, Ar-H), 7.10-7.17 (m, 6H, Ar-H), 7.22-7.25 (m, 4H, Ar-H), 7.47-7.51 (m, 6H, Ar-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 18.4$  ( $\text{CH}_3$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 58.2 (C1/C3), 73.1 (C1/C3), 121.1 (Ar-C), 128.3 (Ar-C), 129.1 (Ar-C), 130.0 (Ar-C), 130.1 (Ar-C), 130.5 (Ar-C), 131.1 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 131.6 (Ar-C), 131.8 (Ar-C), 132.0 (Ar-C), 133.6 (Ar-C), 136.6 (Ar-C), 137.0 (Ar-C), 154.8 (C4).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = -442^\circ$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; vgl. Lit.<sup>[18]</sup>:  $-442^\circ$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[18]</sup>

### Synthese des NHC-Vorläufers L9

#### 3.4.2.19. (S)-5-(tert-Butyl)-2-phenyl-5,6-dihydrooxazolo[2,3-c][1,2,4]triazol-2-ium-tetrafluoroborat (L9)

V 3.20 (HU-55, 56, 57)



Eine Spatelspitze Molsieb (4 Å) wurde im Schlenkrohr aktiviert und dazu verwendet, eine Lösung von 206 mg des sehr nass gelieferten, kommerziell erhältlichen Oxazolidin-2-ons **3.26** (1.44 mmol) in 2.2 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1 h lang gut zu trocknen. Parallel wurden 296 mg des Meerweinsalzes (2.00 mmol, 1.4 Äq.) in 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Nach dem Abkühlen beider Ansätze auf  $0^\circ\text{C}$  wurde das Oxazolidinon zum Meerweinsalz hinzuge tropft, wobei das verbliebene Molsieb mehrfach mit insgesamt 1.8 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgespült wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 25 h bei RT gerührt, erneut auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und 3 x mit jeweils 4 mL einer eisgekühlten, gesättigten  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, wobei zum Spülen der Glasgefäße ebenfalls eiskaltes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verwendet wurde. Die wässrigen Phasen wurden 2 x mit jeweils 5 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$

getrocknet und am Rotationsverdampfer von dem Lösungsmittel befreit. Das gelbe, dünnflüssige Öl wurde direkt weiter umgesetzt. (DC:  $R_f = 0.16$  (CH/EA 1:1, grau; Edukt:  $R_f = 0.51$  rosa-orange, nicht UV; Produkt zersetzte sich bei der wässrigen Aufarbeitung teilweise wieder zum Edukt).

Dazu wurden die knapp 229 mg des Iminoethers (max. 1.44 mmol) in 1 mL THF gelöst und 2 h über Molsieb gerührt. 0.20 mL des Triethylamins (1.44 mmol, 1.0 Äq.) und 0.14 mL des Phenylhydrazins (1.44 mmol, 1.0 Äq.) wurden ebenfalls in jeweils 1 mL THF gelöst und 16 h über Molsieb getrocknet. Das Triethylamin und das Phenylhydrazin wurden zum Iminoether zugegeben. Nach dem Nachspülen mit 0.5 mL THF wurde das hellbraune Reaktionsgemisch 7 d lang bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde das Rohprodukt im Vakuum aufkonzentriert und 8 x mit jeweils 7 mL eines Petrolether/Et<sub>2</sub>O-Gemisches (4:1) gewaschen. Die Abtrennung von dem pulverisierten verbliebenen Molsieb erwies sich jedoch trotz der Versuche, das Produkt mittels CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aus dem Molsieb herauszulösen und es so von jenem abzutrennen, als schwierig. Das Rohprodukt wurde am Vakuum gut getrocknet und direkt im nächsten Schritt eingesetzt.

Dazu wurde das gesamte Phenylhydrazon in 14 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, mit 0.20 mL eines HBF<sub>4</sub>·Et<sub>2</sub>O-Komplexes (1.44 mmol, 1.0 Äq.) versetzt, 30 min bei RT gerührt und aufgrund stark hygroskopischer Eigenschaften unter Argon am Rotationsverdampfer eingeeengt. Bei dem erneuten Lösen des Salzes in einem Gemisch aus 2.4 mL abs. Methanols (14.4 mmol, 10 Äq.) und 4.80 mL des Orthoesters HC(OEt)<sub>3</sub> (28.8 mmol, 20 Äq.) färbte sich die Lösung dunkelrosa. Das Reaktionsgemisch wurde in einem *pyrex*-Schlenkrohr 18 h lang bei 80 °C gerührt, abgekühlt, eingeeengt und 2 h im Vakuum getrocknet. Es konnten 258 mg des dem NMR zufolge verunreinigten Rohproduktes als brauner Feststoff isoliert werden, wobei sich die Substanz kaum in CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>O oder Methanol lösen ließ, was vermuten ließ, dass es sich teilweise um Molsieb handelte. Daraufhin wurde der Feststoff in Methanol 30 min bis zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Das eingeeengte Filtrat wurde schnell säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 40:1 → 0:1) aufgereinigt und lieferte 59.0 mg des Triazoliumsalzes **L9** (0.18 mmol, 12%) als beige-farbenen, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> löslichen Feststoff.

**DC:**  $R_f = 0.34$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 10:1, nur UV).



**Schmp.:** 139 °C (vgl. Lit.<sup>[69]</sup>: 141 °C).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1.03 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.00 (dd, *J* = 11.92, 3.19 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.06-4.16 (m, 1H, CHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 4.27 (dd, *J* = 7.81, 3.44 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 7.29-7.34 (m, 1H, Ph-H), 7.38 (dd, *J* = 7.64, 7.64 Hz, 2H, Ph-H), 7.67 (d, *J* = 7.72 Hz, 2H, Ph-H), 9.00 (s, 1H, 1-H).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +11.0^\circ$  (*c* = 0.99, CH<sub>3</sub>OH; vgl. Lit.<sup>[69]</sup>: +11.1°).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[69]</sup>

### S<sub>N</sub>2'-Substitution

#### **AAV 3.1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur S<sub>N</sub>2'-Reduktion von propargylischen Elektrophilen mit racemischen Kupfer-Carben-Komplexen (zur Kalibration)**

Sowohl Toluol als auch PMHS wurden aufgrund der starken Sauerstoffempfindlichkeit von Kupferhydriden durch mehrfaches sorgfältiges Einfrieren unter Argon und Auftauen im Hochvakuum entgast. 3 mol% CuCl, 9 mol% NaO*t*-Bu und 3 mol% des Imidazoliumsalzes wurden in absolutem, entgastem Toluol suspendiert und für 1 h bei 40 °C gerührt oder alternativ in einem 100 °C warmem Wasserbad binnen 40 min abkühlen gelassen, gefolgt von der Zugabe von 2 Äq. PMHS bei RT und 5-minütigem Rühren. Anschließend wurde das Alkin hinzugegeben und die Reaktion bis zur Vollendung (Reaktionskontrolle mittels DC) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin langsam und vorsichtig in eine eiskalte Lösung von 2 Äq. TBAF · 3 H<sub>2</sub>O in THF abs. (20 mL/mmol) gegossen und 1 h lang gerührt. Nach dem Beenden der Reaktion mittels Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (5 mL/mmol) und der Filtration über eine Schicht Kieselgel/Celite (je ca. 20 g) und gründlichem Nachspülen mit Et<sub>2</sub>O (250 mL/mmol) wurde das Lösungsmittel am

<sup>69</sup> U. Kallfass, Dissertation, RWTH Aachen, 2002.

Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EA 10:1  $\rightarrow$  4:1).

### **AAV 3.2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur stereoselektiven $S_N2'$ -Reduktion von propargylischen Elektrophilen mit chiralen Kupfer-Carben-Komplexen**

3 mol% des Kupfersalzes, 9 mol% NaOt-Bu und 3 mol% des chiralen NHC-Vorläufers wurden in einem Schlenkrohr unter Argon in trockenem, mehrfach entgastem Toluol (1.8 mL) suspendiert und 5 min lang mit einem Heißluftfön auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wurde PMHS (0.1 mL, 1.22 mmol, 2.0 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 5 min lang bei RT gerührt, bevor es mittels eines Kryostates auf eine bestimmte Temperatur zwischen -60 °C und 0 °C abgekühlt wurde. Nach der Zugabe von *trans*-Decahydro-naphthalin (0.25 Äq.) als internem Standard und dem propargylischen Elektrophil (0.61 mmol) in 1.2 mL Toluol wurde das Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur gerührt und mittels DC-Kontrolle beobachtet. Währenddessen wurden in immer längeren Abständen Proben aus dem Reaktionsgemisch entnommen, um den Umsatz zu verfolgen. Zu diesem Zweck wurden jeweils ca. 10  $\mu$ L der Reaktionslösung nach intensivem Schütteln entnommen und zu 0.5 mL einer auf 0 °C bzw. -30 °C gekühlten Lösung von *n*-Bu<sub>4</sub>NF  $\cdot$  3 H<sub>2</sub>O (2 Äq.) in absolutem THF hinzugegeben. Das Gemisch wurde binnen einer Stunde auf RT erwärmt und mit 3 Tropfen einer wässrigen gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt. Nach der Zugabe einer Spatelspitze Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und der Filtration über eine kurze Pipettensäule (Watte / Sand / 1.5 cm SiO<sub>2</sub> / 0.5 cm Celite; Laufmittelgemisch EtOAc/EtOH 4:1) wurde der Reaktionsumsatz durch Injektion von 3  $\mu$ L der aufgefangenen Lösung mittels GC-Analyse bestimmt. Hierzu wurde vorab durch Messen unterschiedlicher Epoxid/Allenol/Interner Standard-Gemische (im Verhältnis 3:3:1, 1:3:1, 3:1:1, 2:2:1 und 1:1:1) eine Calibrationskurve erstellt und ein Korrekturfaktor (RF) aus der Steigung bestimmt. Der jeweilige Umsatz wurde mit Hilfe der folgenden Gleichung ermittelt:

$$\text{Umsatz [\%]} = 100 - \frac{100 \cdot m(\text{Std.}) \cdot \text{Fläche}(\text{Std.})}{\text{Fläche}(\text{Edukt}) \cdot M(\text{Edukt}) \cdot n(\text{Edukt})} \cdot \text{RF}$$

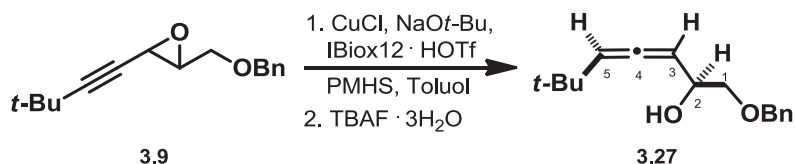
Die folgenden Ofenprogramme wurden für die Umsetzung des Epoxids **3.9** verwendet: achiral: 60 °C, 0 min, 3 °C/min → 180 °C (40 min insgesamt; Peaks: Edukt **3.9** bei 37.63 min, Produkt-Diastereomere **3.27**: 37.33 und 37.24 min); chirale GC: 60 °C, 0 min, 0.5 °C/min → 170 °C, 0 min (220 min insgesamt, Peaks: Edukt-Enantiomere **3.9** bei 206.63 und 207.42 min, Produkt-Enantiomere des Hauptdiastereomers **3.27**: 208.50 und 209.20 min).

Für den freien Epoxyalkohol **3.29** (HU-26-B, HU-112) wurden die folgenden Ofenprogramme verwendet: achiral: 40 °C, 0 min, 10 °C/min → 280 °C (25 min insgesamt; Peaks: Edukt bei 8.85 min, Produkt-Diastereomer: 15.41 und 15.44 min, interner Standard Decalin: 6.78 min); chirale GC: 40 °C, 0 min, 1 °C/min → 220 °C, 10 min (180 min insgesamt, Peaks: Edukt-Enantiomere bei 77.22 und 77.56 min, Produkt-Enantiomere des Hauptdiastereomers: 129.77 und 130.88 min).

Für das Carbonat **3.14** wurden die folgenden Ofenprogramme optimiert: achiral: 60 °C, 0 min, 3 °C/min → 220 °C (Peaks: Edukt **3.14** bei 47.78 min, Produkt-Diastereomere: 37.38 min, *trans*-Decalin als interner Standard: 7.76 min); chirale GC: 60 °C, 0 min, 3 °C/min → 220 °C, 20 min (73 min insgesamt, Peaks: Edukt **3.14** bei 63.32 min, Produkt-Enantiomere des Hauptdiastereomers: 47.65 und 47.89 min, *trans*-Decalin als interner Standard: 13.17 min); chirale GC: 55 °C, 0 min, 0.5 °C/min → 220 °C, 0 min (330 min insgesamt, Peaks: Edukt **3.14** bei 278.14 min, Produkt-Enantiomere des Hauptdiastereomers: 207.54 und 208.23 min, *trans*-Decalin als interner Standard: 26.53 min).

3.4.2.20. Darstellung des racemischen Allens **3.27** mit IBiox12 · HOTf zur Kalibration

## V 3.21 (HU 7)



Gemäß AAV 3.1 wurden 3.0 mg CuCl (0.03 mmol, 5 mol%), 6.0 mg NaOt-Bu (0.06 mmol, 10 mol%) und 12.0 mg Biox12 · HOTf (0.03 mmol, 3 mol%) in 2 mL Toluol suspendiert und für 5 min auf 100 °C erhitzt. Da die charakteristische Gelbfärbung der vermeintlich aktiven Katalysatorspezies ausblieb, wurden nochmals 3.0 mg CuCl und nach Ausbleiben der Färbung weitere 10.0 mg NaOt-Bu einer anderen Charge hinzugegeben. Die hellgelbe Reaktionslösung wurde binnen 45 min im anfangs 100 °C heißen Wasserbad abkühlen gelassen. Nach dem Zutropfen von 0.1 mL PMHS bei RT wechselte die Lösungsfarbe zu gelb-braun. Nach weiteren 7 min wurde das Epoxid **3.9** langsam zugegeben. Nach 16 h des Rührens und DC-Kontrolle wurde gemäß AAV 3.1 aufgearbeitet. Die säulenchromatographische Aufreinigung lieferte 148 mg des noch Cyclohexan enthaltenden Allens **3.27** (umgerechnet 0.55 mmol, 91%) in Form eines klaren Öles mit einem  $dr > 95:5$  laut NMR-Untersuchungen.

**DC:**  $R_f = 0.16$  (CH/EA 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.39\text{-}7.29$  (m, 5H, Ar-H), 5.34-5.28 (m, 2H, H-1), 4.60 (d,  $J = 2$  Hz, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.39-4.33 (m, 1H, H-2), 3.57 (dd,  $J = 9.5, 3.5$  Hz, 1H, H-5), 3.57 (dd,  $J = 9.5, 7.5$  Hz, 1H, H-3), 2.33 (d,  $J = 4$  Hz, 1H, -OH), 1.05 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 200.2$  (x, C-4), 137.9 (x,  $\text{C}_{\text{Ar-1}}$ ), 128.4 (+,  $\text{C}_{\text{Ar-3}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar-5}}$ ), 127.8 (+,  $\text{C}_{\text{Ar-2}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar-4}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar-6}}$ ), 106.3 (+, C-5), 93.5 (+, C-3), 74.1 (-,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 73.4 (-, C-1), 68.6 (+, C-2), 31.8 (x, C-6), 30.1 (+,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[32]</sup>

# 4

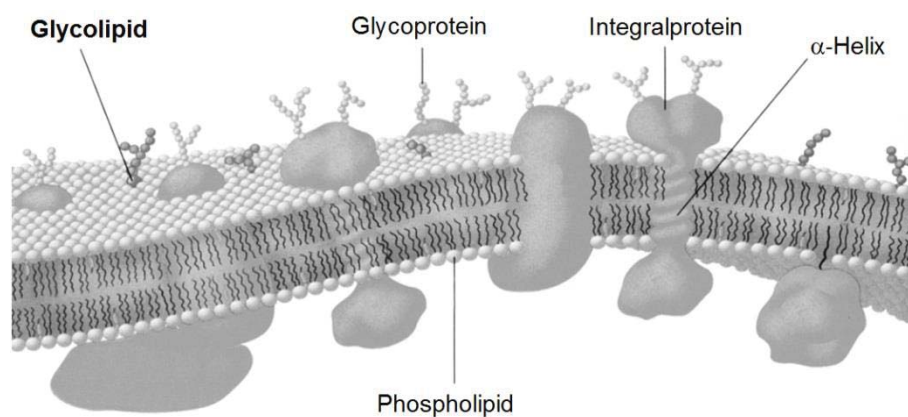
---

## **Studien zur Synthese eines PGL-I-Analogons mittels Münzmetallkatalyse**

---

## 4.1. Motivation und Zielstellung

Glycolipide kommen in allen Geweben auf der Außenseite der Plasmamembran vor und dienen als Rezeptoren für Zell-Zell-Erkennung und Zelladhäsion. Abbildung 4.1 zeigt exemplarisch ein solches Glycolipid auf einer Zellmembran mit seinem lipophilen Fettsäure-Teil, durch den hydrophoben Effekt und schwache *Van der Waals*-Kräfte innerhalb der Zellmembran verankert, während sich der hydrophile Oligosaccharid-Rest außerhalb der Membran befindet.<sup>[1]</sup>



**Abbildung 4.1.** Glycolipide auf eukaryotischer Zelloberfläche.

Das Phenolische Glycolipid I (PGL-I) wurde ausschließlich auf der Zelloberfläche des *Mycobacterium leprae* entdeckt, welches die Infektionskrankheit Lepra, eine chronische Erkrankung der Haut, der peripheren Nerven und selten auch anderer Organe auslöst. Lepra wurde im Jahre 1873 von dem norwegischen Arzt *G. Armauer Hansen* bakteriologisch nachgewiesen. Ihre Übertragung erfolgt höchstwahrscheinlich *via* Tröpfcheninfektion und die Inkubationszeit liegt zwischen wenigen Monaten und 30 Jahren. Aufgrund der fortschreitenden und permanenten Schädigung der Haut, Nerven, Gliedmaßen und Augen ist Lepra eine verstümmelnde Krankheit; sie tritt heutzutage hauptsächlich in den Dritte-Welt-Ländern wie Indien und Brasilien auf.<sup>[2, 3, 4]</sup>

---

<sup>1</sup> D. Voet, J. G. Voet, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, Ed. A. G. Beck-Sickinger, U. Hahn, Wiley-VCH, Weinheim 2002.

<sup>2</sup> G. J. Blaauw, B. J. Appelmek, *Protein-Carbohydrate Interactions in Infectious Diseases*, Ed. C. A. Bewley, RSC, Cambridge 2006, 6–20.

Ob eine Infektion zur Erkrankung führt und wie stark diese ausgeprägt wird, hängt von der Immunkompetenz des Infizierten ab, die sowohl durch genetische als auch durch Umweltfaktoren wie Hygiene und Ernährung geprägt ist. Es wird angenommen, dass zwei Millionen Menschen weltweit an Behinderungen aufgrund von Lepra leiden. Allein im Jahr 2010 sind laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) 228.474 Menschen neu erkrankt.<sup>[5]</sup> Problematisch ist dabei vor allem, dass Lepra bislang nicht früh genug diagnostiziert werden kann, um der Schädigung von Nerven zuvorzukommen.

Zur Vermeidung starker Resistenzentwicklung erfolgt die Therapie von Lepra häufig mittels einer Dreierkombination von Antibiotika. Diese besteht aus dem antibiotischen Sulfonamid *Dapson*, welches die Folsäuresynthese des Mykobakteriums unterdrückt, kombiniert mit dem bakteriziden *Rifampicin*, das die bakterielle DNA-abhängige RNA-Polymerase hemmt, und dem *Clofazimin*, welches zu der Gruppe der kationisch amphiphilen Medikamente gehört und als funktioneller Hemmer der sauren Sphingomyelinase fungiert.<sup>[6, 7, 8]</sup>

Das *M. leprae* gehört zu den obligaten Parasiten und kann außerhalb des menschlichen Körpers bis zu 10 Tage überleben. Seine Anzucht ist auf keinem bekannten Nährboden, wohl aber im neunbändigen Gürteltier und in der Pfote der Maus möglich. Dabei sind die betroffenen Körperregionen durch eine vergleichsweise niedrige Temperatur gekennzeichnet, welche das Wachstum von *M. leprae* begünstigt. Die Keimteilung erfolgt ohne Sporenbildung und nur etwa alle 12 Tage. Im Jahre 2000 konnte das Genom von *M. leprae* entschlüsselt werden, was Hoffnung auf neue Informationen über die Biologie des nicht-kultivierbaren Bakteriums eröffnet.<sup>[9]</sup>

---

<sup>3</sup> A. Rambukkana, *Curr. Opin. Microbiol.* **2001**, *4*, 21–27.

<sup>4</sup> J. S. Spencer, P. J. Brennan, *Lepr. Rev.* **2011**, *82*, 344–357.

<sup>5</sup> Jahresbericht **2011** der Deutschen Lepra- und Tuberkulosehilfe e.V. (DAHW).

<sup>6</sup> <http://www.dahw.de/lepra-tuberkulose-buruli/lepra>, Stand: 12.11.2012.

<sup>7</sup> J. Kornhuber, M. Muehlbacher, S. Trapp, S. Pechmann, A. Friedl, M. Reichel, C. Mühle, L. Terfloth, T.

Groemer, G. Spitzer, K. Liedl, E. Gulbins, P. Tripal, *PLoS ONE*. **2011**, *6*, e23852.

<sup>8</sup> *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*, Ed. M. J. O’Neil, 14. Auflage, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, **2009**.

<sup>9</sup> R. Brosch, S. V. Gordon, K. Eiglmeier, T. Garnier, S. T. Cole, *Res. Microbiol.* **2000**, *151*, 135–142.



Bislang konnte gezeigt werden, dass *M. leprae* hauptsächlich die Schwannschen Zellen des menschlichen peripheren Nervensystems angreift. Ein solches Nervensystem mit seinen charakteristischen Bestandteilen ist in Abbildung 4.2<sup>[10]</sup> und Abbildung 4.3<sup>[3]</sup> verdeutlicht.

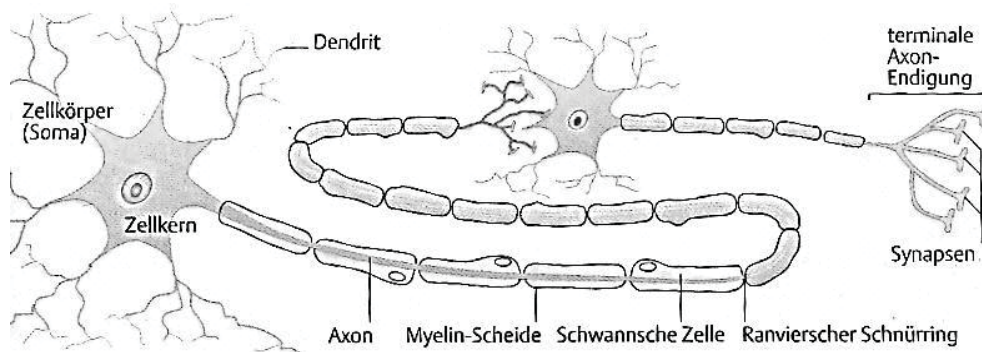
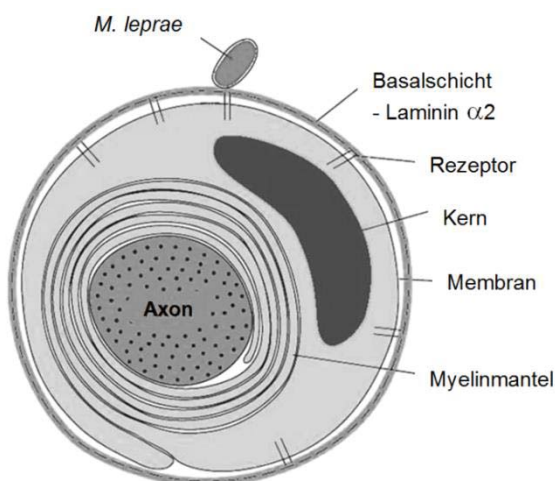


Abbildung 4.2. Aufbau von Nervenzellen.

Die Membran der Schwannschen Zelle ist komplett von einer Basalschicht umhüllt, deren Komponenten mit den Zellmembran-Rezeptoren wechselwirken, so die Signaltransduktionswege öffnen und die Aktivität der Zellen regeln.<sup>[11]</sup> Aus diesem Grunde scheint die Basalschicht bei der Wechselwirkung mit *M. leprae* nicht als eine schützende Barriere zu fungieren sondern vielmehr die bakterielle Invasion zu fördern.<sup>[3]</sup>



Das verschafft dem Bakterium einen signifikanten Überlebensvorteil. Das Fehlen eines antimikrobiellen zellulären Mechanismus in der Schwannschen Zelle ermöglicht zudem die permanente Replikation des Bakteriums. Des Weiteren wird das Eindringen von Medikamenten durch die Blut-Nerv-Schranke limitiert, sodass die bakterielle Vermehrung quasi ungehemmt stattfinden kann.<sup>[3, 4]</sup>

Abbildung 4.3. *M. Leprae* auf der Schwannschen Zelle.

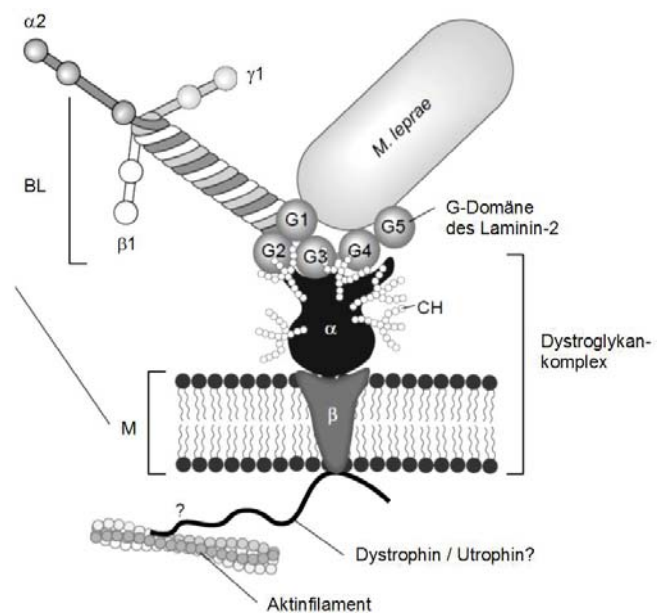
<sup>10</sup> J. Koolmann, K.-H. Röhm, *Taschenatlas der Biochemie*, 3. Auflage, Thieme, Stuttgart 2003.

<sup>11</sup> G. M. Edwards, F. H. Wilford, X. W. Liu, L. Henninghausen, J. Djiane, C. H. Streuli, *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 9495–9500.



Als Folge der Zellinvasion durch das *M. leprae* wird der Myelinmantel in der Schwannschen Zelle beschädigt; es tritt ein fortschreitender Verlust der Empfindlichkeit von dem betroffenen Nerv abwärts ein. Zudem geben biologische Untersuchungen Grund zu der Annahme, dass das Glycoprotein an T-Lymphozyten bindet und damit die Lymphozyten-Proliferation hemmt.<sup>[2, 12]</sup>

PGL-I spielt bei der ersten, entscheidenden Wechselwirkung mit der menschlichen Schwannschen Zelle als spezifisches Antigen auf der Zellmembran des *M. leprae* eine wichtige Rolle in der Pathogenese. Es bindet, wie in Abbildung 4.4 gezeigt ist, nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip an das spezifische Glycoprotein *Laminin- $\alpha$ 2* auf der Basalschicht (BL), welches eine Brücke zwischen den Bazillen und dem Laminin-Rezeptor auf der Oberfläche der Schwannschen Zelle darstellt. Das *Laminin- $\alpha$ 2* besteht aus drei Polypeptidketten,  $\alpha$ 2,  $\beta$ 1 und  $\gamma$ 1, wobei die  $\alpha$ 2-Kette hauptverantwortlich für die Wechselwirkung mit dem Bakterium zu sein scheint. Als eine stark divergente Region der  $\alpha$ 2-Kette spielen dabei die *Laminin-Typ-G-Module LG 1-5* am Carboxylende der Polypeptidkette eine entscheidende Rolle.<sup>[4, 13]</sup>



**Abbildung 4.4.** Interaktion des *M. Leprae* mit dem Glycoprotein *Laminin- $\alpha$ 2* auf der Schwannschen Zelle.

Der Laminin-Rezeptor auf der Schwannschen Zellmembran, das *Dystroglycan*, ist eine hoch-glycosylierte Komponente des *Dystrophin*-Glycoprotein-Komplexes. Dabei bindet das Transmembranprotein  $\beta$ -*Dystroglycan* wahrscheinlich an *Dystrophin*-enthaltende Zytoskelettproteine in dem Nerv, während das periphere Membranprotein  $\alpha$ -*Dystroglycan*

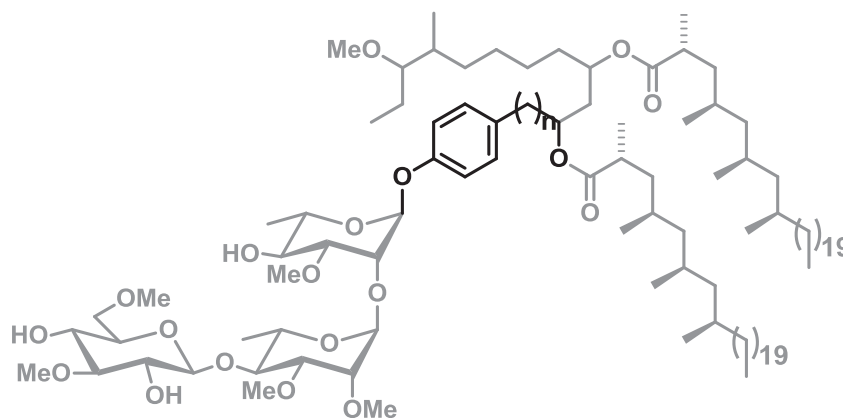
<sup>12</sup> a) R. B. Oliveira, M. T. Ochoa, P. A. Sieling, T. H. Rea, A. Rambukkana, E. N. Sarno, R. L. Modlin, *Infection and Immunity* **2003**, *71*, 1427–1433; b) N. Tapinos, M. Ohnishi, A. Rambukkana, *Nat. Med.* **2006**, *12*, 961–966.

<sup>13</sup> a) A. Rambukkana, J. L. Salzer, P. D. Yurchenco, E. I. Tuomanen, *Cell* **1997**, *88*, 811–821; b) A. Rambukkana, H. Yamada, G. Zanazzi, T. Mathus, J. L. Salzer, P. D. Yurchenco, K. P. Campbell, V. A. Fischetti, *Science* **1998**, *282*, 2076–2079.

mit den  $\alpha 2LG$ -Modulen wechselwirkt. Über die Kohlenhydrateinheiten wird das  $\alpha$ -Dystroglycan vermutlich in Abhängigkeit von zweiwertigen Kationen an das *M. leprae* gebunden.<sup>[3, 13]</sup>

Bei der den pathogenen Prozess einleitenden Interaktion des *M. leprae* mit den  $\alpha 2LG$ -Modulen spielt die spezifische interaktive Trisaccharid-Einheit des PGL-I auf der bakteriellen Zellwand eine zentrale Rolle, die bisher jedoch noch nicht geklärt werden konnte. Fest steht, dass das PGL-I andere Bindungsstellen ansteuert als die zelleigenen Liganden und Rezeptoren. Dabei bietet die G-Domäne des Laminins dem PGL-I drei Bindungsstellen auf den individuellen Modulen  $\alpha 2LG1$ ,  $\alpha 2LG4$  und  $\alpha 2LG5$  mit steigender Affinität und schleust es darüber ins Zellinnere.<sup>[3]</sup>

Die allgemeine Struktur von PGL-I beinhaltet die erwähnte charakteristische Trisaccharideinheit, bestehend aus zwei Rhamnose- und einem Glucopyranosederivat, über einen phenolischen Linker mit einem stark lipophilen Phthiocerol-Lipidschwanz verbunden. Dieser Lipidschwanz ist ein langkettiges  $\beta$ -Diol, zweifach verestert mit je einer Polymethylverzweigten Fettsäure (Abbildung 4.5).<sup>[4]</sup>



**Abbildung 4.5.** Die Struktur des PGL-I.

Der molekulare Wirkungsmechanismus und vor allem die Beschaffenheit der Rezeptoren sind noch nicht vollständig erschlossen. PGL-I-Analoga würden durch biologische Untersuchungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen weiteres Verständnis darüber ermöglichen und damit einen Weg eröffnen, die Krankheit frühzeitiger zu diagnostizieren. Damit ließen sich die irreparable Schädigung von Nerven verhindern und effiziente

Methoden zur kompletten Auslöschung von Lepra entwickeln.<sup>[3]</sup> Aus diesem Grunde beschäftigen sich A. Hölemann *et al.* mit der Synthese von fluorierten PGL-I-Analoga, welche in biologischen Untersuchungen dazu verhelfen sollen, die an der Bindung zum Glycoprotein beteiligten Hydroxyfunktionen zu identifizieren.<sup>[14]</sup> Ein weiterer interessanter Ansatz wäre die Kombination der fluorierten PGL-I-Analoga mit Enzym- und Säure-stabilen C-Glycosiden, die sich bereits bei anderen biologisch relevanten Problemstellungen bewähren konnten.

**C-Glycoside**, Pharmakophore der O-Glycoside mit einem C-Atom anstelle des glycosidischen Sauerstoffes, kommen gehäuft in biologisch wichtigen Naturstoffen und pharmazeutisch relevanten Substanzklassen vor.<sup>[15]</sup> Beispielsweise besitzen die arylischen C-Glycopyranoside *Galtamycinon*, *Medermycin* und *Kidamycin* (Abbildung 4.6) antibiotische und teils Antitumor-Eigenschaften.<sup>[16]</sup> Auch benzyliche C-Glycoside von pharmakologischem Interesse mit Krebs-vorbeugendem oder antibakteriellem Potential sind bekannt. Das Amid *5ZFH49*<sup>[17]</sup> zeigt beispielsweise eine Aktivität gegen bakterielle Infektionen in den Harnwegen. Die C-glycosidische Säure II konnte als Selectin-Inhibitor identifiziert werden.<sup>[18]</sup>

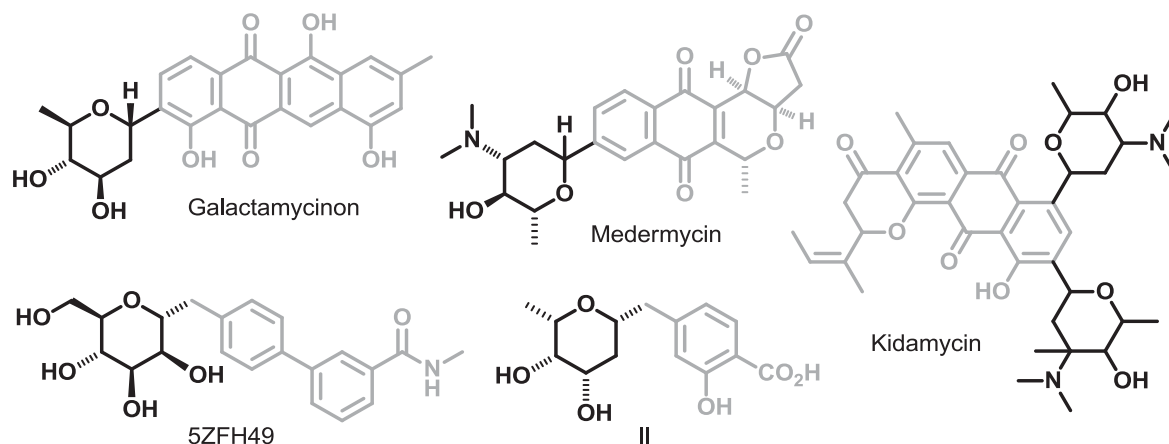


Abbildung 4.6. C-Glycoside mit wichtigen biologischen Eigenschaften.

<sup>14</sup> Matthias Tokarski, Daniel Kmoch und Jennifer Hesse, unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>15</sup> a) F. Nicotra, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 187, 55–83; b) J. M. Beau, T. Gallagher, *Top. Curr. Chem.* **1997**, 187, 1–54.

<sup>16</sup> T. Bililign, B. R. Griffith, J. A. Thorson, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 742–760.

<sup>17</sup> J. W. Janetka, Z. Han, S. Hultgren, J. Pinkner, C. Cusumano, *PCT Int. Appl.* **2012**, WO 2012109263 A1 20120816.

<sup>18</sup> S. Sato, T. Shinozuka, K. Ito, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1999**, JP 11302272 A 19991102.

C-Glycoside sind zudem als stabile Mimetika der *O*- und *N*-Glycoside von großer Bedeutung, was auf der Ähnlichkeit ihrer physikalischen Eigenschaften wie Bindungslängen, *Van-der-Waals*-Radien sowie Rotationsbarrieren basiert. Größere Unterschiede stellen hingegen das geringere Dipolmoment und die entfallenden Wasserstoffbrückenbindungen über das *exo*-anomere O-Atom dar, das sich in einer wesentlich höheren Konfigurationsstabilität bei fast identischer Vorzugskonformation widerspiegelt.<sup>[19, 20]</sup> C-Glycoside weisen deshalb im Regelfall identische oder nur leicht veränderte biochemische Eigenschaften im Vergleich zu den natürlichen *O*-Glycosiden auf und können dazu verwendet werden, sowohl das Konformations- als auch das biologische Profil von *O*-Glycokonjugaten zu imitieren. Biologische Prozesse, die zum Abbau des Zuckers führen, sind davon ausgenommen, da die C-Glycoside den entscheidenden Vorteil einer Resistenz gegenüber hydrolytischer und enzymatischer Spaltung mit sich bringen.<sup>[21]</sup> Auch die Prüfung ihres Nutzens als Inhibitoren von Saccharid-verarbeitenden Enzymen ist interessant, da aus Erfahrung kleinere synthetische Oligosaccharide und Mimetika bei der Inhibition von Glycosidasen oftmals die gleiche oder sogar verbesserte Wirkung im Vergleich zu einem komplexen Biomolekül zeigen.<sup>[22, 23]</sup>

### Zielstellung

Aus diesen Gründen sind C-Glycosid-Derivate der von A. Hölemann *et al.* synthetisierten fluorierten PGL-I-Analoga für die angestrebten mechanistischen Untersuchungen von besonders großem Interesse. Der im Folgenden beschriebene Teil der Arbeit widmet sich daher der Synthese eines entsprechenden C-Glycopyranosid-Analogons, repräsentativ für einen komplett neuen, hoch stereoselektiven Zugang zu der Substanzklasse der C-Nucleoside, C-Glycopyranoside und -furanoside mit stark variablen Substitutionsmustern.

---

<sup>19</sup> T. C. Wu, P. G. Goekjian, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4819–4823.

<sup>20</sup> W. Yuan, P. G. Goekjian, D. M. Ryckman, W. H. Miller, S. A. Babirad, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 482–489.

<sup>21</sup> D.J. Candy, *Biological Functions of Carbohydrates*, Blackie & Son Ltd., Glasgow - London, **1980**.

<sup>22</sup> H.-H. Li, X.-S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855–3861.

<sup>23</sup> C. Bertozzi, M. Bednarski, *Carbohydr. Res.* **1992**, *223*, 243–253.

## 4.2. Stand der Forschung

Wegen ihrer biologischen Bedeutung stellen C-Glycoside, wie bereits geschildert, wertvolle Strukturen dar, die sich jedoch aufgrund der hohen Funktionalitätsdichte als schwierige Syntheseeziele für die klassische Kohlenhydratchemie erweisen.<sup>[24]</sup> Inzwischen wurden viele synthetische Zugänge zu C-Glycopyranosiden untersucht, wobei die meisten von natürlichen Zuckern wie Glycalen ausgehen und so den „chiral pool“ nutzen, sodass die lohnenswerte Variation der Substituenten beschränkt bleibt. Nur wenige Beispiele ausgehend von nicht-Kohlenhydrat-verwandten Startmaterialien sind bekannt, wie beispielsweise der Zugang unter Anwendung der *Diels–Alder*-Reaktion<sup>[25]</sup> oder der Ringschlussmetathese.<sup>[26]</sup> Vor allem der stereoselektive Zugang zu C-Glycosiden bleibt noch immer eine Herausforderung.

Im Falle von natürlichen Zuckern als Startmaterialien lässt sich die Polarität am anomeren Zentrum stark variieren und ermöglicht eine stereoinduktive C-C-Verknüpfung. Darunter fällt z. B. die elektrophile Substitution am anomeren C-Atom über metallorganische Glycosylanionen mittels Umsetzung von Glycalen und 1-Stannyl-Glycalen mit Alkylolithium-Verbindungen,<sup>[27]</sup> so auch die *Stille*-Kupplung mit Vinylstannanen.<sup>[15]</sup> Auch die Nutzung elektronenreicher anomerer Glycosylradikale zur elektronisch gesteuerten Addition an elektronenarme ungesättigte Kohlenstoffatome stellt eine Zugangsmöglichkeit dar.<sup>[28]</sup>

Die kinetisch gesteuerte nucleophile Substitution an der Aldehydform, dem Halogenid oder an dem *Lewis*-Säure-aktivierten anomeren Zentrum ist am stärksten verbreitet.<sup>[15, 29]</sup> Als Nucleophile werden unter anderem Allylsilane, Stannane, Aromaten und metallorganische Verbindungen eingesetzt. Darüber hinaus gibt es noch zahlreiche andere Möglichkeiten des Zugangs zu C-Glycosiden wie über metallorganische Intermediate oder Carbene,<sup>[30]</sup> durch

<sup>24</sup> D.E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon, Oxford, **1995**.

<sup>25</sup> a) N. Q. Vu, S. Leconte, E. Brown, D. Grée, G. Dujardin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2641–2650; b) F. M. Hauser, X. Hu, *Org. Lett.* **2002**, *3*, 2977–2980.

<sup>26</sup> a) D. Calimante, M. H. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1770–1771; b) B. Schmidt, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 791–794.

<sup>27</sup> P. Lesimple, J. M. Beau, G. Jaurand, P. Sinay, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6201–6204.

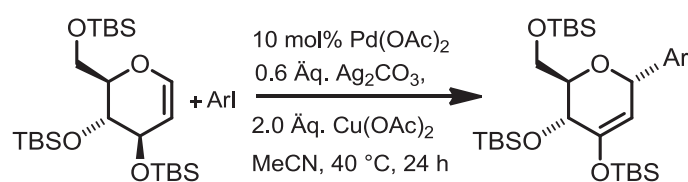
<sup>28</sup> a) B. Giese, J. Dupuis, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 633–634; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1983**, *22*, 622–623; b) H. D. Junker, W. D. Fessner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 269–272.

<sup>29</sup> D. E. Levy, F. Dasgupta, P. C. Tang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2265–2268.

<sup>30</sup> K. H. Dötz, R. Ehlenz, *Chem.-Eur. J.* **1997**, *3*, 1751–1756.

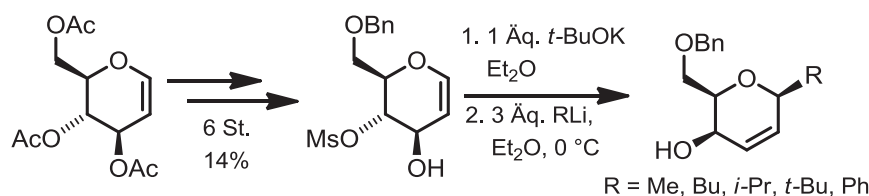
Umlagerungsreaktionen wie die *Claisen*-Umlagerung<sup>[31]</sup> oder durch die offenkettige *Wittig*-analoge Kettenverlängerung.<sup>[32]</sup>

Im Folgenden werden nur einige Beispiele zur besseren Veranschaulichung gezeigt. Unter den verschiedenen Routen ist die moderne Methode der Wahl für die Synthese von arylischen *C*-Glycosiden die Palladium-katalysierte Kreuzkupplung, wie in Schema 4.1 exemplarisch gezeigt wird. Die Stereoselektivität basiert auf der sterischen Abschirmung eines Halbraums durch die TBS-Gruppe.<sup>[33]</sup>



**Schema 4.1.** Synthese eines arylischen *C*-Glycosids nach X.-S. Ye, 2009.

Die Anwendung einer  $S_N2'$ -Substitution an einem nicht-isolierbaren, *in situ* erzeugten Vinyloxiran erlaubte es *Crotti et al.* in einer mehrstufigen Sequenz ausgehend vom Glycal nicht nur Aryl-, sondern auch Alkylsubstituenten über Lithiumorganyle  $\beta$ -selektiv einzuführen (Schema 4.2).<sup>[34]</sup>



**Schema 4.2.** Zugang zu Alkyl-*C*-Glycosiden nach P. Crotti, 2003.

Für die Synthese benzylicher *C*-Glycoside gibt es bislang nur sehr wenige Beispiele. So wurde von *Franck et al.* im Jahre 1998 die *Ramberg–Bäcklund*-Methode mit guter Ausbeute und ausgezeichneter  $\beta$ -Selektivität verwendet (Schema 4.3).<sup>[35]</sup>

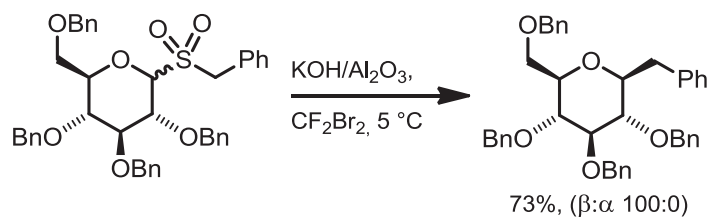
<sup>31</sup> H. Y. Godage, A. J. Fairbanks, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3631–3635.

<sup>32</sup> A. Giannis, K. Sandhoff, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 201–210.

<sup>33</sup> a) H.-H. Li, X.-S. Ye, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855–3861; b) M. Lei, L. Gao, J.-S. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5135–5138.

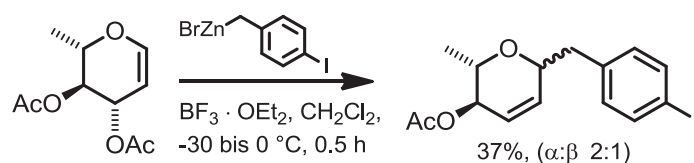
<sup>34</sup> V. Di Bussolo, M. Caselli, M. Pineschi, P. Crotti, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2173–2176.

<sup>35</sup> P. S. Belicka, R. W. Franck, *Tet. Lett.* **1998**, *39*, 8225–8228.



**Schema 4.3.** Zugang zu Benzyl-C-Glycosiden nach R. W. Franck, 1998.

Gallagher *et al.* wählten, wie in Schema 4.4 verdeutlicht wird, die  $S_N2'$ -Substitution an einem Glycal unter Verwendung einer benzylichen Zink-Verbindung und einer Lewis-Säure – leider mit einer nur mäßigen Ausbeute und geringen  $\alpha/\beta$ -Selektivität, jedoch am nächsten verwandt mit dem von uns angestrebten Substitutionsmuster, dem Reaktionstyp und den entsprechenden Chiralitätszentren.<sup>[36]</sup>



**Schema 4.4.** Zugang zu benzylichen C-Glycosiden nach T. Gallagher, 1999.

### 4.3. Syntheseplanung

Vergleicht man das als Syntheseziel erfasste  $\alpha$ -C-Glycopyranosid mit dem entsprechenden O-Glycosid, einem vereinfachten PGL-I-Analogon (Abbildung 4.7), so wird deutlich, dass der fehlende anomere Effekt zusammen mit dem sterischen Anspruch des axial positionierten benzylichen Restes im abgebildeten  ${}^1C_4$ -Konformer der sterischen Hinderung der axial stehenden Methyl-, Methoxy- und Benzoylgruppe bei der  ${}^4C_1$ -Konformation gegenübersteht und so leicht einer Ringinversion unterliegen könnte.

<sup>36</sup> A. J. Pearce, S. Ramaya, S. N. Thorn, G. B. Bloomberg, D. S. Walter, T. Gallagher, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5453–5462.



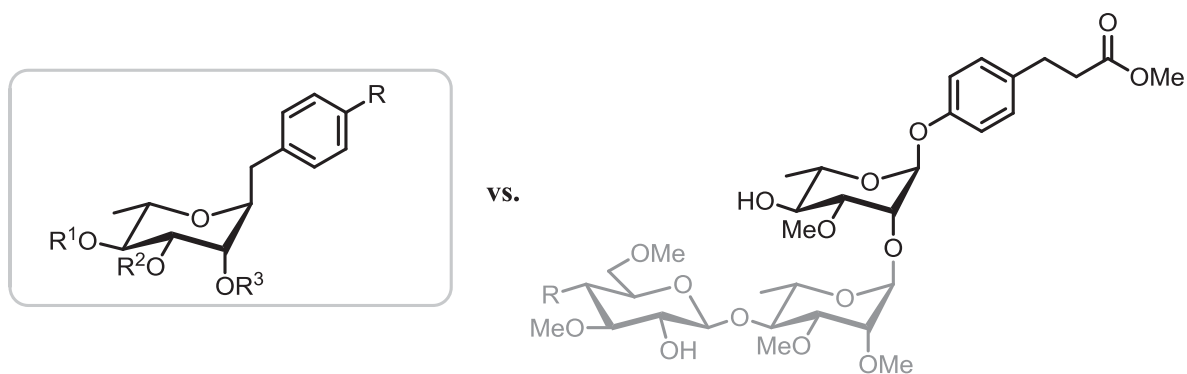
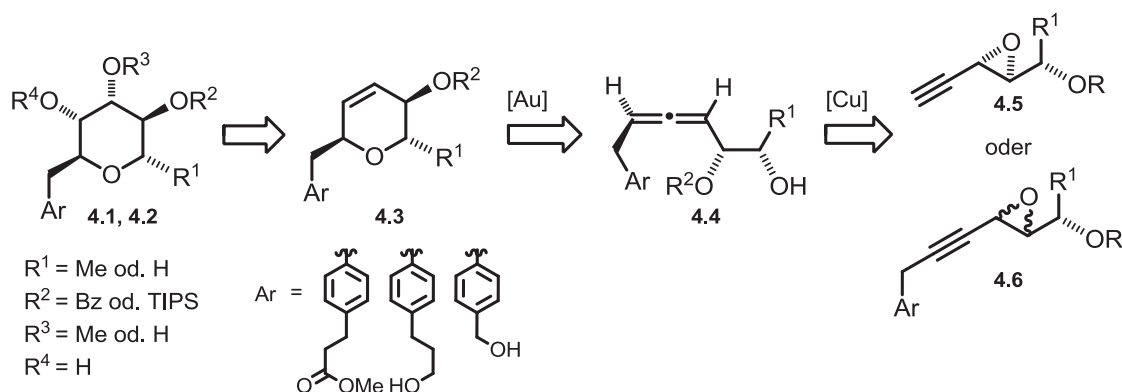


Abbildung 4.7. Unterschiede zwischen einem C- und einem O-Glycosid.

Trotz der Vermutung, es handle sich bei dem abgebildeten Konformer um das thermodynamisch stabilere, ist bei der synthetischen Planung, Durchführung und Stabilisierung des Moleküls Aufmerksamkeit geboten, um gezielt das gewünschte Produktkonformer erzeugen und eine unerwünschte Ringinversion<sup>[37]</sup> vermeiden zu können.

Retrosynthetische Überlegungen ergeben einen synthetischen Zugang zum C-Glycopyranosid **4.1** mittels stereoselektiver Dihydroxylierung und regioselektiver Methylierung des Dihydropyrans **4.3**, welches über den ersten Schlüsselschritt, eine homogene Gold-katalysierte *endo*-Cycloisomerisierung des entsprechenden  $\beta$ -hetero-substituierten Allens **4.4** mit vollständigem Chiralitätstransfer erfolgen kann (Schema 4.5). Die stark *anti*-selektive Kupfer-katalysierte  $S_N2'$ -Substitution stellt den zweiten Schlüsselschritt aus zwei möglichen Synthonen **4.5** und **4.6** dar.<sup>[38]</sup>



Schema 4.5. Retrosynthetische Betrachtung.

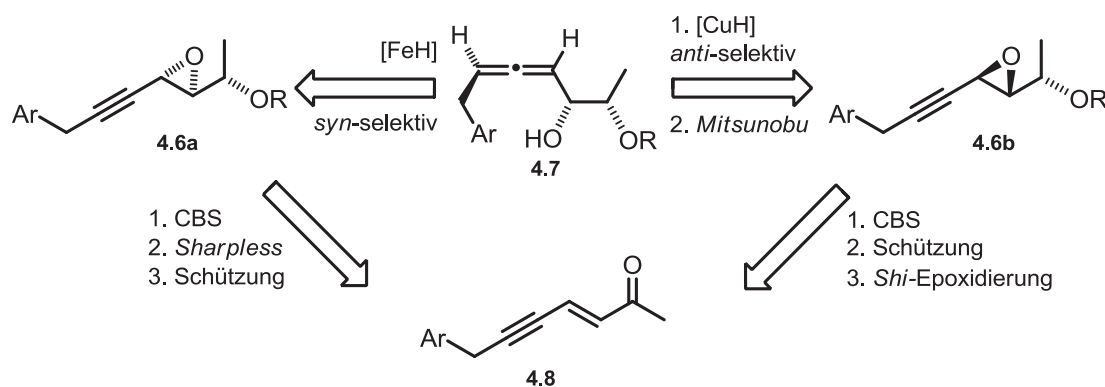
<sup>37</sup> P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fiecchi, A. Scala, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. I* **1989**, 1275–1280.

<sup>38</sup> a) M. Purpura, N. Krause, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 267–275; b) H. Kuroda, E. Hanaki, H. Izawa, M. Kano, H. Itahashi, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913–1920; c) T. Jeffery, *Chem. Commun.* **1987**, 70–71; F. Volz, S. H. Waldmann, A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1902–1910.



Genauer betrachtet ermöglicht zum einen der *anti*-selektive Kupfer-katalysierte Hydridtransfer ausgehend vom benzylichen Alkin **4.6b** den Zugang zum Allen **4.7**, wobei in diesem Fall im Anschluss eine Inversion des Chiralitätszentrums an C3 mittels *Mitsunobu*-Reaktion erforderlich wird. Zum anderen wäre analog ein *syn*-selektiver Eisen-<sup>[39]</sup> oder Kupfer-katalysierter Hydridtransfer (mit chiralen Phosphinliganden, vgl. Kapitel 3) an das benzyliche Alkin **4.6a** denkbar, wobei diese Methode jedoch bislang noch nicht entwickelt worden ist.

Die beiden entsprechenden Epoxide **4.6a** und **4.6b** sollten durch stereoselektive *CBS*-Reduktion und eine austauschbare Schutzungs-Epoxidierungs-Sequenz aus dem benzylichen Eninon **4.8** zugänglich sein, wobei die Konfiguration des Epoxids durch die Wahl der *Katsuki–Sharpless*-<sup>[40]</sup> oder der *Shi*-Epoxidierung<sup>[41]</sup> bzw. alternativ dazu der Epoxidierung mittels des Keton-Oxon-Systems nach *M. Kurihara et al.*<sup>[42]</sup> festgelegt werden kann (Schema 4.6).



**Schema 4.6.** Zugang über das benzyliche Alkin.

Das terminale Alkin **4.5** stellt ein weiteres Substrat für den Zugang zu dem Allen **4.7** unter Verwendung benzylicher Grignards dar und müsste durch Oxidation, Alkylierung, Epoxidierung und Schützung des Alkohols **4.9** zugänglich sein. Eine denkbare Alternative

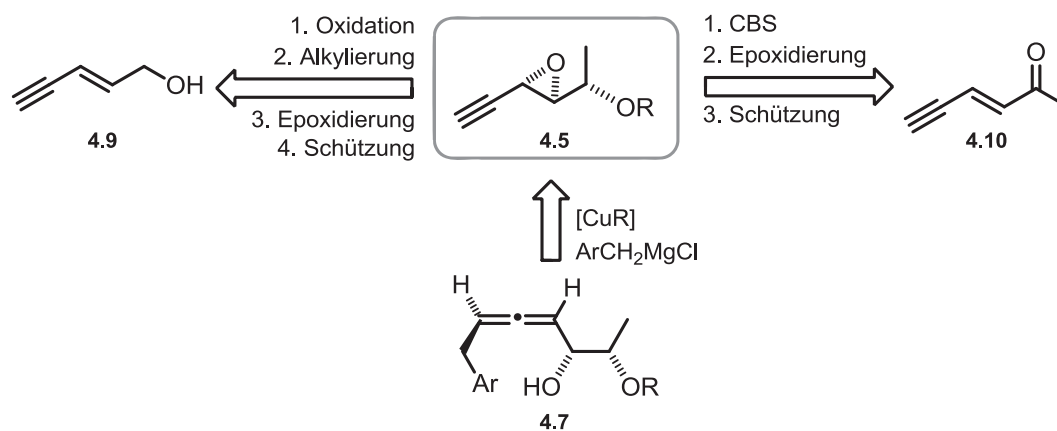
<sup>39</sup> H. Nakazawa, M. Itazaki, *Top. Organomet. Chem.* **2011**, *33*, 27–81.

<sup>40</sup> a) T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976; b) J. G. Hill, K. B. Sharpless, C. M. Exon, R. Regenye, *Org. Synth.* **1990**, *7*, 461–467; **1985**, *63*, 66; c) T. Katsuki, V. S. Martin, *Org. React.* **1996**, *48*, 1–300.

<sup>41</sup> a) Z.-X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J.-R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224–11235; b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, *14*, 1979–2000.

<sup>42</sup> M. Kurihara, K. Ishii, Y. Kasahara, M. Kameda, A. K. Pathak, N. Miyata, *Chem. Lett.* **1997**, 1015–1016.

ist der Zugang aus dem entsprechenden Eninon **4.10** mittels Reduktion, Epoxidierung und Schützung (Schema 4.7).



**Schema 4.7.** Zugang über das terminale Alkin.

#### 4.4. Ergebnisse und Diskussion

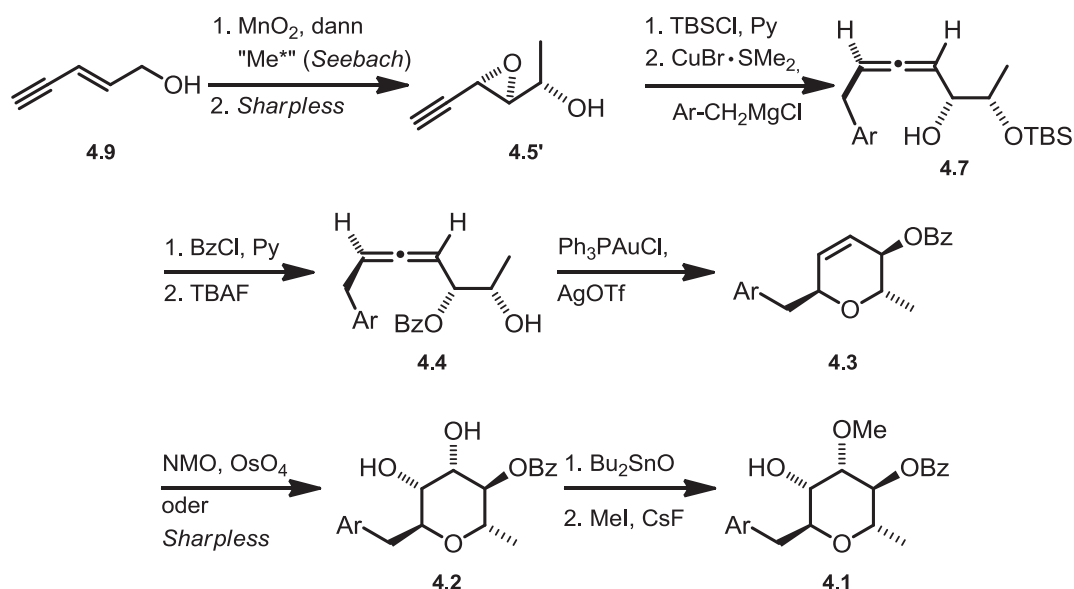
Trotz der scheinbaren Simplizität des Eninons **4.8** stellten sich Bemühungen um eine effiziente Syntheseroute aufgrund dessen Reaktivität und teils geringer molarer Masse der Reagenzien als schwierig heraus. Die Route *via* eines sehr reaktiven Alkinals mit einem Wittig-Reagenz<sup>[38b]</sup> oder auch die Palladium-katalysierte Vinylierung eines Iodalkins<sup>[43]</sup> konnten nicht zufriedenstellend umgesetzt werden. Auch die *Sonogashira*-Reaktion<sup>[44]</sup> des Silyl-substituierten Alkins mit einem Vinyljodid verlief wenig erfolgreich. Alle Ansätze eröffneten unter anderem unerwartete Probleme basierend auf der Isomerisierung der Dreifachbindung im Eninon **4.8** unter basischen Bedingungen. Die Bildung des arylischen Allen-Derivates und dessen schwierige Abtrennung von dem gewünschten Produkt<sup>[45]</sup> hatten starke Einbußen bezüglich der Ausbeute zu Folge.

<sup>43</sup> T. Jeffery, *Synthesis* **1987**, *1*, 70–71.

<sup>44</sup> a) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; b) V. Fiandanese, D. Bottalico, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5126–5132.

<sup>45</sup> L. Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry*, Elsevier, New York, 2. Auflage, **1988**.

Aus diesem Grunde wurde die Alternativroute ausgehend von dem terminalen Alkin **4.9** eingeschlagen. Eine Übersicht des Syntheseweges ist in Schema 4.8 und in Schema 4.8 abgebildet.



**Schema 4.8.** Übersicht der geplanten Syntheseroute I.

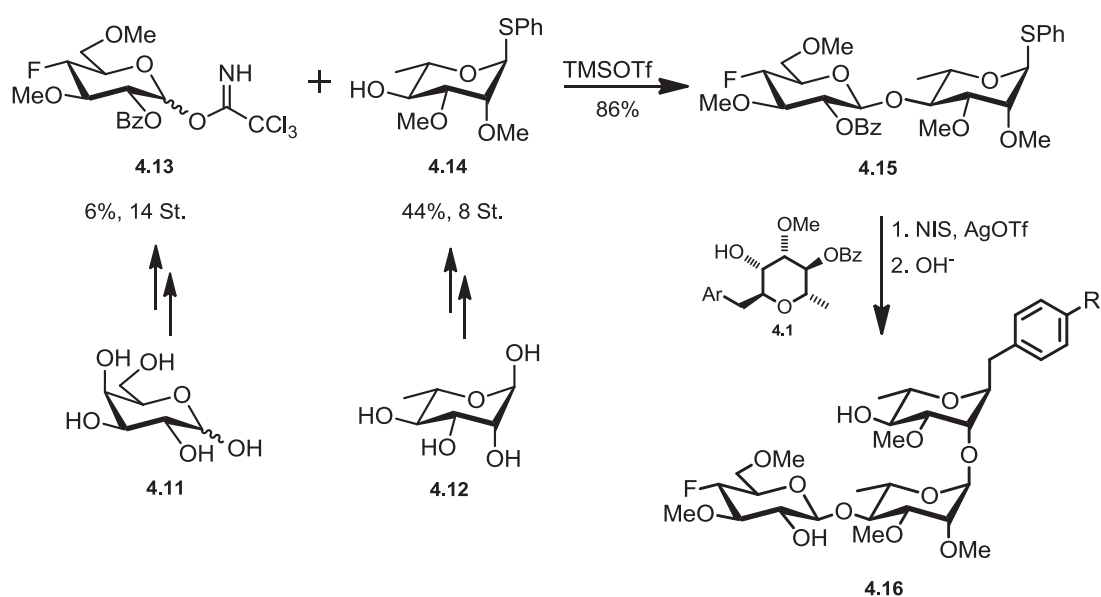
Dieser Syntheseplan beinhaltet zunächst die Oxidation des kommerziell erhältlichen Alkohols **4.9** mit Braunstein und eine stereoselektive *in situ*-Alkylierung des leichtflüchtigen Aldehyds mittels chiraler Titan-TADDOLate nach *Seebach et al.*<sup>[46]</sup> Anschließend ist eine stereoselektive *Katsuki–Sharpless*-Epoxidierung zum Epoxid **4.5'** als Alternative zu der in der Literatur bekannten unselektiven Alkylierung und anschließenden kinetischen Racematspaltung mittels *Katsuki–Sharpless*-Epoxidierung<sup>[47]</sup> vorgesehen. Der benzyliche Rest wird nach vorangegangener Silylierung über die Kupfer-vermittelte  $S_N2'$ -Substitution eingeführt. Der entstandene sekundäre Alkohol **4.7** wird benzyliert und an der Position C2 entschützt, sodass das entstandene  $\beta$ -Hydroxyallen **4.4** Gold-katalysiert zum Dihydropyran **4.3** cycloisomerisiert werden kann. Das Alken **4.3** soll Substrat-kontrolliert mittels NMO und Osmiumoxid oder Reagenz-kontrolliert nach *Sharpless* zum Diol **4.2** dihydroxyliert werden. Die anschließende geplante regioselective Methylierung zum

<sup>46</sup> a) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96–142; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138; b) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363–4384.

<sup>47</sup> F. Volz, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1519–1521.

Glycopyranosid **4.1** basiert auf dem Nachbargruppeneffekt des intermediär gebildeten Zinnesters.

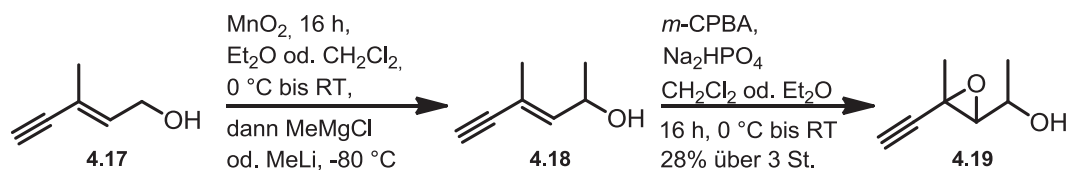
Das benzyliche C-Glycosid **4.1** wird schließlich in einem letzten Schritt mit dem Disaccharid **4.15**, welches von A. Hölemann *et al.* aus dem Glucosid **4.13** und dem Rhamnosid **4.14** in einer konvergenten, 15-stufigen längsten Synthesesequenz Nachbargruppen-gesteuert selektiv erzeugt wurde,<sup>[48]</sup> zum gewünschten Produkt **4.16** glycosyliert (Schema 4.9).



Schema 4.9. Übersicht der geplanten Syntheseroute II.

Erste nicht-stereoselektive Untersuchungen an dem Testmolekül **4.17** deuten auf eine geringe Stabilität des terminalen Alkins hin. Es wird vermutet, dass zum einen der intermediär gebildete Aldehyd zu leichtflüchtig und instabil ist. Zum anderen scheint das Alkin unter den gewählten Reaktionsbedingungen zu Nebenreaktionen zu neigen, worauf der gelartige Bodensatz hindeutet. So konnte das Epoxid **4.19** trotz intensiver Optimierungsarbeiten lediglich mit einer Ausbeute von 28% über 3 Stufen gewonnen werden (Schema 4.10).

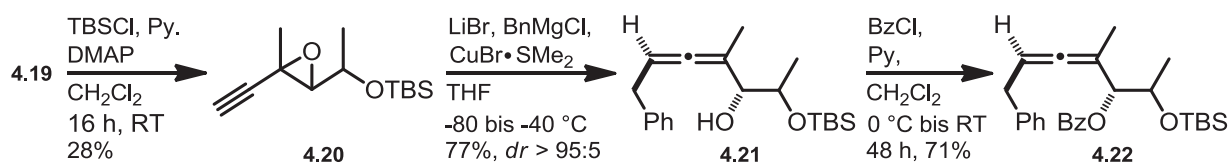
<sup>48</sup> Daniel Knoch, unveröffentlichte Ergebnisse (voraussichtlich: Dissertation, TU Dortmund, 2013).



**Schema 4.10.** Erste Untersuchungen am Testmolek\u00fcl.

Im Einzelnen wurde dabei der *in situ* erzeugte Aldehyd nach dem Filtrieren in den ersten Versuchen am Rotationsverdampfer bei 30 °C und unter Eisk\u00fchlung etwas eingengt. Alternativ wurde auch mit der gesamten L\u00f6sungsmittelmenge weitergearbeitet. Die anschließende Alkylierung zum sekund\u00e4ren Alkohol **4.18** mittels Methylmagnesiumchlorid<sup>[38a]</sup> oder Methylithium lieferte trotz starker Temperaturkontrolle und sehr langsamer Zugabe viele Nebenprodukte und Ausbeuten nicht h\u00f6her als 44%. F\u00fcr die nachfolgende Epoxidierung nach *Prileschajew et al.*<sup>[49]</sup> wurden \u00e4hnliche Beobachtungen mit maximal 64% Ausbeute gemacht.

Das erhaltene Epoxid **4.19** wurde trotz der problematischen Zug\u00e4nglichkeit f\u00fcr die ersten Ans\u00e4tze im Kupfer-katalysierten Schl\u00fcsselschritt verwendet. Die S<sub>N</sub>2'-Substitution zum Allen **4.21** verlief - wie erwartet - stark *anti*-selektiv mit einem Diastereomerenverh\u00e4ltnis von gr\u00f6\u00dfer als 95:5 (laut GC- und NMR-Messungen) und einer Ausbeute von 77% (Schema 4.11). Die Benzoylierung zum Allen **4.22** konnte mit einer Ausbeute von 71% realisiert werden.



**Schema 4.11.** Erster Schl\u00fcsselschritt am Testmolek\u00fcl.

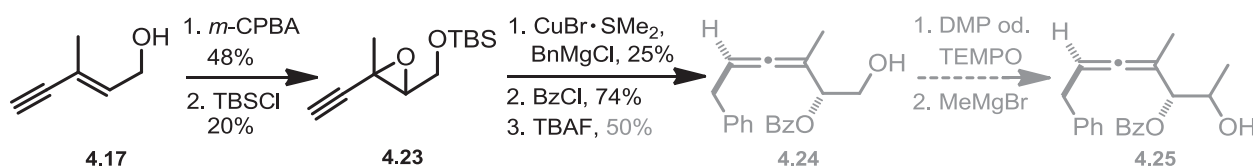
Alternativ zur Silylierung an C2 und sp\u00e4teren Benzoylierung an C3 wurden auch eine THP-Sch\u00fctzung des Alkohols an C2 und eine Silylsch\u00fctzung des Alkohols an C3 mittels TIPSCl im Anschluss an die Allenbildung durchgef\u00fchrt. Der sperrige Silylether sollte im sp\u00e4teren Verlauf aufgrund von sterischen Wechselwirkungen die Selektivit\u00e4t der Dihydroxylierung

<sup>49</sup> N. Prileschajew, *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 4811–4815.

verstärken. Diese Schutzgruppenvariante lieferte jedoch schlechtere Ausbeuten im Schlüsselschritt und Probleme bei der Silylierung – aufgrund der Annahme, dass der sekundäre Alkohol an C3 für eine TIPS-Schätzung zu abgeschirmt ist, wurde diese Alternative wieder verworfen.

Um die Ausbeuteverluste auf der Stufe des leichtflüchtigen Aldehyds zu umgehen, wurde die Reihenfolge in der Syntheseroute umgestellt. Die Oxidation des primären Alkohols sollte auf diese Weise erst unmittelbar vor der Cycloisomerisierung erfolgen, also an einem Molekül mit wesentlich höherer molarer Masse und unter Umgehung der reaktiven konjugierten Eninal-Funktion (Schema 4.12).

Im Einzelnen wurde der primäre Alkohol **4.17** zunächst mittels *m*-CPBA epoxidiert und mit TBSCl zum Silylether **4.23** geschützt. Dieser wurde der S<sub>N</sub>2'-Substitution zum  $\alpha$ -Hydroxyallen unterzogen, welches benzyliert wurde und durch Desilylierung in den primären Alkohol **4.24** überführt werden sollte. Eine anschließende Oxidation mittels DMP<sup>[50]</sup> oder die Kupfer(I)/TEMPO-katalysierte aerobe Oxidation nach Stahl *et al.*<sup>[51]</sup> sollte einen stabileren Aldehyd liefern, der mittels Alkylierung zum gewünschten sekundären Alkohol **4.25** umgesetzt werden sollte (Schema 4.12).



**Schema 4.12.** Testsystem mit vertauschter Reihenfolge.

Auf der Stufe der Entschätzung trat jedoch eine Umlagerung durch Wanderung der Benzoylgruppe auf die primäre Hydroxyfunktion, vermutlich bedingt durch die Triebkraft der geringeren sterischen Wechselwirkungen, statt. Eine derartige Umlagerung konnte bereits bei einer Acetylschutzgruppe im Verlauf einer Cycloisomerisierung beobachtet werden.<sup>[52]</sup>

<sup>50</sup> a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156; b) *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7277–7287.

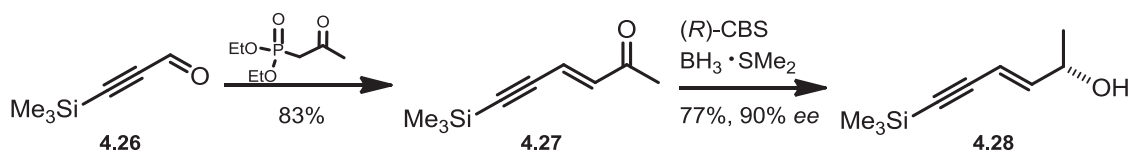
<sup>51</sup> J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910.

<sup>52</sup> B. Gockel, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4485–4488.

Nach zahlreichen Optimierungsversuchen wurde die Route aufgrund der vielen Nebenprodukte und der zu geringen Ausbeuten, die unter anderem auf die Reaktivität der terminalen Alkinfunktion zurückgeführt wurden, erneut modifiziert.

Stattdessen wurde ein Silylalkin verwendet<sup>[53]</sup> und der Syntheseweg über den leichtflüchtigen Aldehyd durch Verwendung der Eninon-Route umgangen (Schema 4.13). Damit ließ sich der kommerziell erhältliche Aldehyd **4.26**, der auch aus Propargylalkohol mittels doppelter Silylierung, regioselektiver Silylspaltung und anschließender Braunsteinoxidation zugänglich ist,<sup>[54]</sup> mit Diethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat in einer *Horner–Wadsworth–Emmons*-Reaktion<sup>[38b, 55]</sup> mit einer guten Ausbeute von 83% *E*-selektiv zum Eninon **4.27** umsetzen (V 4.3).

Die anschließende stereoselektive *Corey–Bakshi–Shibata*-Reduktion<sup>[56]</sup> zum chiralen Alkohol **4.28** verlief nach einigen Optimierungen ebenfalls mit einer guten Ausbeute von 77% und einem Enantiomerenüberschuss von 90% (laut chiraler GC; V 4.4).



**Schema 4.13.** Erste Syntheseschritte der modifizierten Syntheseroute.

Die Epoxidierung wurde zunächst substratkontrolliert mit *m*-CPBA nach *Prileschajew* und mit Vanadylacetylacetonat nach *Zajacek et al.*<sup>[57]</sup> untersucht, lieferte jedoch in beiden Fällen unter verschiedenen Bedingungen keine zufriedenstellenden Selektivitäten. Die Methode nach *Katsuki–Sharpless* bewirkte schließlich ein Diastereomerenverhältnis von 98:2 und eine gute Ausbeute des Epoxids **4.29** von 79% (Schema 4.14; V 4.5).

<sup>53</sup> a) F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 327–331; b) C. F. Thompson, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974–9983.

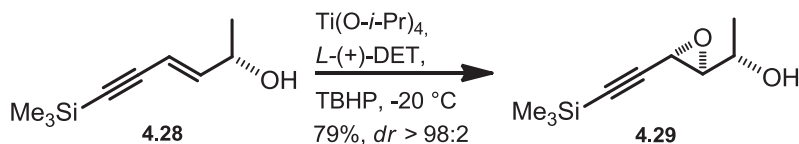
<sup>54</sup> M. Hu, J. Li, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5529–5531.

<sup>55</sup> a) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738; b) *Org. Synth.* **1973**, *5*, 547; **1965**, *45*, 44; c) M. Geyer, J. Bauer, C. Burschka, P. Kraft, R. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011*, 2769–2776.

<sup>56</sup> a) E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553; b) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315–317.

<sup>57</sup> a) M. N. Sheng, J. G. Zajacek, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1839–1843; b) T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159–169.

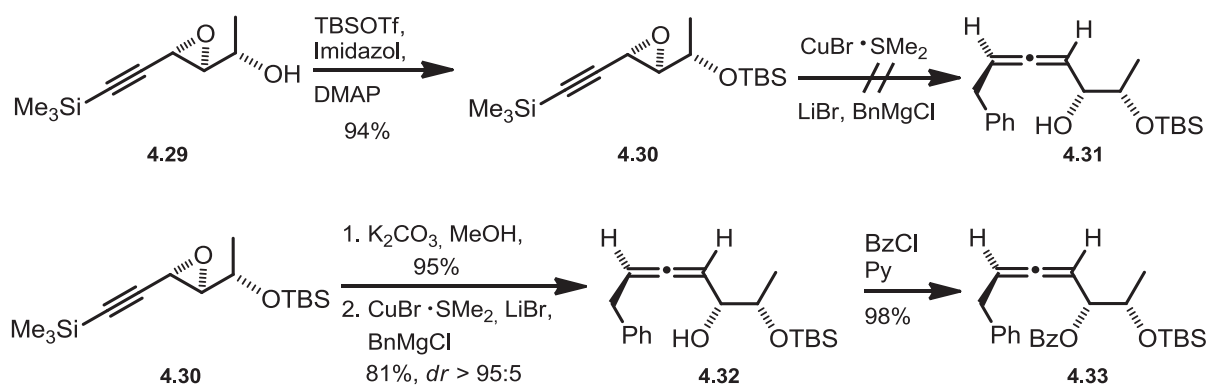




**Schema 4.14.** Katsuki-Sharpless-Epoxidierung.

Die relative Konfiguration wurde anhand der *Sharpless*-Regel vorhergesagt.<sup>[40]</sup> Zudem konnte durch Überführung des Epoxids in den (*S*)- und den (*R*)-*Mosher*-Ester nach *Kahisawa et al.*<sup>[58]</sup> anhand der relativen Verschiebungen in den NMR-Spektren die absolute Konfiguration von **4.29** belegt werden (V 4.6).

Bei der TBS-Schützung erbrachte ein Ausweichen von TBSCl auf frisch hergestelltes TBSOTf den nötigen Erfolg mit 94% Ausbeute (V 4.7, Schema 4.15). Leider erwies sich das Epoxyalkin **4.30** wider Erwarten aufgrund vergleichbarer Literaturpräzedenz<sup>[59]</sup> als vermutlich sterisch zu abgeschirmt, sodass die  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution nicht erfolgreich war. Ein vorangehender Desilylierungsschritt zum terminalen Alkin mittels Kaliumcarbonat und Methanol<sup>[60]</sup> mit 95% Ausbeute (V 4.8) ermöglichte schließlich die Allenbildung. Das  $\alpha$ -Hydroxyallen **4.32** konnte unter Verwendung von Benzylmagnesiumchlorid mit 81% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von größer als 95:5 (laut NMR-Messungen) hergestellt werden (V 4.9). Die anschließende Benzoylierung (V 4.10) konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 94% realisiert werden.



**Schema 4.15.**  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Substitution der Alternativroute.

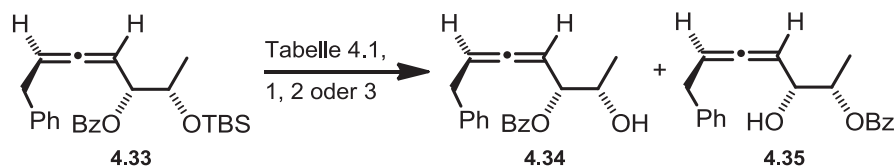
<sup>58</sup> a) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kahisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092–4096; b) D. R. Williams, M. J. Walsh, N. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9038–9045.

<sup>59</sup> a) A. Padwa, K. E. Krumpe, L. W. Terry, M. W. Wannamaker, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1635–1642; b) L. Caroll, M. C. Pacheco, L. Garcia, V. Gouverneur, *Chem. Commun.* **2006**, 4113–4115; c) C. Rameshkumar, R. P. Hsung, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 625–628; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 615–618.

<sup>60</sup> C. Cai, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 732–757.



Allerdings fand bei der anschließenden Silylentschützung mittels TBAF (V 4.11) ohne ersichtliche Triebkraft erneut eine unerwünschte Wanderung der Benzoyl-Gruppe auf die benachbarte sekundäre Hydroxyfunktion an C2 statt (Schema 4.16).



**Schema 4.16.** Problematische Desilylierung.

Bemühungen, die basischen Bedingungen des TBAF/THF-Gemisches und auch die sauren Bedingungen der wässrigen Aufarbeitung abzufuffern, zeigten schließlich die besten Erfolge bei der Verwendung eines mit Pyridin gepufferten Flusssäure-Pyridin-Systems nach *Trost et al.*<sup>[61]</sup> mit 79% Ausbeute (V 4.15, Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1.** Optimierung der Desilylierung.

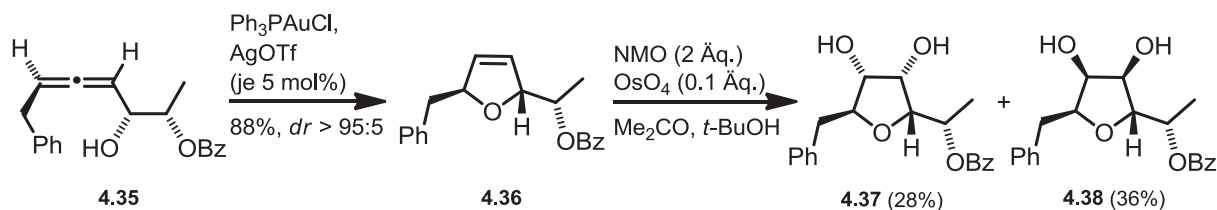
| Nr. | Bedingungen                        | Ausbeute ( <b>4.34</b> ) | Ausbeute ( <b>4.35</b> ) |
|-----|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1   | TBAF, THF, RT                      | 28%                      | 72%                      |
| 2   | TBAF, NH <sub>4</sub> F, THF, 0 °C | 26%                      | 52%                      |
| 3   | HF·Py, Py, THF, RT                 | 79%                      | 12%                      |

Das unerwünschte, umgelagerte Regioisomer des Allens **4.35** konnte ebenfalls zur Cycloisomerisierung herangezogen werden und lieferte das C-Furanosylderivat **4.36** mit einer Ausbeute von 88% (V 4.12) und einem vollständigen Achsen-zu-Zentrum-Chiralitätstransfer laut NMR-Untersuchungen (Schema 4.17). Eine nachfolgende Osmiumtetroxid-katalysierte Dihydroxylierung<sup>[62]</sup> der Doppelbindung zum Tetrahydrofuranerivat **4.37** zeigte bei -4 °C nur eine geringe Substrat-kontrollierte Stereoselektivität (V 4.13).

<sup>61</sup> a) B. M. Trost, C. G. Caldwell, E. Murayama, D. Heissler, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3252–3265;

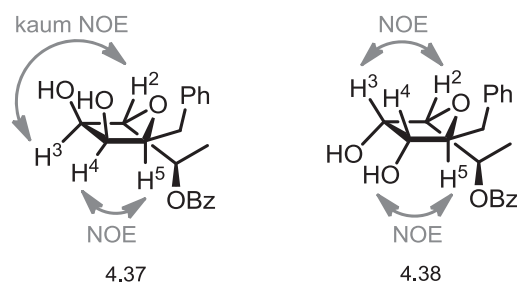
b) J. D. White, R. G. Carter, *Science of Synthesis* **2002**, *4*, 392.

<sup>62</sup> a) H.-Y. L. Wang, G. A. O'Doherty, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10251–10253; b) X. Gao, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628–1629.



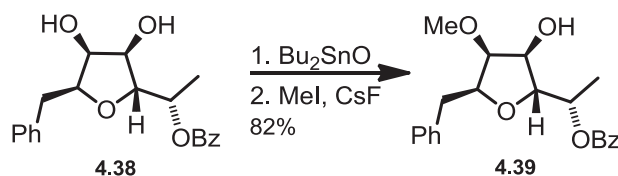
**Schema 4.17.** Cycloisomerisierung und Dihydroxylierung des Furan-Derivats.

Die Zuordnung der relativen Konfiguration der Diastereomere wurde durch NOE-Experimente vorgenommen, wobei ein starker NOE zwischen den Protonen H4 und H5 einhergehend mit einem sehr schwachen NOE zwischen H2 und H3 des Dihydropyrans **4.37** beobachtet wurde, während im Falle des Diols **4.38** ein sehr starker NOE für H5 und 4-OH sowie für H2 und H3 gemessen wurde, wie in Abbildung 4.8 dargestellt ist.



**Abbildung 4.8.** Bestimmung der relativen Konfiguration mittels NOE-Experimenten.

Verschiedene Kristallisationsversuche zum eindeutigen Nachweis der absoluten Konfiguration von **4.37** und damit indirekt des gewünschten Allens **4.34** schlugen fehl, darunter die Veresterung mit *L*-(+)-*O*-Acetyl-Mandelsäure und 3,5-Dinitro-benzoylchlorid und das Ausfällen mit Zinkbromid oder Natriumhydrid. Aus diesem Grunde wurde die regioselektive Methylierung des verbleibenden unerwünschten stereoisomeren Diols **4.38** durchgeführt (V 4.14) und lieferte eine gute Ausbeute von 82% (Schema 4.18).



**Schema 4.18.** Regioselektive Methylierung des Tetrahydrofuran-derivates.

Die isolierten weißen, nadelförmigen Kristalle des Hauptproduktes wurden einer Röntgenkristallstrukturanalyse unterzogen und konnten so dazu verhelfen, indirekt die korrekte Konfiguration des erwünschten Allens **4.34** zu verifizieren (Abbildung 4.9).

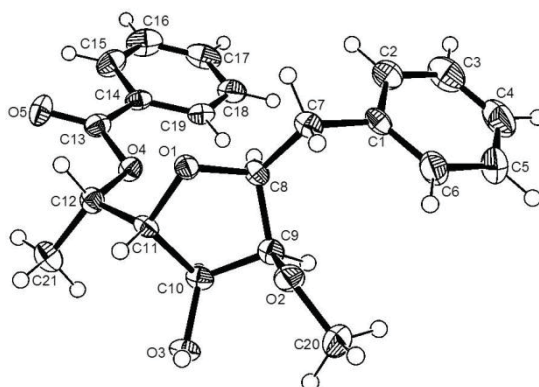


Abbildung 4.9. Kristallstruktur des Methylethers **4.39**.

Die *para*-Funktionalisierung des Arylrestes sollte über die Einführung der entsprechenden Grignard-Reagenzien während der  $S_N2'$ -Substitution erfolgen.

Die Herstellung benzylicher Magnesiumverbindungen ist durch direkte Insertion von Magnesium in Benzylhalogenide möglich, allerdings in Begleitung von nicht unerheblichen Mengen an *Wurtz*-Homokupplungsprodukten. Neben der bei elektronenarmen benzylichen Reagenzien besonders stark auftretenden *Wurtz*-Kupplung<sup>[63, 64]</sup> mussten zahlreiche weitere Herausforderungen, wie die unerwünschte  $S_N2$ -Substitution und der Mangel an Reaktivität von Organozink-Verbindungen, bewältigt werden.

Im Einzelnen wurden unterschiedliche elektronenschiebende und -ziehende *para*-Substituenten (-Ar-CH<sub>2</sub>-O-THP, -Ar-CH<sub>2</sub>-O-TBS, -Ar-CN, Ar-COOMe), Benzylhalogenide (-Cl, -Br und -I) und zahlreiche Metallierungsvarianten getestet. Darunter fielen die oxidative Insertion mit aktiviertem Magnesium mittels „Dry Stir“-Methode,<sup>[65]</sup> Ultraschall-Aktivierung<sup>[66]</sup> und mit *Rieke*-Magnesium,<sup>[67]</sup> welches robuste funktionelle Gruppen an arylischen Grignard-Reagenzien wie Nitrile oder *tert*-Butylester tolerieren sollte.

<sup>63</sup> N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671–11694.

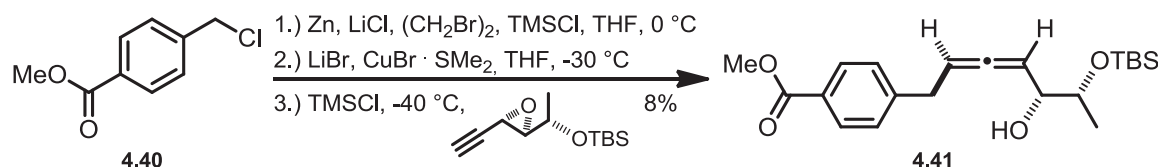
<sup>64</sup> B. Bogdanovic, N. Janke, H.-G. Kinzelmann, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1507–1515.

<sup>65</sup> K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698–703.

<sup>66</sup> J. P. Lorimer, J. T. Mason, *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 239–274.

Ferner wurde der Magnesium-Anthracen-Komplex,<sup>[64]</sup> welcher Reaktionstemperaturen von bis zu  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  ermöglichen sollte, getestet. Auch der Einsatz von elementarem Lithium<sup>[68]</sup> und Lithium-Naphthalenid<sup>[67d]</sup>, die Verwendung von Quecksilbersalzen<sup>[69]</sup> und Versuche zu Transmetallierungen von Lithiumorganyle<sup>[70]</sup> und zum Halogen-Metall-Austausch<sup>[71]</sup> wurden unternommen, erzielten jedoch keinen Erfolg.

Die weniger reaktive, dafür aber selektivere Organozink-Chemie nach *Knochel et al.*<sup>[72]</sup> wurde intensiv untersucht und zeigte schließlich den ersten Durchbruch. Nach umfangreichen Studien und zahlreichen Versuchen konnte das entsprechende Allen mit vorerst 8% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.19, V 4.16).



**Schema 4.19.** *para*-Funktionalisierung im ersten Schlüsselschritt.

Die vollständige Generierung der Organozink-Spezies wurde durch Probenentnahmen und gaschromatographische Untersuchungen zur Kontrolle des Reaktionsverlaufs verifiziert. Dabei wurden die Bedingungen derart optimiert, dass nur noch 2-3% des Homokupplungsproduktes auftraten. Bei der daran anschließenden Kupferchemie wurde jedoch verstärkt wieder Homokupplungsprodukt detektiert, was die Vermutung nahelegt, dass diese Nebenreaktion auch bei der Transmetallierung von Zink auf Kupfer auftritt.

<sup>67</sup> a) R. D. Rieke, S. E. Bales, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1775–1781; b) R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260–1264; c) R. D. Rieke, M. V. Hanson, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1925–1956; d) R. D. Rieke, S. E. Bales, P. M. Hudnall, T. P. Burns, G. S. Poindexter, *Org. Synth.* **1988**, *6*, 845; **1979**, *59*, 85.

<sup>68</sup> T. P. Burns, R. D. Rieke *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3674–3680.

<sup>69</sup> a) M. Kira, T. Taki, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5647–5648; b) P. Le Menez, V. Fargeas, I. Berque, J. Poisson, J. Ardisson, J.-Y. Lallemand, A. Pancrazi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3592–3599.

<sup>70</sup> K. Oshima, in *Main Group Metals in Organic Synthesis*; H. Yamamoto, K. Oshima, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

<sup>71</sup> a) A. Eeg Jensen, F. Kneisel, P. Knochel, *Org. Synth.* **2002**, *79*, 35; **2004**, *10*, 391; b) P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. Anh Vu, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4438–4456; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320; c) C. Deutsch, A. Hoffmann-Röder, A. Domke, N. Krause, *Synlett* **2007**, *5*, 737–740.

<sup>72</sup> a) A. Metzger, M. A. Schade, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1107–1110; b) M. A. Schade, S. Yamada, P. Knochel, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4232–4237.

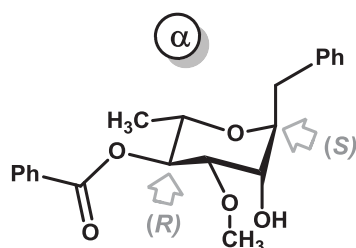
Diesen Reaktionsschritt gilt es in weiteren Arbeiten zu optimieren, wobei an verschiedenen Parametern angesetzt werden kann. Zum einen soll die Konzentrationsabhängigkeit der Transmetallierung von Zink auf Kupfer untersucht werden, um so kontrolliert bei tieferen Temperaturen das Cuprat erzeugen und die Homokupplung damit vermeiden zu können. Zudem können Aminobasen wie Triethylamin und Dimethylpyridin zum Abfangen des Lithium-Kations dienen, welches vermutlich durch Koordination ans Epoxid und den Silylether die konkurrierende  $S_N2$ -Substitution am Epoxid begünstigt. Aus diesem Grunde soll auch der komplette Verzicht auf das Lithiumchlorid untersucht werden, wobei die Löslichkeit des Zinkorganyls voraussichtlich stark herabgesetzt wird.

Als eine alternative Kupferquelle kann das reaktivere  $CuCN \cdot 2 LiCl$  untersucht werden, um die Cupratbildung zu beschleunigen und damit ebenfalls der  $S_N2$ -Substitution entgegenzuwirken. Auch  $CuBr \cdot SBU_2$  wäre als Kupferquelle interessant, da es die Löslichkeit des Kupferbromids erhöht und somit eine Aussicht auf den Verzicht von Lithiumbromid bietet.

Im Falle einer erreichten beschleunigten Cupratbildung könnte auch der gezielte Einsatz einer *Lewis*-Säure wie  $BF_3 \cdot OEt_2$  zur Aktivierung des Epoxids getestet werden, wie er bei der von *Gallagher et al.* <sup>[36]</sup> durchgeführten  $S_N2'$ -Substitution mit Organozink-Reagenzien an einem Glycal zum Einsatz kam. Schließlich wäre auch der Zusatz von NMP oder DMPU als Cosolventien zur Beschleunigung der Reaktion und der damit ermöglichten Herabsetzung der Reaktionstemperatur zur Unterdrückung der Homokupplung und anderer Nebenreaktionen von besonderem Interesse.

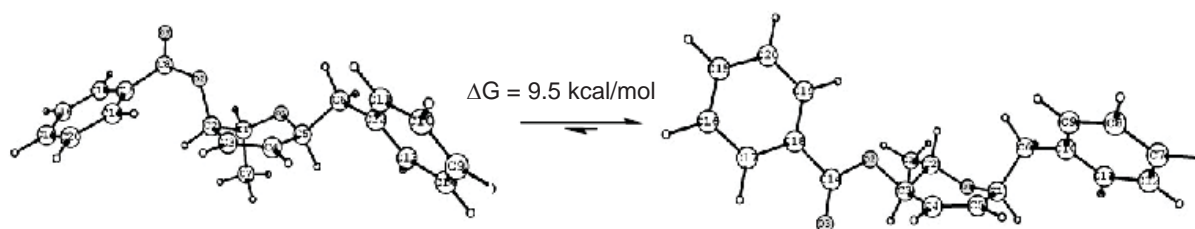
**Die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung** des  $\beta$ -Hydroxyallens **4.34** zum Dihydropyran-Derivat **4.42** verlief, wie in Schema 4.22 gezeigt ist, mit einer guten Ausbeute von 74% (V 4.17) und einem exzellenten Diastereomerenverhältnis von über 95:5 (laut NMR). Demnach konnte im Gegensatz zu den bisher bekannten Literaturbeispielen ausgehend von Glycalen selektiv das gewünschte  $\alpha$ -Isomer generiert werden, wie aus der Definition von

Anomeren bei Kohlenhydraten unter Zuhilfenahme der CIP-Nomenklatur hervorgeht (Abbildung 4.10).<sup>[73]</sup>



**Abbildung 4.10.** Bestimmung der Konfiguration analog zu Anomeren.

Zudem zeigten vorab durchgeführte theoretische Berechnungen<sup>[74]</sup> zur Einschätzung der Gleichgewichtslage, dass das erstrebte Konformer um 9.5 kcal/mol energetisch günstiger sein müsste (Schema 4.20). Dabei nimmt der Phenylrest der Benzylgruppe eine antiperiplanare Anordnung zum Ringsauerstoff ein, während die Benzoylgruppe senkrecht zum Sechsring steht.



**Schema 4.20.** Berechnete Gleichgewichtslage der beiden Konformere von **4.42**.

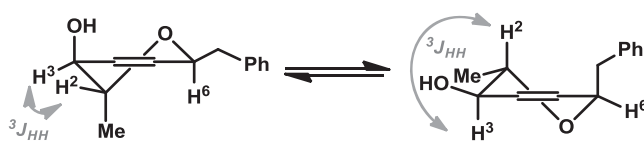
NOE-Experimente schlugen zwar fehl, sodass die gesicherte Überprüfung der relativen Konfiguration und der vorliegenden Konformation erst auf der nächsten Stufe erfolgen mussten. Allerdings deutet der *Karplus*-Gleichung<sup>[75]</sup> zu Folge die Kopplungskonstante zwischen H2 und H3 mit einem Wert von 5.5 Hz auf ein in Lösung vorliegendes

<sup>73</sup> Olaf Kühl: *Organische Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, S. 222; IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN), Conformational nomenclature for five- and six-membered ring forms of monosaccharides and their derivatives (Recommendations 1980), *Eur. J. Biochem.* **1980**, *111*, 295–298; *Arch. Biochem. Biophys.* **1981**, *207*, 469–472; *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1901–1905; Ref. 2, pp. 158–161.

<sup>74</sup> Jaguar, DFT, B3LYP, 6-31G\*\*; Optimierung der Konformere in Gasphase, Schwingungsenergien und Solvatationsenergien wurden an den energetischen Minima bestimmt, die freien *Gibbs*-Energien setzen sich additiv aus dem thermodynamischen Gasphasenbeitrag und der Energie in Lösung zusammen (Vorgehensweise vgl. Kapitel 2).

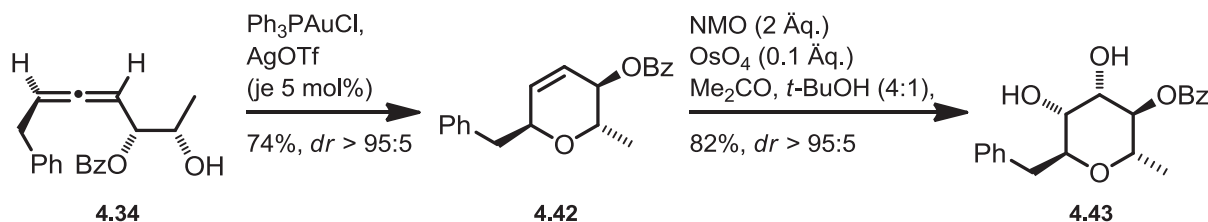
<sup>75</sup> a) M. Minch, *Conc. Magn. Res.* **1994**, *6*, 41–56; b) M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871.

Gleichgewicht der beiden Konformere hin, wie es in der Literatur bereits beobachtet werden konnte (Schema 4.21).<sup>[76]</sup>



Schema 4.21. NOE-Experiment am Dihydrofuran **4.42**.

Die stereoselektive *Sharpless*-Dihydroxylierung<sup>[77]</sup> und deren katalytische Variante<sup>[78]</sup> wurden ebenfalls untersucht (Schema 4.22). Es stellte sich heraus, dass die Substratkontrollierte Dihydroxylierung mittels Osmiumtetroxid<sup>[62, 79]</sup> bessere Ergebnisse lieferte. So konnte dieser Syntheseschritt bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 82% Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von größer als 95:5 (laut NMR) realisiert werden (V 4.18). Kristallisationsversuche des Diols zum Nachweis der absoluten Konfiguration auf dieser Stufe brachten noch keinen Erfolg.



Schema 4.22. Cycloisomerisierung und Dihydroxylierung des Allens **4.34**.

Eine Wanderung der Benzoylgruppe konnte mittels NMR-Untersuchungen ausgeschlossen werden. Der Vergleich der Kopplungskonstanten zeigte zudem für die  $^3J$ -Kopplung zwischen H5 und H6 einen Wert von 2.2 Hz, was ein eindeutiges Indiz dafür ist, dass die beiden Protonen *gauche* zueinander stehen. Für die Wechselwirkung von H3 mit H4 konnte eine Kopplungskonstante von 8.4 Hz ermittelt werden, was der *Karplus*-Gleichung zufolge<sup>[75]</sup> auf eine antiperiplanare Anordnung der beiden Protonen schließen lässt. Das

<sup>76</sup> a) C. A. G. Haasnoot, F. A. A. M. de Leuw, C. Altona, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2783–2792; b) F. J. Mpez-Herrera, M. S. Pino-Gonzalez, F. Planas-Ruiz, *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 465–475; c) E. Mikros, G. Labrididis, S. Pérez, *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 407–421.

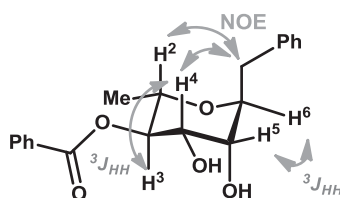
<sup>77</sup> E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970; J. Gonzalez, C. Aurigemma, L. Truesdale, *Org. Synth.* **2004**, *10*, 603; **2002**, *79*, 93.

<sup>78</sup> H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.

<sup>79</sup> S. H. Yu, M. J. Ferguson, R. McDonald, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628–1629.

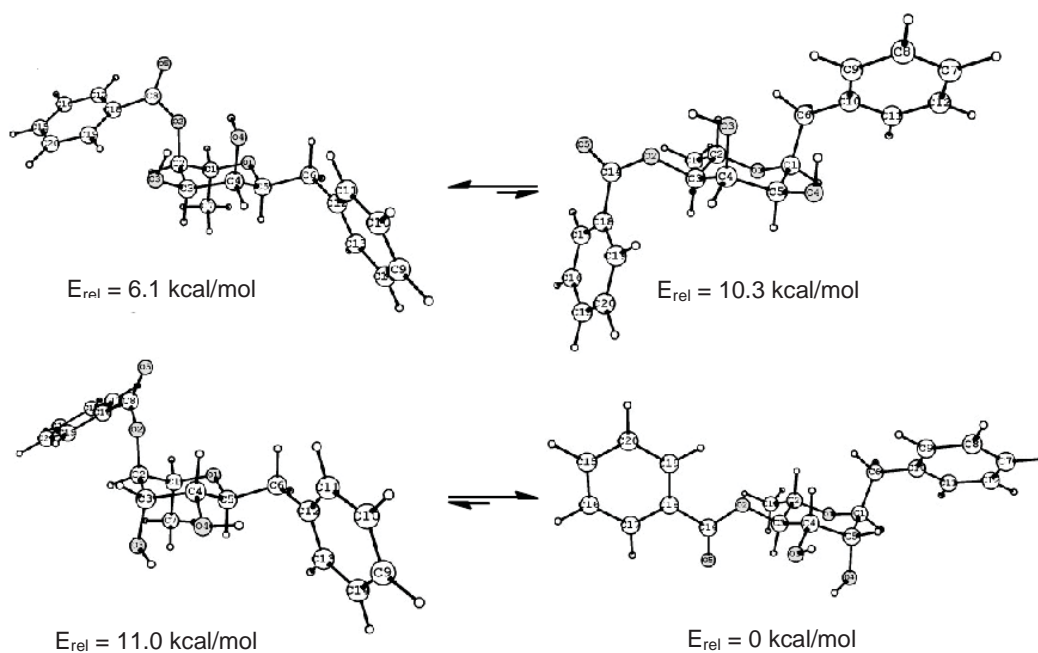


NOE-Experiment stützte diese Erkenntnisse durch entsprechende Wechselwirkungen der Methylengruppe des Benzyls mit H<sub>2</sub> und H<sub>4</sub>, welche in dem Konformer mit dem benzylichen Rest in äquatorialer Position bei einer Distanz von mehr als 4.3 bzw. 4.8 Å komplett fehlen müssten (Schema 4.23).



**Schema 4.23.** Konformationsanalyse mittels NMR am Diol **4.43**.

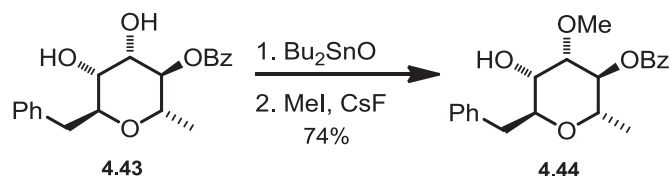
Theoretische Berechnungen untermauerten dieses Ergebnis noch zusätzlich. Die als energetisch günstiger angenommene Dihydroxylierung *anti* zu der Benzyl- und der Benzoylgruppe spiegelte sich in einer Energiedifferenz von mindestens 6.1 kcal/mol wider. Das erstrebte Konformer ist den Berechnungen zu Folge das um 11 kcal/mol thermodynamisch stabilere Produkt (Schema 4.24).



**Schema 4.24.** Berechneter energetischer Vergleich der möglichen Dihydroxylierungsprodukte.

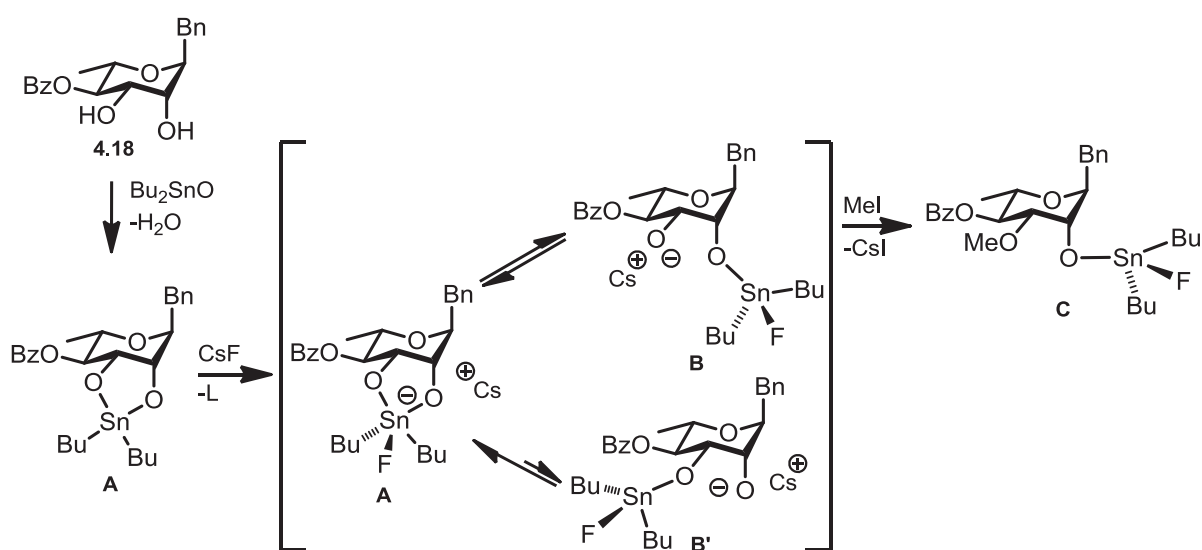


Abschließend lieferte die regioselektive Methylierung der äquatorialen Hydroxyfunktion 74% Ausbeute (V 4.19, Schema 4.25).



**Schema 4.25.** Regioselektive Methylierung des Diols **4.43**.

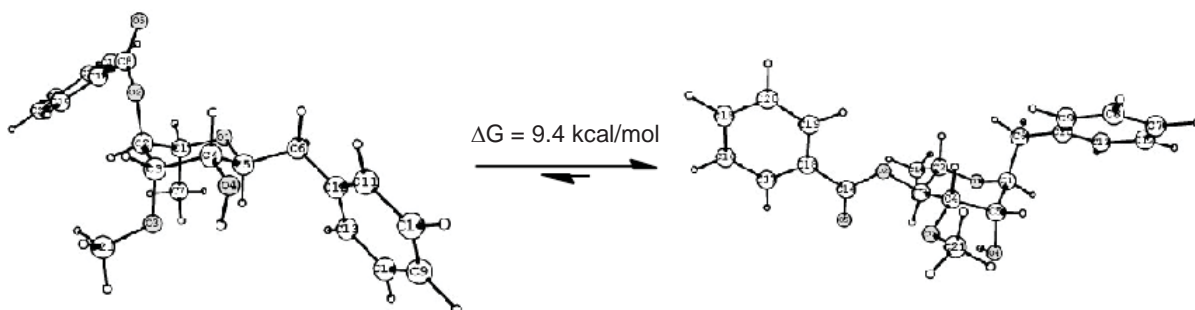
Die Regioselektivität wird dabei durch einen Nachbargruppeneffekt gesteuert; der intramolekular gebildete Zinnester öffnet durch die Wechselwirkung mit Fluorid selektiv zum axialen Derivat, sodass die äquatorial gelegene Hydroxyfunktion selektiv methyliert werden kann (Schema 4.26).



**Schema 4.26.** Mechanismus der regioselektiven Methylierung.

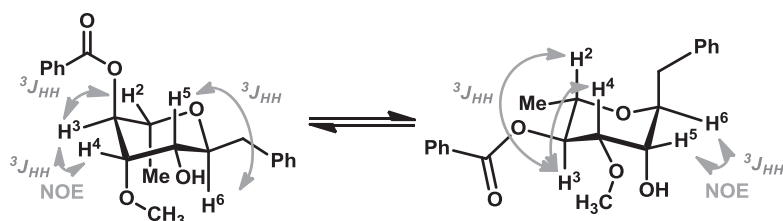
Auch auf dieser Stufe schlugen jedoch alle Kristallisationsversuche zum ergänzenden Nachweis der Konfiguration und Konformation, auch nach chemischen Umwandlungen wie der Veresterung mit *L*-(+)-*O*-Acetyl-Mandelsäure und 3,5-Dinitro-benzoylchlorid und dem Ausfällen mit Zinkbromid oder Natriumhydrid, fehl.

Theoretische Berechnungen lieferten in diesem Fall erneut als Vorzugskonformation das um 9.4 kcal/mol energetisch günstigere gewünschte Isomer (Schema 4.27).



**Schema 4.27.** Berechnete Gleichgewichtslage der beiden Konformere von **4.44**.

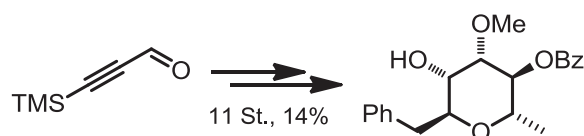
NMR-Untersuchungen zeigten jedoch mit  $^3J$ -Kopplungskonstanten von 6.4 Hz für die Kopplung zwischen H5 und H6, 5.4 Hz zwischen H2 und H3 und 5.7 Hz zwischen H3 und H4, dass ein Gleichgewicht zwischen den beiden Konformeren in Lösung vorliegen muss, wie es in der Literatur für andere C-Glycoside bereits erwähnt wird.<sup>[76]</sup> Auch das NOE-Experiment bestärkt diese Annahme durch detektierte NOEs zwischen H3 und H4 sowie zwischen H5 und H6 (Schema 4.28).



**Schema 4.28.** NOE-Experiment am C-Glycosid **4.44**.

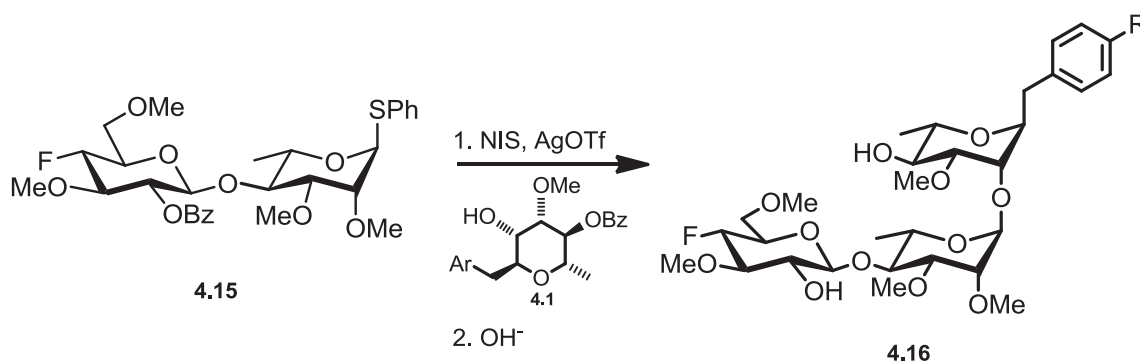
## 4.5. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend liefern die derzeitigen Ergebnisse einen neuen, hochgradig stereoselektiven Zugang zu multisubstituierten benzylichen  $\alpha$ -C-Glycopyranosiden mittels Kupfer- und Goldkatalyse mit der Synthese eines PGL-I-Analogons als reizvolles Anwendungsbeispiel. Die Gesamtausbeute der bisherigen Syntheseroute ausgehend vom kommerziell erhältlichen Aldehyd beträgt 14% über 11 Stufen mit exzellenten Stereoselektivitäten (Schema 4.29).



Schema 4.29. Übersicht - finale Route.

Als Ausblick für die Fortführung des Projektes bleiben die weitere Optimierung der Ausbeuten, die Realisierung der letzten Stufen mit verschiedenen *para*-substituierten Arylresten, die Kopplung des C-Glycosids an das von A. Hölemann *et al.* synthetisierte Disaccharid **4.15** (Schema 4.30) und die ausstehenden Bioassays zur Aufschlüsselung des Mechanismus.



Schema 4.30. Kopplung mit dem Disaccharid.

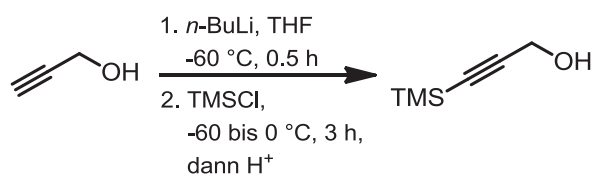
## 4.6. Experimenteller Teil

4.6.1. **Vorbemerkungen:** siehe Seite 64.

4.6.2. **Arbeitsvorschriften und analytische Daten**

4.6.2.1. **3-(Trimethylsilyl)prop-2-in-1-ol**

V 4.1 (HU 226)



Der Propargylalkohol wurde vor Gebrauch frisch destilliert (1 atm, Vigreux-Kolonne, 114 °C Kopftemperatur, Ölbad: 140 °C), bevor 3.00 g des Propargylalkohols (53.5 mmol) in 100 mL THF abs. gelöst und auf –68 °C gekühlt wurden. 53 mL *n*-BuLi (133 mmol, 2.5 Äq.) wurden mittels Tropftrichter bei dieser Temperatur hinzugegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch weitere 20 min bei –60 °C gelassen und musste zusätzlich wiederholt mechanisch von außen gerührt werden (Supermagnet), da das Gemisch immer wieder erstarrte. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 17 mL TMSCl (133 mmol, 2.5 Äq.) versetzt - wobei immer wieder zusätzlich gerührt werden musste - und innerhalb von 3 h langsam erwärmt. Durch Zugabe von 27 mL HCl (2N, 54 mmol, 1.0 Äq.) bei –10 °C wurde die Reaktion gestoppt; die milchige Trübung löste sich und die Lösung färbte sich leuchtend gelb. Nach einer weiteren Zugabe von 10 mL HCl (2N) wurden die Phasen getrennt und die organische Phase wurde 2 x mit HCl (1N, jeweils 30 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Et<sub>2</sub>O (50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit, wobei nachträglich durch Kontrolle des Auffangkolbens Produktverlust festgestellt wurde. Das zähflüssige, orange-farbene Öl wurde zwei Mal mittels Kugelrohrdestillation (4.9 mbar, 103 °C) gereinigt.

Es konnten 68% (4.69 g, 36.6 mol) des Trimethylsilylpropinols als gelbliches Öl gewonnen werden.

**DC:**  $R_f = 0.61$  (CH/EA = 4:1, KMnO<sub>4</sub>).

**Sdp.:** 103 °C (4.9 mbar).

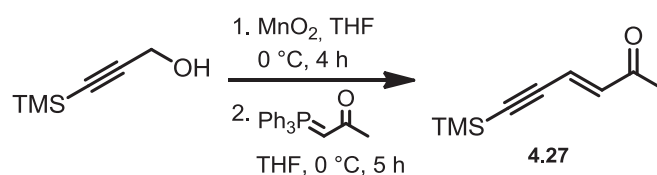
**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.00 (bs, 1H, OH), 4.27 (s, 2H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.8 (C1), 90.9 (C3), 103.8 (C2).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[54]</sup>

#### 4.6.2.2. (*E*)-6-(Trimethylsilyl)hex-3-en-5-in-2-on (4.27)

V 4.2 (HU 270)



7.87 g des silylierten Propargylalkohols (57.9 mmol) wurden in 60 mL THF gelöst und auf 0 °C gekühlt, bevor portionsweise langsam 102 g MnO<sub>2</sub> (1.17 mol, 20 Äq.) hinzugegeben wurden. Dabei wurde anfangs ein leichtes Sieden der Reaktionslösung beobachtet. Nach beendeter Zugabe wurde das Eisbad entfernt und das Gemisch 6 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung unter Argon und mit gut getrockneten Glasgeräten über Celite (ca. 0.5 cm hoch) filtriert, mit 2 mL THF abs. nachgespült und unter Verzicht auf das Einengen der Lösung direkt weiter umgesetzt.

Hierzu wurde die Lösung erneut auf 0 °C gekühlt, mit 20.3 g (Acetylmethyl)-triphenylphosphoran (63.7 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 4 h gerührt, woraufhin es am Rotationsverdampfer auf ca. 20 mL eingengt wurde. Nach dem Versetzen der Lösung mit 80 mL eines Gemisches aus Pentan/Et<sub>2</sub>O (3:1) wurde über eine Fritte mit SiO<sub>2</sub> (160 g) filtriert, mit 800 mL des Pentan/Et<sub>2</sub>O-Gemisches nachgespült und das Rohprodukt am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die anschließende säulenchromato-

graphische Aufreinigung an Kieselgel (Pentan/Et<sub>2</sub>O 100:1 → 15:1) lieferte 2.05 g des Eninons **4.27** (umgerechnet 28.3 mmol, 17%; Et<sub>2</sub>O enthalten).

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.71 (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, rot → schwarz).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.20 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, 1-H), 6.48 (d, J = 16.1 Hz, 1H, 4-H), 6.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H, 3-H).

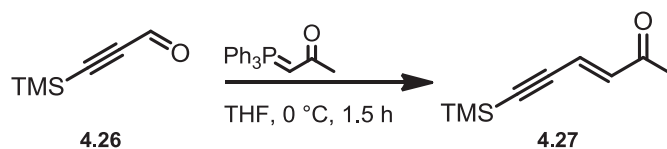
**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (C1), 104.3 (C6), 106.6 (C5), 123.7 (C4), 138.9 (C3), 197.2 (C2).

**IR:** (Film) ν = 2961 (w), 1695 (m), 1676 (s), 1592 (s), 1422 (w), 1359 (w), 1296 (w), 1250 (s), 1175 (w), 1084 (m), 1070 (m), 1021 (w), 959 (s), 839 (s), 759 (s), 701 (w), 648 (s), 615 (w), 598 (w), 473 (w).

**HRMS:** (ESI) C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 167.0887, gef.: 167.0886.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen der Literatur überein.<sup>[55c]</sup>

### V 4.3 (HU 235)



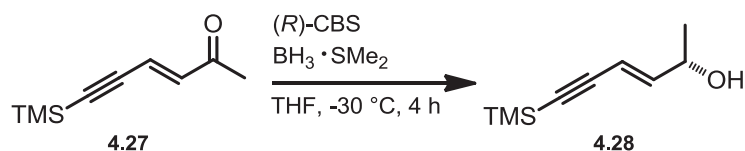
0.6 mL des Aldehyds **4.26** (0.52 g, 4.09 mmol) wurden in 20 mL THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1.43 g (Acetylmethyl)triphenylphosphoran (4.50 mmol, 1.1 Äq.) versetzt. Nach 90-minütigem Rühren wurde das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit 6 mL eines Lösungsmittelgemisches aus CH/EA (10:1) verdünnt, über 11 g SiO<sub>2</sub> filtriert, mit 55 mL des Lösungsmittelgemisches nachgespült und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Eine weitere Aufreinigung war nicht erforderlich; es konnten 642 mg (umgerechnet 3.39 mmol, 83%; noch etwas CH enthalten) des Eninons **4.27** isoliert werden.

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>; δ = 0.15 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60 (s, 3H, 1-H), 6.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 4-H), 6.40 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, 3-H).

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **V 4.2** überein.

#### 4.6.2.3. (S,E)-6-(Trimethylsilyl)hex-3-en-5-in-2-ol (**4.28**)

**V 4.4** (HU 242-B)



182 mg des Oxazaborolidins (0.66 mmol, 0.3 Äq.) wurden in 30 mL THF gelöst, mit 0.06 mL Boran (0.66 mmol, 0.3 Äq.) versetzt und auf  $-30\text{ °C}$  gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden weitere 0.14 mL Boran (1.53 mmol, 0.7 Äq.) in 4 Portionen innerhalb von 20 Minuten hinzugegeben, wobei gleichzeitig eine Lösung aus 364 mg des Eninons **4.27** (2.19 mmol) in 5 mL THF innerhalb von 1 h zum Reaktionsgemisch hinzuge tropft wurde. Nach weiteren 3.5 h bei dieser Temperatur konnte trotz kleiner verbliebener Mengen an Edukt kein weiterer Umsatz beobachtet werden, woraufhin die Reaktion durch Zugabe von 5 mL Methanol gestoppt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT erwärmt, am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit und ohne vorheriges Filtrieren säulenchromatographisch an Kieselgel aufgereinigt (CH/EA 10:1  $\rightarrow$  7:1). Dabei konnten 376 mg des Alkohols **4.28** (umgerechnet 1.68 mmol, 77%; noch etwas Lösungsmittel enthalten) als leicht gelbliches Öl isoliert werden. Der Enantiomerenüberschuss betrug chiralen gaschromatographischen Untersuchungen zufolge 90%. Folgende Ofenprogramme wurden dabei benutzt: achiral:  $40\text{ °C}$ , 0 min,  $5\text{ °C/min}$   $\rightarrow$   $125\text{ °C}$ , 0 min (Peak: 13.55 min); chiral:  $60\text{ °C}$ , 0 min,  $0.1\text{ °C/min}$   $\rightarrow$   $82\text{ °C}$ , 0 min (Peaks: 197.5 min und 199.25 min).

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, braun).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.19 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, 1-H), 4.35 (dq, *J* = 6.1 Hz, 1H, 2-H), 5.72 (d, *J* = 15.73 Hz, 1H, 4-H), 6.24 (dd, *J* = 15.73, 5.85 Hz, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.0 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.1 (C1), 68.3 (C2), 95.4 (C6), 103.2 (C5), 109.3 (C4), 147.9 (C3).

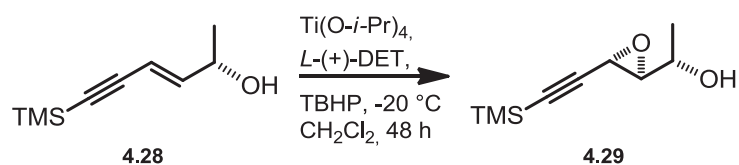
**IR:** (Film) ν = 3384 (bs), 2962 (w), 2901 (w), 2172 (w), 2141 (w), 1678 (w), 1592 (w), 1363 (w), 1250 (m), 1068 (m), 958 (s), 839 (s), 759 (m), 700 (w), 649 (m).

**Spez. Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -8.3 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS:** (ESI) C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 169.1043, gef.: 169.1040.

#### 4.6.2.4. (S)-1-((2S,3S)-3-((Trimethylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethanol (4.29)

V 4.5 (HU 260)



Das Titan(IV)-isopropylat wurde unmittelbar vor der Reaktion frisch destilliert (1.1 mbar, 75 °C Kopftemperatur, 105 °C Ölbad). Davon wurden 0.18 mL (0.59 mmol, 0.9 Äq.) in 1.6 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. (zusätzlich über Molsieb getrocknet) vorgelegt, bei -30 °C langsam mit 0.12 mL L-(+)-DET (0.71 mmol, 1.1 Äq.) versetzt und 30 min gerührt, bevor 111 mg des in 0.2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. gelösten Alkohols **4.28** (0.66 mmol) langsam hinzuge tropft wurden. Nach 1 h weiteren Rührens wurden 64.0 mg des zuvor über Molsieb (3 Å) getrockneten TBHP (0.71 mmol, 1.1 Äq.) bei -30 °C hinzuge tropft, und es wurde eine weitere Stunde gerührt, bevor das Reaktionsgemisch für 2 d bei -21 °C stehen gelassen wurde. Zur



wässrigen Aufarbeitung wurde es dann auf RT erwärmt und mit einer wässrigen Lösung aus 392 mg  $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (2.61 mol, 4.0 Äq.) und 319 mg Weinsäure (2.07 mol, 3.1 Äq.) versetzt, wobei der pH-Wert des Zweiphasensystems mittels ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung von 2 auf 4-5 eingestellt wurde. Das Gemisch wurde dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) verdünnt, und die wässrige Phase nach der Phasentrennung 2 x mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (jeweils 10 mL) extrahiert. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dem Einengen am Rotationsverdampfer und der säulenchromatographischen Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 20:1  $\rightarrow$  4:1) konnten 104 mg des Epoxids **4.30** (umgerechnet 0.46 mmol, 81%; noch etwas Lösungsmittel enthalten) als farbloses Öl isoliert werden. Die Diastereomerenreinheit betrug 98% (laut GC). Folgende gaschromatographische Ofenprogramme wurden dabei benutzt: achiral: 40 °C, 0 min, 5 °C/min  $\rightarrow$  125 °C, 0 min (Peak: 13.55 min Edukt, 14.9 min Produkt; Diastereomere: 14.81 min und 14.96 min); chiral: 55 °C, 0 min, 0.1 °C/min  $\rightarrow$  89 °C, 0 min (Edukt-Enantiomere: 235.9 und 238.03 min; Produkte: Diast. 1: 269.55 und 272.91 min; Diast. 2: 299.84 und 300.09 min).

**DC:**  $R_f = 0.30$  (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, schwarz-braun).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 0.18$  (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.29 (d,  $J = 6.53$  Hz, 3H, Me), 3.20 (dd,  $J = 2.57, 2.57$  Hz, 1H, 2-H), 3.44 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, 3-H), 4.01 (qd,  $J = 6.43, 2.69$  Hz, 1H, 1-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = -0.2$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.6 (Me), 42.1 (C3), 63.4 (C1), 64.2 (C2), 90.3 (C5), 101.3 (C4).

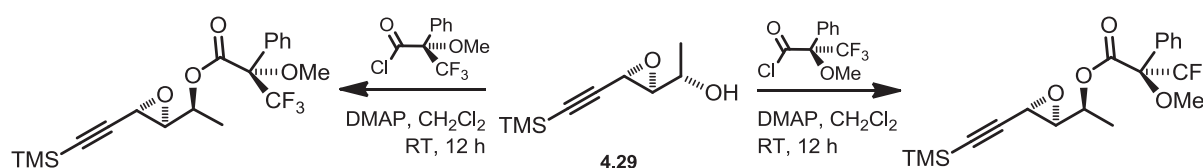
**IR:** (Film)  $\nu = 3419$  (bs), 2963 (w), 2900 (w), 2181 (w), 1430 (w), 1372 (w), 1343 (w), 1305 (w), 1250 (m), 1147 (w), 1088 (w), 1061 (m), 1028 (m), 1004 (m), 945 (w), 839 (s), 759 (m), 734 (m), 700 (m), 666 (m), 590 (w), 534 (w), 512 (m).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +0.83$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI) C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 185.0990, gef.: 185.0992.

**4.6.2.1. (R)-(S)-1-((2S,3S)-3-((Trimethylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethyl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat und (S)-(S)-1-((2S,3S)-3-((Trimethylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)ethyl-3,3,3-trifluor-2-methoxy-2-phenylpropanoat**

**V 4.6 (HU 248-A, 249-A)**



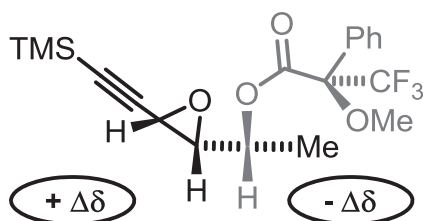
In zwei getrennten Ansätzen wurden 9.40 mg und 6.40 mg des in 5 mL bzw. 3 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abs. gelösten Alkohols **4.29** (0.05 mmol und 0.04 mmol) bei RT im ersten Fall mit 0.03 mL (*R*)-Mosher'säurechlorid (0.14 mmol, 2.5 Äq.) und 40.2 mg DMAP (0.33 mmol, 6 Äq.) und im zweiten Fall mit 0.02 mL (*S*)-Mosher'säurechlorid (0.09 mmol, 2.5 Äq.) und 36.1 mg DMAP (0.29 mmol, 8 Äq.) versetzt und 12 h lang gerührt. Dann wurden die Reaktionsgemische mit jeweils 2 mL H<sub>2</sub>O und 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt, die Phasen getrennt, die wässrigen 3 x mit jeweils 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die organischen Phasen nach dem Trocknen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> vom Lösungsmittel befreit. Eine jeweilige erste säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 1:0 → 10:1) lieferte die für die NMR-Analysen benötigten (*S*)- und (*R*)-Mosherester in einem noch nicht vollständig sauberen, jedoch für die Analyse ausreichenden Zustand.

**(S)-Mosherester (HU-248-A):**

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, Me), 3.26 (dd, *J* = 3.51, 2.01 Hz, 1H, 2-H), 3.37 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H, 3-H), 3.54 (s, 3H, OMe), 5.23 (qd, *J* = 6.78, 4.02 Hz, 1H, 1-H).

**(R)-Mosherester (HU-249-A):**

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  = 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.43 (d,  $J$  = 6.53 Hz, 3H, Me), 3.14 (dd,  $J$  = 4.27, 2.01 Hz, 1H, 2-H), 3.30 (d,  $J$  = 2.01 Hz, 1H, 3-H), 3.56 (s, 3H, OMe), 5.14 (qd,  $J$  = 6.57, 4.64 Hz, 1H, 1-H).

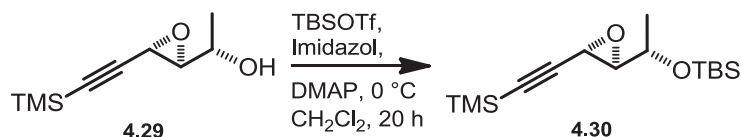


| H-<br>Position     | $\delta_{(S)}$ -<br>Mosher<br>[Hz] | $\delta_{(R)}$ -<br>Mosher<br>[Hz] | $\delta_{(S)}$ - $\delta_{(R)}$ |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| 1-H                | 544.6                              | 573.5                              | -28.9                           |
| 2-H                | 2093.1                             | 2058.5                             | 34.6                            |
| 3-H                | 1306.3                             | 1257.1                             | 49.2                            |
| 4-H                | 1347.7                             | 1320.6                             | 27.1                            |
| -SiMe <sub>3</sub> | 69.5                               | 69.0                               | 0.5                             |

→ Nach *Kahisawa et al.*<sup>[58]</sup> wird die vorhergesagte relative Konfiguration bestätigt.

#### 4.6.2.2. *tert*-Butyldimethyl((*S*)-1-((2*R*,3*S*)-3-((trimethylsilyl)ethynyl)oxiran-2-yl)-ethoxy)silan (4.30)

#### V 4.7 (HU 267-B)



Bei 0 °C wurde eine Lösung von 783 mg des Epoxids **4.29** (4.25 mmol) in 7 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit 0.99 mL TBSOTf (1.14 g, 4.31 mmol, 1.0 Äq.), 365 mg Imidazol (5.36 mmol, 1.3 Äq.) und 44.2 mg DMAP (0.36 mmol, 0.1 Äq.) versetzt und für 16 h unter Rühren langsam auf RT kommen gelassen. Zum Beenden der Reaktion wurden 5 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben. Nach dem Versetzen des Reaktionsgemisches mit 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurden die Phasen getrennt, die

wässrige 3 x mit je 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Das Rohprodukt wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 300:1 → 200:1) lieferte 1.027 g des Silylethers **4.30** (3.44 mmol, 94%) als farbloses Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.57 (CH/EA = 30:1, Anisaldehyd, Schwarz, nicht UV).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.04 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.17 (s, 9H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H, Me), 3.06 (dd, *J* = 3.01, 2.26 Hz, 1H, 2-H), 3.34 (d, *J* = 2.26 Hz, 1H, 3-H), 3.85 (qd, *J* = 6.32, 3.14 Hz, 1H, 1-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = -4.8 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.2 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (Me), 20.7 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 42.4 (C3), 63.7 (C1), 66.0 (C2), 89.5 (C5), 102.1 (C4).

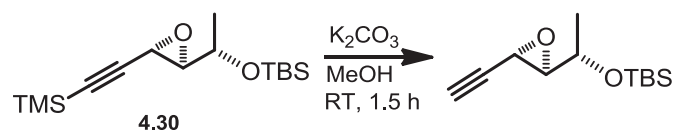
**IR:** (Film) ν = 2957 (m), 2930 (m), 2897 (w), 2858 (m), 2183 (w), 1472 (w), 1463 (w), 1374 (w), 1361 (w), 1300 (w), 1250 (s), 1151 (m), 1101 (m), 1070 (s), 1042 (m), 1019 (m), 988 (w), 959 (m), 907 (w), 881 (m), 835 (s), 811 (s), 776 (s), 760 (s), 700 (m), 670 (m), 656 (m), 608 (w), 588 (w), 566 (w), 540 (w), 486 (m).

**Spez. Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -18.1 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS:** (ESI) C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 299.1857, gef.: 299.1858.

4.6.2.3. *tert*-Butyl((*S*)-1-((*2R,3S*)-3-ethinyloxiran-2-yl)ethoxy)dimethylsilan

## V 4.8 (HU 271)



Etwa 4 mL einer gesättigten Lösung von  $K_2CO_3$  in MeOH wurden zu 1.03 g des Silylethers **4.30** (3.34 mmol) hinzugegeben und 1.5 h lang bei RT gerührt. Nach der Zugabe des Reaktionsgemisches zu ca. 50 mL einer gesättigten  $NH_4Cl$ -Lösung und dem Versetzen mit 20 mL  $CH_2Cl_2$  wurden die Phasen getrennt, die wässrige 2 x mit je 20 mL  $CH_2Cl_2$  extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Eine abschließende säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1) lieferte 755 mg des terminalen Alkins (umgerechnet 3.19 mmol, 95%; noch etwas EA enthalten) als farbloses Öl.

**DC:**  $R_f = 0.36$  (CH/EA = 30:1, Anisaldehyd, Schwarz, nicht UV).

**$^1H$ -NMR:** 400 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta = 0.04$  (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ), 0.86 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ), 1.23 (d,  $J = 6.27$  Hz, 3H, Me), 2.30 (d,  $J = 1.51$  Hz, 1H, 5-H), 3.07 (dd,  $J = 3.26, 2.26$  Hz, 1H, 2-H), 3.33 (dd,  $J = 1.76, 1.76$  Hz, 1H, 3-H), 3.84 (qd,  $J = 6.36, 3.26$  Hz, 1H, 1-H).

**$^{13}C$ -NMR:** 101 MHz,  $CDCl_3$ ;  $\delta = -4.8$  ( $Si(CH_3)_2$ ), 18.3 (Me), 20.8 ( $SiC(CH_3)_3$ ), 25.9 ( $SiC(CH_3)_3$ ), 42.0 (C3), 63.3 (C1), 66.0 (C2), 72.0 (C5), 80.6 (C4).

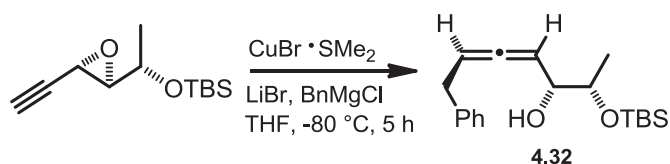
**IR:** (Film)  $\nu = 3311$  (bw), 2955 (w), 2930 (w), 2888 (w), 2858 (w), 1473 (w), 1463 (w), 1376 (w), 1361 (w), 1253 (m), 1151 (m), 1101 (s), 1057 (m), 1006 (w), 992 (w), 951 (m), 905 (w), 828 (s), 811 (s), 776 (s), 740 (m), 665 (s), 629 (m), 550 (w).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{22} = -0.88$  ( $c = 1, CHCl_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $C_{12}H_{23}O_2Si$   $[M+H]^+$ ; ber.: 227.1462, gef.: 227.1461.

#### 4.6.2.4. (2*S*,3*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-phenylhepta-4,5-dien-3-ol (**4.32**)

**V 4.9** (HU 272-C)



154 mg LiBr (1.78 mmol, 2.1 Äq.) wurden 5 min bei 300 °C ausgeheizt, ebenso gepulvertes Molsieb (Spatelspitze, 3 Å). Nach dem Abkühlen wurden 366 mg  $CuBr \cdot SMe_2$  (1.78 mmol, 2.1 Äq.) und 10 mL THF hinzugegeben und das Gemisch 10 min lang gerührt, woraufhin sich die Lösung dunkelgrün färbte. Nach dem Kühlen auf  $-20$  °C (Farbänderung zu orangebraun) wurden langsam 1.19 mL Benzylmagnesiumchlorid (1.5 M, 1.78 mmol, 2.1 Äq.) hinzuge tropft (Entfärbung zu grau) und das Reaktionsgemisch 1 h bei dieser Temperatur gerührt, bevor es auf  $-70$  °C gebracht wurde. 190 mg des terminalen Alkins (0.84 mmol) wurden in 2 mL THF gelöst und langsam zum Reaktionsgemisch hinzuge tropft, wobei 2 x mit jeweils 0.5 mL THF nachgespült wurde. Die Reaktion wurde binnen 4 h auf  $-10$  °C erwärmt und mittels 10 mL gesättigter  $NH_4Cl$ -Lösung gestoppt. Zur wässrigen Aufarbeitung wurden 20 mL  $CH_2Cl_2$  hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase 2 x mit  $CH_2Cl_2$  (je 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1) lieferte 221 mg des Allens **4.32** (umgerechnet 0.68 mmol, 81%; noch etwas EA enthalten) als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis betrug den NMR-Messungen zufolge  $> 95:5$ .

**DC:**  $R_f = 0.24$  (CH/EA = 10:1, Anisaldehyd, schwarz, UV)  
(Edukt:  $R_f = 0.48$ ).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.07 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.03 (d, *J* = 6.27 Hz, 3H, 1-H), 3.35 (ddd, *J* = 6.78, 2.51, 1.76 Hz, 2H, 7-H), 3.70 (qd, *J* = 6.19, 3.76 Hz, 1H, 2-H), 3.97 (ddd, *J* = 7.03, 3.76, 1.76 Hz, 1H, 3-H), 5.20 (ddd, *J* = 9.29, 6.02, 3.01 Hz, 1H, 4-H), 5.46 (dtd, *J* = 6.67, 6.67, 1.76 Hz, 1H, 6-H), 7.18-7.20 (m, 3H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 2H, Ar-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (C1), 26.0 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.4 (C7), 71.8 (C2), 74.3 (C3), 92.0 (C6), 92.9 (C4), 126.4 (C10, C10'), 128.5 (C9, C9'), 128.7 (C11), 140.0 (C8), 204.3 (C5).

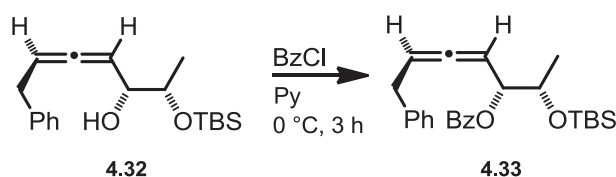
**IR:** (Film) ν = 3432 (bw), 2955 (m), 2929 (m), 2886 (w), 2857 (m), 1964 (w), 1728 (w), 1604 (w), 1496 (w), 1472 (w), 1454 (w), 1376 (w), 1253 (m), 1083 (s), 1005 (m), 968 (m), 832 (s), 811 (s), 776 (s), 745 (m), 698 (s), 668 (m).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{23} = +19.5$  (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS:** (ESI) C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 319.2088, gef.: 319.2089.

#### 4.6.2.5. (2*S*,3*R*,5*S*)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-7-phenylhepta-4,5-dien-3-ylbenzoat (4.33)

V 4.10 (HU 294)



559 mg des Alkohols **4.32** (1.76 mmol) wurden in 3.5 mL Pyridin (0.5 M) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 0.41 mL Benzoylchlorid (3.51 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach dreistündigem Rühren wurden 20 mL H<sub>2</sub>O hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase 3 x mit jeweils 20 mL Et<sub>2</sub>O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 5 x mit HCl-Lösung (1 M), 3 x mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und 1 x mit NaCl-Lösung (jeweils 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (CH/EA 50:1 → 30:1). Es konnten 727 mg des Allens **4.33** (1.72 mmol, 98%) als farbloses Öl isoliert werden.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.41 (CH/EA = 10:1, Anisaldehyd, braun, UV)

**<sup>1</sup>H-NMR:** 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 0.03 (d, *J* = 3.29 Hz, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.12 (d, *J* = 6.22 Hz, 3H, 1-H), 3.32 (dd, *J* = 4.03, 5.85 Hz, 2H, 7-H), 4.04 (qd, *J* = 6.22, 3.66 Hz, 1H, 2-H), 5.31-5.35 (m, 1H, 3-H), 5.38-5.45 (m, 2H, 4-H, 6-H), 7.13-7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.42 (dd, *J* = 7.68, 7.68 Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.54 (dd, *J* = 6.83, 6.83 Hz, 1H, 15-H), 8.05 (d, *J* = 8.05 Hz, 2H, 13-H, 13'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = -4.7 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.9 (C1), 25.9 (SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 35.3 (C7), 69.9 (C2), 77.3 (C3), 88.3 (C6), 92.6 (C4), 126.3 (C11), 128.4 (C14, C14'), 128.5 (C10, C10'), 128.6 (C9, C9'), 129.0 (C12), 129.8 (C13, C13'), 133.0 (C15), 139.9 (C8), 165.9 (CO<sub>2</sub>-), 205.6 (C5).

**IR:** (Film) ν = 2955 (m), 2930 (m), 2891 (w), 2856 (m), 1967 (w), 1791 (w), 1720 (s), 1601 (w), 1452 (m), 1376 (w), 1314 (w), 1269 (s), 1212 (m), 1174 (m), 1112 (s), 1069 (s), 1026 (m), 953 (m), 835 (s), 809 (m), 775 (s), 744 (m), 709 (s), 698 (s), 670 (m).

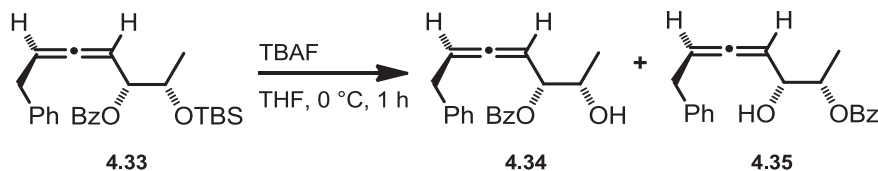
**Spez. Drehung:** [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +81.0 (*c* = 1, CHCl<sub>3</sub>).

**HRMS:** (ESI) C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>; ber.: 423.2350, gef.: 423.2350.



4.6.2.6. (2*S*,3*R*,5*S*)-3-Hydroxy-7-phenylhepta-4,5-dien-2-ylbenzoat (4.35)

## V 4.11 (HU 274-B, -C)



260 mg des Allens **4.33** (0.62 mmol) wurden in 7 mL THF gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 388 mg TBAF (1.23 mmol, 2.0 Äq.) versetzt. Nach zweistündigem Rühren wurden nochmals 100 mg TBAF (0.32 mmol, 0.5 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch eine weitere Stunde gerührt, bevor es durch Zugabe von 10 mL einer gesättigten  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gestoppt wurde. Die Feststoffe wurden durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  wieder in Lösung gebracht, die Phasen getrennt und die wässrige 3 x mit jeweils 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Das vom Lösungsmittel befreite Rohprodukt lieferte nach abschließender säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1  $\rightarrow$  10:1) 137 mg (0.44 mmol, 72%) des Regioisomers **4.35** mit der Benzoylgruppe an C2 und 53.2 mg (0.17 mmol, 28%) des gewünschten Alkohols **4.34** als farblose Öle.

**DC:**  $R_f = 0.21$  (NP) und 0.26 (P) (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, grau-braun)

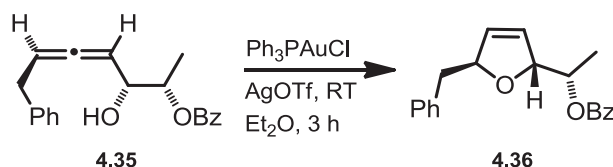
Analytik Regioisomer:

**$^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.31$  (d,  $J = 6.53$  Hz, 3H, 1-H), 3.35 (dd,  $J = 6.78, 2.76$  Hz, 2H, 7-H), 4.31 (ddd,  $J = 6.27, 3.89, 2.13$  Hz, 1H, 3-H), 5.16 (qd,  $J = 6.44, 4.02$  Hz, 1H, 2-H), 5.33 (ddd,  $J = 9.29, 6.24, 2.92$  Hz, 1H, 4-H), 5.54 (ddd,  $J = 13.55, 6.78, 2.01$  Hz, 1H, 6-H), 7.20-7.23 (m, 3H, Ar-H), 7.29-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (dd,  $J = 7.65, 7.65$  Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.56 (dd,  $J = 7.40, 7.40$  Hz, 1H, 15-H), 8.04 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H).

- $^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 15.3$  (C1), 35.4 (C7), 72.4 (C2), 74.2 (C3), 92.0 (C6), 94.2 (C4), 126.5 (C11), 128.5 (C14, C14'), 128.6 (C10, C10'), 128.7 (C9, C9'), 129.8 (C13, C13'), 130.5 (C12), 133.2 (C15), 139.7 (C8), 166.3 ( $\text{CO}_2^-$ ), 204.2 (C5).
- HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 309.1485, gef.: 309.1487.

#### 4.6.2.7. (S)-1-((2R,5S)-5-Benzyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (4.36)

##### V 4.12 (HU 278-A)



99 mg des Alkohols **4.35** (0.32 mmol) wurden in 5 mL Dichlorethan gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und mit 8.20 mg Triphenylphosphingold(I)chlorid (0.02 mmol, 5 mol%) und 3.10 mg Silbertetrafluoroborat (0.02 mmol, 5 mol%) versetzt. Da nach 2 h kaum Umsatz zu beobachten war, wurden 6.20 mg Silbertriflat (0.02 mmol, 5 mol%) und weitere 11.3 mg Triphenylphosphingold(I)chlorid (0.02 mmol, 5 mol%) hinzugegeben, woraufhin die Reaktion nach 0.5 h beendet war. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 mL  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt, über Celite filtriert, mit 70 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgespült und vom Lösungsmittel befreit. Eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel ( $\text{CH}/\text{EA}$  30:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte 87.3 mg des Dihydrofurans **4.36** (0.28 mmol, 88%) als zähflüssiges gelbes Öl mit einem *dr* von  $> 95:5$  laut NMR.

**DC:**  $R_f = 0.44$  ( $\text{CH}/\text{EA} = 4:1$ , Anisaldehyd, türkis, UV)

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.34$  (d,  $J = 6.50$  Hz, 3H, Me), 2.83 (dd,  $J = 13.38, 7.27$  Hz, 2H, 6-H), 4.95 (dddd,  $J = 5.74, 3.82, 2.10, 2.10$  Hz, 1H, 2-H), 5.10-5.14 (m, 1H, 5-H), 5.17 (qd,  $J = 6.50, 3.82$  Hz, 1H, 1-H), 5.84 (ddd,  $J = 6.12, 1.72, 1.72$  Hz, 1H, 4-H), 5.93 (ddd,  $J = 6.12, 1.72, 1.72$  Hz, 1H, 3-H), 7.20-7.24 (m, 3H, Ar-H), 7.28-7.30 (m, 2H, Ar-H), 7.43 (dd,  $J = 7.84, 7.84$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H), 7.55 (dd,  $J = 7.46, 7.46$  Hz, 1H, 14-H), 8.04 (d,  $J = 8.41$  Hz, 2H, 12-H, 12'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 15.3$  (Me), 42.8 (C6), 73.1 (C1), 87.8 (C5), 88.2 (C2), 126.4 (C10), 126.5 (C4), 128.4 (C8, C8'), 128.4 (C13, C13'), 129.7 (C9, C9'), 129.8 (C12, C12'), 130.7 (C11), 131.9 (C3), 133.0 (C14), 137.8 (C7), 166.1 ( $\text{CO}_2^-$ ).

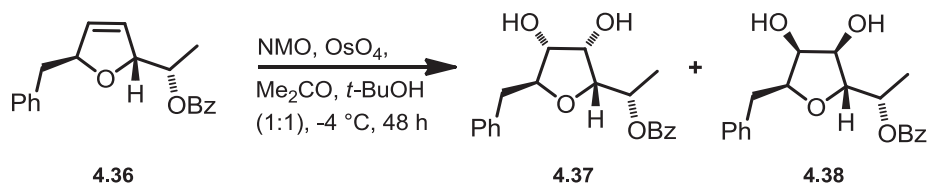
**IR:** (Film)  $\nu = 3084$  (w), 3064 (w), 3029 (w), 2977 (w), 2935 (w), 2856 (w), 1714 (s), 1604 (w), 1584 (w), 1495 (w), 1451 (m), 1354 (w), 1314 (m), 1270 (s), 1176 (w), 1110 (m), 1097 (m), 1069 (s), 1056 (s), 1026 (m), 938 (w), 842 (w), 794 (w), 710 (s), 699 (s), 676 (w), 639 (w).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{20} = +155.1$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 309.1485, gef.: 309.1492.

**4.6.2.8. (S)-1-((2R,5S)-5-Benzyl-3,4-dihydroxytetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (4.37)**

V 4.13 (HU 286-B, -C)



Zu einem *t*-BuOH/Aceton-Gemisch (je 0.28 mL) wurden 51.2 mg des Dihydrofurans **4.36** (0.17 mmol) hinzugegeben und die Lösung mittels Kryostat auf  $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann wurden 45.0 mg des *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid  $\cdot$  H<sub>2</sub>O-Komplexes (0.33 mmol, 2.0 Äq.) und 0.17 mL einer OsO<sub>4</sub>-Lösung (in *t*-BuOH, 2.5wt%, 0.02 mmol, 0.1 Äq.) hinzugegeben und die Reaktion 20 h lang bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch direkt eingengt und säulenchromatographisch an Kieselgel (CH/EA 2:1) gereinigt. Es konnten 16.1 mg des Diols **4.37** (0.05 mmol, 28%) als bräunlicher Feststoff und 24.0 mg des Diastereomers **4.38** (umgerechnet 0.06 mmol, 36%; noch etwas Lösungsmittel enthalten) als zähflüssiges bräunliches Öl isoliert werden.

Diol **4.37**:

**DC:**  $R_f = 0.49$  (CH/EA = 1:1, Anisaldehyd, schwach grau, UV).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 1.50$  (d,  $J = 6.21$  Hz, 3H, Me), 2.65 (bs, 1H, -OH), 2.86 (dd,  $J = 14.10, 6.55$  Hz, 1H, 6-H), 3.06 (dd,  $J = 14.27, 4.20$  Hz, 1H, 6-H), 3.66 (dd,  $J = 8.98, 2.27$  Hz, 1H, 2-H), 3.91-3.94 (m, 1H, 4-H), 3.95-3.97 (m, 1H, 3-H), 4.10 (ddd,  $J = 7.89, 6.71, 4.20$  Hz, 1H, 5-H), 5.30 (qd,  $J = 8.90, 6.38$  Hz, 1H, 1-H), 7.21-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.30 (d,  $J = 4.36$ , 4H, Ar-H), 7.44 (dd,  $J = 7.72, 7.72$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H), 7.58 (dd,  $J = 7.47, 7.47$  Hz, 1H, 14-H), 8.02 (d,  $J = 7.89$  Hz, 2H, 12-H, 12'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 17.6$  (Me), 39.2 (C6), 69.6 (C1), 71.0 (C3), 76.1 (C5), 82.2 (C4), 82.3 (C2), 126.4 (C10), 128.4 (C8, C8'), 128.6 (C9, C9'), 129.7 (C11), 129.9 (C13, C13'), 130.0 (C12, C12'), 133.7 (C14), 138.1 (C7), 167.5 ( $\text{CO}_2^-$ ).

Diastereomer **4.38**:

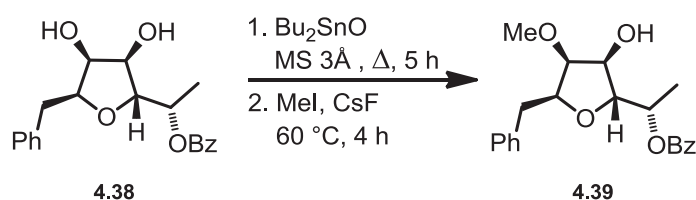
**DC:**  $R_f = 0.34$  (CH/EA = 1:1, Anisaldehyd, schwach grau, UV).

**$^1\text{H}$ -NMR:** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.43$  (d,  $J = 6.55$  Hz, 3H, Me), 2.73 (bs, 1H, -OH), 2.98 (dd,  $J = 13.77, 6.38$  Hz, 1H, 6-H), 3.08 (dd,  $J = 13.68, 8.14$  Hz, 1H, 6-H), 3.99-4.02 (m, 2H, 5-H, 2-H), 4.17 (td,  $J = 5.67, 3.27$  Hz, 1H, 5-H), 4.38 (dd,  $J = 7.22, 4.70$  Hz, 1H, 3-H), 5.33 (qd,  $J = 6.55, 5.04$  Hz, 1H, 1-H), 7.19-7.27 (m, 5H, Ar-H), 7.43 (dd,  $J = 7.72, 7.72$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H), 7.56 (dd,  $J = 7.47, 7.47$  Hz, 1H, 14-H), 8.03 (d,  $J = 7.22$  Hz, 2H, 12-H, 12'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 16.3$  (Me), 35.5 (C6), 72.1 (C1), 72.5 (C3), 74.5 (C5), 82.4 (C4), 83.6 (C2), 126.5 (C10), 128.6 (C8, C8'), 128.6 (C9, C9'), 129.3 (C13, C13'), 129.7 (C12, C12'), 130.5 (C11), 133.2 (C14), 138.0 (C7), 166.2 ( $\text{CO}_2^-$ ).

#### 4.6.2.9. (S)-1-((2R,3R,4S,5S)-5-Benzyl-3-hydroxy-4-methoxytetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (**4.39**)

V 4.14 (HU 288-A)



24.0 mg des Diols **4.38** (0.07 mmol) wurden in 1.2 mL Toluol abs. gelöst, mit 28.1 mg Dibutylzinnoxid (0.11 mmol, 1.6 Äq.) und Molsieb (3Å) versetzt und 5 h lang unter Reflux gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 1.2 mL absolutem Dimethylformamid gelöst. 16.1 mg Methyljodid (0.11 mmol, 1.6 Äq.) und 13.7 mg Caesiumfluorid (0.09 mmol, 1.3 Äq.) wurden hinzugegeben und das Gemisch 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe von 1 mL H<sub>2</sub>O wurden die Phasen getrennt, die wässrige 3 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (jeweils 5 mL) extrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 10:1 → 4:1) lieferte 22.2 mg des Methylethers **4.39** (0.06 mmol, 82%) als weiße Kristalle und 2.50 mg anderweitig methylierten Regioisomers (0.01 mmol, 10%) als gelbliches Öl.

**DC:** R<sub>f</sub> = 0.14 (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, grün, UV); NP: R<sub>f</sub> = 0.09 (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, grau → bordeaux, UV).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 1.41 (d, *J* = 6.12 Hz, 3H, Me), 2.54 (bs, 1H, -OH), 2.95 (dd, *J* = 13.38, 5.74 Hz, 1H, 6-H), 3.15 (dd, *J* = 13.38, 8.03 Hz, 1H, 6-H), 3.37 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (dd, *J* = 6.88, 4.59 Hz, 1H, 3-H), 4.03 (dd, *J* = 6.88, 5.74 Hz, 1H, 2-H), 4.07-4.11 (m, 2H, 4-H, 5-H), 5.31 (qd, *J* = 6.12, 5.74 Hz, 1H, 1-H), 7.19-7.23 (m, 1H, Ar-H), 7.27 (d, *J* = 4.21 Hz, 4H, Ar-H), 7.45 (dd, *J* = 7.65, 7.65 Hz, 2H, 13-H, 13'-H), 7.58 (dd, *J* = 7.65, 7.65 Hz, 1H, 14-H), 8.03 (dd, *J* = 8.41, 1.15 Hz, 2H, 12-H, 12'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>; δ = 16.6 (Me), 35.4 (C6), 58.3 (OCH<sub>3</sub>), 69.4 (C1), 71.8 (C4), 82.0 (C5), 83.3 (C2), 83.8 (C3), 126.4 (C10), 128.5 (C8, C8'), 128.5 (C9, C9'), 129.5 (C13, C13'), 129.7 (C12, C12'), 130.6 (C11), 133.1 (C14), 138.3 (C7), 166.1 (CO<sub>2</sub>-).

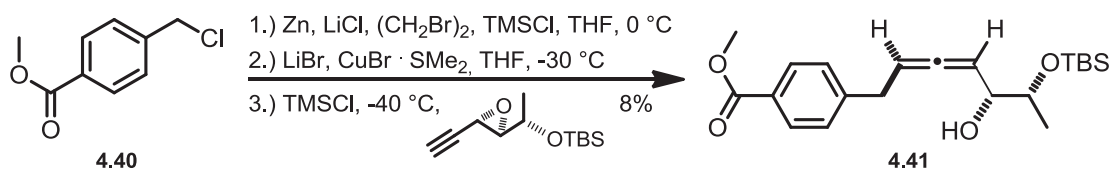
**IR:** (Film)  $\nu = 3495$  (bs), 3062 (w), 3029 (w), 2983 (w), 2934 (w), 1714 (s), 1602 (w), 1584 (w), 1495 (w), 1452 (m), 1379 (w), 1336 (w), 1314 (m), 1272 (s), 1206 (w), 1177 (w), 1112 (s), 1070 (s), 1026 (m), 1000 (w), 967 (w), 937 (w), 889 (w), 850 (w), 767 (w), 749 (w), 712 (s).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{22} = +4.9$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 357.1697, gef.: 357.1704.

#### 4.6.2.10. Methyl-4-((3*S*,5*R*,6*R*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-hydroxyhepta-2,3-dien-1-yl)benzoat (**4.41**)

##### V 4.15 (HU 384-K)



211 mg LiCl (4.98 mmol, 5.5 Äq.) wurden 10 min lang bei 400 °C ausgeheizt und unter Argon mit 310 mg Zink (4.74 mmol, 5.3 Äq.), 1 mL THF und 0.01 mL 1,2-Dibromethan (0.12 mmol, 0.15 Äq.) versetzt. Das Gemisch wurde 3 x kurz bis ca. 70 °C (mittels Heißluftfön) erhitzt und nach dem Abkühlen mit 3.00  $\mu\text{L}$  TMSCl versetzt (0.02 mmol, 0.03 Äq.; ausgehend von einer Stammlösung aus 0.03 mL TMSCl in 0.27 mL THF, davon 0.03 mL entnommen). Dann wurde es erneut 3 x bis zum Rückfluss erhitzt und auf 0 °C gekühlt. Daraufhin wurden langsam (innerhalb von 2 h) 499 mg des *para*-substituierten Benzylchlorids **4.40** (2.70 mmol, 3 Äq.), gelöst in 1 mL THF, bei 0 °C hinzuge tropft (+ 0.3 mL zum Nachspülen), das Reaktionsgemisch weitere zwei Stunden bei RT gerührt und anschließend noch eine Stunde zum Absetzen der festen Partikel stehen gelassen. Parallel wurden 235 mg des Lithiumbromids (2.70 mmol, 3 Äq.) 10 min lang bei 300 °C ausgeheizt und nach dem Abkühlen unter Argon mit 556 mg CuBr · SMe<sub>2</sub> (2.70 mmol,

3 Äq.) und 1 mL THF versetzt. Dieses Gemisch wurde 10 min lang bei RT gerührt, woraufhin sich die Lösung dunkelgrün färbte. Nach dem Kühlen auf  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Farbänderung zu orange-braun) wurde langsam (1 h) die ebenfalls auf  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlte, abgestandene intensiv grün-gelbe Zink-Grignard-Lösung (in kleineren Portionen zur Vermeidung des Erwärms in der Spritze) hinzugegeben, woraufhin sich das Reaktionsgemisch zu einem neon-grün-gelben Farbton veränderte. Das Grignard-Gefäß wurde anschließend mit 1 mL THF gespült, welches ebenfalls nach dem Abkühlen zur Reaktionslösung hinzugegeben wurde. HPLC-Filter verstopften bei dem Versuch, das Stehenlassen des Grignards zum Absetzen der Feststoffe zu umgehen. Nach 20-minütigem Rühren bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde das zuvor in 0.3 mL THF gelöste und 2 h lang über Molsieb ( $3\text{ }\text{\AA}$ ) gerührte Epoxid (204 mg, 0.90 mmol) bei  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam (40 min) zum vermeintlich entstandenen Cuprat hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht (8 h) auf  $16\text{ }^{\circ}\text{C}$  erwärmt und mit 10 mL gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung versetzt. Zur wässrigen Aufarbeitung wurden 20 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  hinzugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase 2 x mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (je 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer von den Lösungsmitteln befreit. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1  $\rightarrow$  10:1) lieferte 30.1 mg des Allens **4.41** (umgerechnet 0.07 mmol, 8%; abzüglich Wurtzkupplungsprodukt, gequenchten Grignard und Lösungsmittel) als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis betrug der NMR-Messung zufolge  $> 95:5$ . Zudem konnten 23% des eingesetzten Epoxids reisoliert, sowie große Mengen des zum Toluol-Derivat protonierten Grignards und mindestens 7% des Homokupplungsproduktes identifiziert werden.

Diverse andere Nebenprodukte konnten beobachtet werden; bei dem wiederholten Versuchsansatz mit etwas schnellerer Zugabe des Epoxids zur Cupratlösung und anschließend leicht höheren Temperaturen konnte hingegen 38% des  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Produktes und lediglich 5% des gewünschten  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Produktes **4.41** isoliert werden.

**DC:**  $R_f = 0.59$  (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, grau);

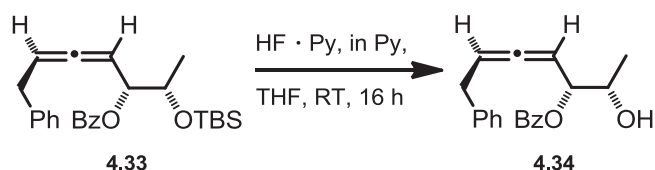
$\text{S}_{\text{N}}2$ -NP:  $R_f = 0.34$  (türkis beim Erhitzen, dann braun); Edukt:  $R_f = 0.48$ .



- $^1\text{H-NMR}$ :** 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 0.07$  (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.89 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.00 (d,  $J = 6.27$  Hz, 3H, 1-H), 2.25 (bs, 1H, OH), 3.40 (ddd,  $J = 6.78$ , 2.51, 2.51 Hz, 2H, 7-H), 3.69 (qd,  $J = 6.27$ , 3.76 Hz, 1H, 2-H), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95-3.99 (m, 1H, 3-H), 5.22 (ddd,  $J = 9.50$ , 6.30, 3.00 Hz, 1H, 4-H), 5.46 (ddd,  $J = 13.30$ , 7.03, 2.01 Hz, 1H, 6-H), 7.28 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H, 9-H, 9-H'), 7.97 (d,  $J = 8.53$  Hz, 2H, 10-H, 10-H').
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** 101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = -4.7$  ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.2 (C1), 25.9 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 35.4 (C7), 52.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 71.7 (C2), 74.2 (C3), 92.1 (C6), 92.3 (C4), 128.4 (C11), 128.8 (C9, C9'), 129.9 (C10, C10'), 145.4 (C8), 167.1 (COO), 204.5 (C5).
- IR:** (Film)  $\nu = 3504$  (bw), 2953 (m), 2929 (m), 2886 (w), 2856 (m), 1964 (w), 1722 (s), 1611 (m), 1472 (w), 1462 (w), 1436 (m), 1414 (w), 1374 (w), 1278 (s), 1253 (s), 1179 (m), 1104 (s), 1020 (m), 968 (m), 834 (s), 811 (m), 777 (s), 761 (m), 704 (w), 671 (w).
- Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +34.8$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).
- HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 377.2143, gef.: 377.2143.

4.6.2.11. (2*S*,3*R*,5*S*)-2-Hydroxy-7-phenylhepta-4,5-dien-3-ylbenzoat (4.34)

## V 4.16 (HU 297-C)



500 mg des Silylethers **4.33** (1.18 mmol) wurden in 1.43 mL THF gelöst und bei RT mit 7.13 mL einer HF · Py-Lösung versetzt (Lösung angesetzt aus: 1.27 mL HF · Py (60-75%, ca. 10 Äq.), 2.17 mL Py und 7 mL THF). Nach 16-stündigem Rühren wurde die Reaktionslösung in 15 mL einer gesättigten NaHCO<sub>3</sub>-Lösung geschüttelt, die Phasen wurden getrennt, die wässrige 3 x mit Et<sub>2</sub>O (je 30 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen schließlich 2 x mit HCl (1N) und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung (je 10 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Eine abschließende säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1 → 10:1) des am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreiten Rohproduktes lieferte 43 mg (0.14 mmol, 12%) des isomerisierten Alkohols **4.35** und 371 mg (umgerechnet 0.93 mmol, 79%; noch etwas EA enthalten) des gewünschten Alkohols **4.34** als farblose Öle.

**DC:**  $R_f = 0.25$  (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, lila-braun).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 1.19$  (d,  $J = 6.53$  Hz, 3H, 1-H), 3.34 (dd,  $J = 6.65, 2.89$  Hz, 2H, 7-H), 3.99 (qd,  $J = 6.27, 4.02$ , Hz, 1H, 2-H), 5.32 (ddd,  $J = 10.04, 6.02, 3.01$  Hz, 1H, 4-H), 5.38 (ddd,  $J = 7.28, 4.02, 1.25$  Hz, 1H, 3-H), 5.54 (ddd,  $J = 6.78, 6.02, 1.25$  Hz, 1H, 6-H), 7.13-7.25 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (dd,  $J = 7.65, 7.65$  Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.58 (dd,  $J = 7.40, 7.40$  Hz, 1H, 15-H), 8.04 (d,  $J = 7.03$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 18.3$  (C1), 35.1 (C7), 69.4 (C2), 76.5 (C3), 88.3 (C6), 93.5 (C4), 126.5 (C11), 128.5 (C14, C14'), 128.5 (C10, C10'), 128.7 (C9, C9'), 129.8 (C13, C13'), 130.3 (C12), 133.3 (C15), 139.5 (C8), 165.9 (CO<sub>2</sub>-), 205.8 (C5).

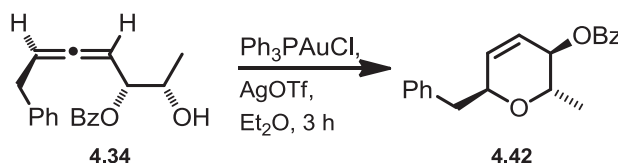
**IR:** (Film)  $\nu = 3440$  (bs), 3062 (w), 3029 (w), 2978 (w), 2932 (w), 1967 (w), 1716 (s), 1601 (w), 1584 (w), 1494 (w), 1451 (m), 1315 (m), 1267 (s), 1177 (w), 1110 (s), 1097 (s), 1069 (s), 1026 (m), 956 (w), 872 (w), 744 (w), 709 (s), 698 (s), 536 (w).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = +99.8$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 309.1485, gef.: 309.1487.

#### 4.6.2.12. (2*S*,3*R*,6*S*)-6-Benzyl-2-methyl-3,6-dihydro-2*H*-pyran-3-ylbenzoat (4.42)

V 4.17 (HU 300-C)



191 mg des Alkohols **4.34** (0.54 mmol) wurden in 10 mL  $\text{Et}_2\text{O}$  gelöst und mit 16.1 mg Triphenylphosphingold(I)chlorid (0.03 mmol, 5 mol%) und 8.20 mg Silbertriflat (0.03 mmol, 5 mol%) versetzt. Nach 3.5-stündigem Rühren wurde die Reaktion mittels Zugabe von 2 mL  $\text{H}_2\text{O}$  beendet, das Gemisch über Celite filtriert (ca. 2 cm hoch), mit 70 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgespült und vom Lösungsmittel befreit. Eine säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 30:1) lieferte 126 mg des Dihydropyrans **4.42** (umgerechnet 0.40 mmol, 74%; noch EA enthalten) als leicht gelbliches Öl mit einem  $dr$  von  $> 95:5$  laut NMR.

**DC:**  $R_f = 0.56$  (CH/EA = 4:1, Anisaldehyd, brombeerfarben, UV).

**$^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.31$  (d,  $J = 6.53$  Hz, 3H, 1-H), 2.87 (dd,  $J = 13.55, 6.78$  Hz, 2H, 7-H), 3.07 (dd,  $J = 13.55, 7.28$  Hz, 2H, 7-H), 4.13 (dq,  $J = 6.53, 5.52$  Hz, 1H, 2-H), 4.44 (td,  $J = 7.03, 3.20, 1.76$  Hz,

1H, 6-H), 5.17 (ddd, 1H,  $J = 5.27, 2.51, 2.01$  Hz, 3-H), 5.88 (ddd, 1H,  $J = 10.29, 2.51, 1.76$  Hz, 4-H), 5.93 (ddd, 1H,  $J = 10.54, 2.01, 1.00$  Hz, 5-H), 7.29-7.30 (m, 3H, Ar-H), 7.34-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.50 (dd,  $J = 7.84, 7.84$  Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.62 (dd,  $J = 7.65, 7.27$  Hz, 1H, 15-H), 8.10 (dd,  $J = 8.03, 1.15$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 17.5$  (C1), 40.4 (C7), 68.5 (C2), 70.5 (C3), 72.2 (C6), 123.9 (C5), 126.6 (C11), 128.5 (C9, C9'), 128.6 (C14, C14'), 129.5 (C10, C10'), 129.9 (C13, C13'), 130.4 (C12), 133.2 (C4), 133.2 (C15), 138.1 (C8), 166.4 ( $\text{CO}_2^-$ ).

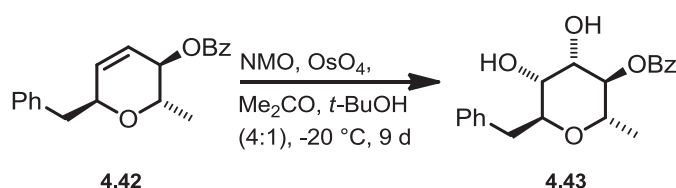
**IR:** (Film)  $\nu = 3062$  (w), 3029 (w), 2977 (w), 2933 (w), 1713 (s), 1602 (w), 1584 (w), 1495 (w), 1451 (m), 1394 (w), 1370 (w), 1315 (m), 1261 (s), 1177 (w), 1108 (s), 1098 (s), 1068 (s), 1025 (s), 989 (m), 956 (m), 916 (w), 828 (w), 709 (s), 698 (s), 677 (m), 615 (w), 583 (w), 538 (w).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = -79.4$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 309.1485, gef.: 309.1487.

#### 4.6.2.13. (2S,3R,4S,5R,6S)-6-Benzyl-4,5-dihydroxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-ylbenzoat (4.43)

V 4.18 (HU 303)



Zu einem  $t\text{-BuOH/Aceton}$ -Gemisch (0.1 mL / 0.3 mL) wurden 31.0 mg des Dihydropyrans **4.42** (0.10 mmol) hinzugegeben und die Lösung auf  $-25^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann wurden 28.1 mg

des *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid · H<sub>2</sub>O -Komplexes (0.21 mmol, 2.1 Äq.), 96.0 mg einer OsO<sub>4</sub>-Lösung (in *t*-BuOH, 2.5wt%, 9.44 µmol, 0.1 Äq.) und aufgrund einer auftretenden Trübung weitere 0.1 mL Aceton hinzugegeben und die Reaktion 75 h lang bei -21 °C im Gefrierfach stehen gelassen. Aufgrund des unvollständigen Umsatzes wurden dann weitere 18 mg des *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid · H<sub>2</sub>O -Komplexes (0.13 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 6 d im Gefrierfach gelassen. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe einer gesättigten Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>-Lösung (5 mL) und starkes Schütteln (15 min) gestoppt und mittels Et<sub>2</sub>O (5 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die farbige wässrige 2 x mit Et<sub>2</sub>O (je 5 mL) extrahiert. Die farblosen vereinigten organischen Phasen wurden schließlich 2 x mit einer gesättigten NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (je 5 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Es konnten 60.1 mg des isomerenreinen Diols **4.43** (umgerechnet 0.08 mmol, 82%; noch etwas Lösungsmittel enthalten) als weißer, amorpher Feststoff isoliert werden. Folgendes achirales GC-Ofenprogramm wurde dabei benutzt: 40 °C, 0 min, 5 °C/min → 280 °C, (Peaks: 39.5 min Dihydropyran; 45.4 min Diol).

**DC:**  $R_f = 0.48$  (CH/EA = 1:1, Anisaldehyd, schwach grau-lila, UV).

**<sup>1</sup>H-NMR:** 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 1.30$  (d,  $J = 6.38$  Hz, 3H, 1-H), 2.96 (dd,  $J = 13.93, 7.05$  Hz, 1H, 7-H), 3.07 (dd,  $J = 14.02, 7.81$  Hz, 1H, 7-H), 3.93 (dd,  $J = 2.69, 2.69$  Hz, 1H, 5-H), 4.02 (dq,  $J = 7.89, 6.38$  Hz, 1H, 2-H), 4.11 (dd,  $J = 8.39, 3.19$  Hz, 1H, 4-H), 4.26 (td,  $J = 7.55, 2.18$  Hz, 1H, 6-H), 5.10 (ddd,  $J = 8.31, 8.31, 3.19$  Hz, 1H, 3-H), 7.22-7.28 (m, 3H, Ar-H), 7.29-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.46 (dd,  $J = 7.89, 7.89$  Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.60 (ddd,  $J = 7.55, 7.55, 1.18$  Hz, 1H, 15-H), 8.06 (dd,  $J = 8.31, 1.09$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR:** 126 MHz, CDCl<sub>3</sub>;  $\delta = 17.9$  (C1), 35.9 (C7), 68.1 (C2), 70.5 (C4), 70.7 (C5), 76.7 (C3), 77.5 (C6), 126.8 (C11), 128.6 (C14, C14'), 128.8 (C9, C9'), 129.1 (C10, C10'), 129.6 (C12), 130.0 (C13, C13'), 133.7 (C15), 137.4 (C8), 167.4 (CO<sub>2</sub>-).

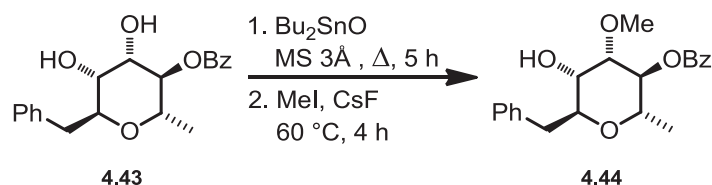
**IR:** (Film)  $\nu = 3413$  (bs), 3087 (w), 3062 (w), 3030 (w), 2977 (w), 2928 (w), 1718 (s), 1602 (w), 1582 (w), 1496 (w), 1452 (m), 1373 (w), 1316 (m), 1269 (s), 1178 (w), 1117 (s), 1095 (s), 1070 (s), 1027 (m), 820 (w), 803 (w), 746 (w), 711 (s), 700 (m), 561 (w), 504 (w).

**Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = -38.0$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 343.1540, gef.: 309.1546.

#### 4.6.2.14. (2*S*,3*S*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-Benzyl-5-hydroxy-4-methoxy-2-methyltetrahydro-2H-pyran-3-yl benzoat (**4.44**)

V 4.19 (HU 304-A)



27.0 mg des Diols **4.43** (0.08 mmol) wurden in 1.2 mL Toluol abs. gelöst, mit 29.5 mg Dibutylzinnoxid (0.12 mmol, 1.5 Äq.) und Molsieb (3Å) versetzt und 5 h lang unter Reflux gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand in 1.2 mL DMF abs. gelöst. 0.01 mL Methyljodid (0.12 mmol, 1.5 Äq.) und 14.4 mg Caesiumfluorid (0.09 mmol, 1.2 Äq.) wurden hinzugegeben und das Gemisch 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Beenden der Reaktion durch Zugabe von 1 mL H<sub>2</sub>O wurden die Phasen getrennt, die wässrige 3 x mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (jeweils 5 mL) extrahiert und schließlich die vereinigten organischen Phasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Die säulenchromatographische Aufreinigung an Kieselgel (CH/EA 10:1 → 4:1) lieferte 23.0 mg des Methylethers **4.44** (umgerechnet 0.05 mmol, 64%) als milchiges Öl und 3.10 mg des anderweitig methylierten Regioisomers (0.01 mmol, 9%) als gelbliches Öl.

- DC:**  $R_f = 0.53$  (CH/EA = 2:1, Anisaldehyd, schwarz  $\rightarrow$  gelb-grau, UV);  
Ed.:  $R_f = 0.24$  (CH/EA = 2:1, Anisaldehyd, schwach rosa, kaum UV).
- $^1\text{H-NMR}$ :** 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 1.32$  (d,  $J = 6.88$  Hz, 3H, 1-H), 2.49 (bs, 1H, -OH), 2.95 (dd,  $J = 14.27, 8.06$  Hz, 1H, 7-H), 3.10 (dd,  $J = 14.27, 5.04$  Hz, 1H, 7-H), 3.51 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.69 (dd,  $J = 5.71, 3.53$  Hz, 1H, 4-H), 3.84 (dd,  $J = 6.38, 3.69$  Hz, 1H, 5-H), 4.04 (dq,  $J = 6.71, 5.20$  Hz, 1H, 2-H), 4.12 (ddd,  $J = 7.89, 6.04, 5.37$  Hz, 1H, 6-H), 5.27 (dd,  $J = 5.37, 5.37$  Hz, 1H, 3-H), 7.21-7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.45 (dd,  $J = 7.72, 7.72$  Hz, 2H, 14-H, 14'-H), 7.59 (dd,  $J = 7.55, 7.55$  Hz, 1H, 15-H), 8.02 (dd,  $J = 8.39, 1.34$  Hz, 2H, 13-H, 13'-H).
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** 126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta = 16.8$  (C1), 36.9 (C7), 58.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 68.0 (C5), 69.8 (C2), 72.1 (C3), 73.6 (C6), 78.9 (C4), 126.4 (C11), 128.5 (C9, C9'), 128.6 (C14, C14'), 129.4 (C10, C10'), 129.9 (C13, C13'), 130.0 (C12), 133.4 (C15), 138.5 (C8), 165.9 ( $\text{CO}_2^-$ ).
- IR:** (Film)  $\nu = 3473$  (bs), 3063 (w), 3029 (w), 2980 (w), 2933 (w), 1716 (s), 1602 (w), 1584 (w), 1452 (m), 1373 (w), 1349 (w), 1315 (m), 1265 (s), 1205 (w), 1177 (w), 1095 (s), 1069 (s), 1026 (s), 1011 (m), 1000 (m), 983 (w), 910 (m), 876 (w), 839 (w), 820 (w), 774 (w), 731 (m), 710 (s), 700 (s), 647 (w), 588 (w), 560 (w), 547 (w).
- Spez. Drehung:**  $[\alpha]_D^{25} = -17.1$  ( $c = 1, \text{CHCl}_3$ ).
- HRMS:** (ESI)  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_5$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; ber.: 357.1697, gef.: 357.1705.

## Experimenteller Teil zu den computerchemischen Berechnungen

### von 4.42, 4.43 und 4.44:

Allgemeine Details:

Alle Berechnungen wurden mit dem Jaguar<sup>[80]</sup> Programmpaket auf DFT-Ebene mit dem B3LYP Funktional<sup>[81]</sup> durchgeführt. Die Geometrieoptimierungen wurden ohne Einschränkung und mit den vorgegebenen Konvergenzkriterien in der Gasphase mit dem 6-31G<sup>\*\*</sup> (d, p) Basissatz zur Berücksichtigung der leichten Atome vorgenommen. Die Überprüfung der energetischen Minima fand mittels Frequenzrechnungen statt (Null imaginäre Frequenzen in der Hesse-Matrix für energetische Minima). Die Frequenzrechnungen wurden zudem dazu verwendet, um Nullpunktsenergie-Korrekturen (ZPC) und thermodynamische Daten für 298.15 K zu erhalten. Durch einschneidige Berechnungen anhand der Gasphasen-Struktur unter Verwendung des in Jaguar integrierten *Poisson–Boltzmann-Kontinuum-Lösungs-Modells*<sup>[82]</sup> mit den Parametern für Dichlormethan (dielektrische Konstante: 8.93; Untersuchungsradius: 2.33 Å) wurden die potenziellen Energien in Lösung ermittelt. Die freien *Gibbs*-Energien wurden schließlich durch Addition des thermodynamischen Gasphasen-Beitrags zur Energie in Lösung bestimmt.

---

<sup>80</sup> Jaguar, version 6.5, Schrodinger, LLC, New York, 2005. For current versions, see: <http://www.schrodinger.com>.

<sup>81</sup> a) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098–3100; b) Lee, C. T.;W. T. Yang, W. T.; Parr, G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785–789; c) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 11623–11627.

<sup>82</sup> a) Tannor, D. J.; Marten, B.; Murphy, R.; Friesner, R. A.; Sitkoff, D.; Nicholls, A.; Ringnalda, M.; Goddard III, W. A.; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11875–11882; b) Marten, B.; Kim, K.; Cortis, C. Friesner, R. A.; Murphy, R. B.; Ringnalda, M. N.; Sitkoff, D.; Honig, B. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 11775–11788.



# 5

---

---

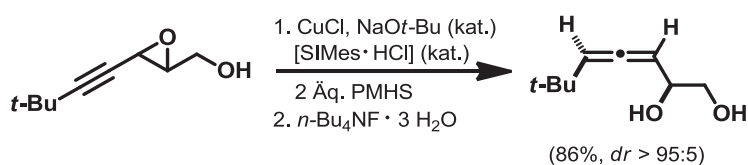
## Resümee

---

## Allene in der Münzmetall-Katalyse

Aufgrund der oftmals faszinierenden biologischen Eigenschaften allenischer Naturstoffe aber auch Allen-substituierter, pharmakologisch aktiver Verbindungsklassen mit beachtlichen Enzym-inhibierenden, cytostatischen oder antiviralen Eigenschaften sind Allene längst weitaus mehr als nur theoretische Kuriositäten. Für die Zielmolekül-orientierte Synthesechemie spielen sie zudem durch ihre Anwendung als Schlüsselintermediate mit effizientem Chiralitätstransfer in der Synthese von komplexen Natur- und Wirkstoffen eine nicht mehr wegzudenkende Rolle.

Eine besonders interessante und vielseitige Gruppe unter den Allenen stellen  $\alpha$ -Hydroxyallene dar. Sie beinhalten gleich zwei Funktionalitäten und können unter milden Bedingungen in 2,5-Dihydrofurane und andere Heterocyclen sowie heterosubstituierte Allene überführt werden. Die von *Krause et al.* entwickelte, *anti*-stereoselektive Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion von Propargylelektrophilen ermöglicht einen wichtigen Zugang zu  $\alpha$ -Hydroxyallenen (Schema 1.4) in hohen Ausbeuten und mit exzellentem Chiralitätstransfer und toleriert dabei eine Vielfalt funktioneller Gruppen wie Doppel- und Dreifachbindungen, Alkohole, Ester, Cyclopropane,  $CF_3$ -Gruppen, sowie elektronenreiche und -arme Arene.

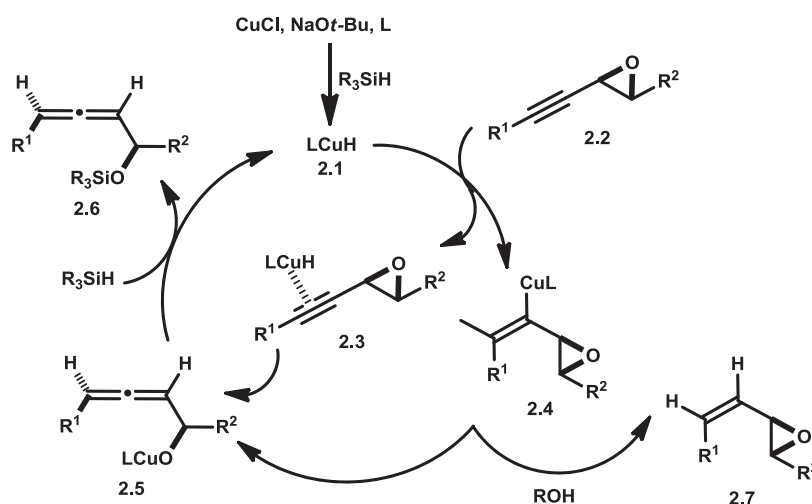


**Schema 1.4.** Die *anti*-stereoselektive CuH-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion von Propargyloxiranen.

Bei dieser Synthesemethode werden Kupfer-Carben-Komplexe mit symmetrischen NHCs als Präkatalysatoren verwendet, wobei die katalytisch aktive [(NHC)CuH]-Spezies aus den entsprechenden Carbenvorläufern *in situ* generiert wird. Als eine leicht handhabbare, günstige und ungiftige Hydridquelle wird Polymethylhydridosiloxan (PMHS) eingesetzt. Durch Verwendung chiraler Epoxide kann zudem ein Zugang zu enantiomerenreinen Allenen ermöglicht werden.

## Mechanistische Einblicke

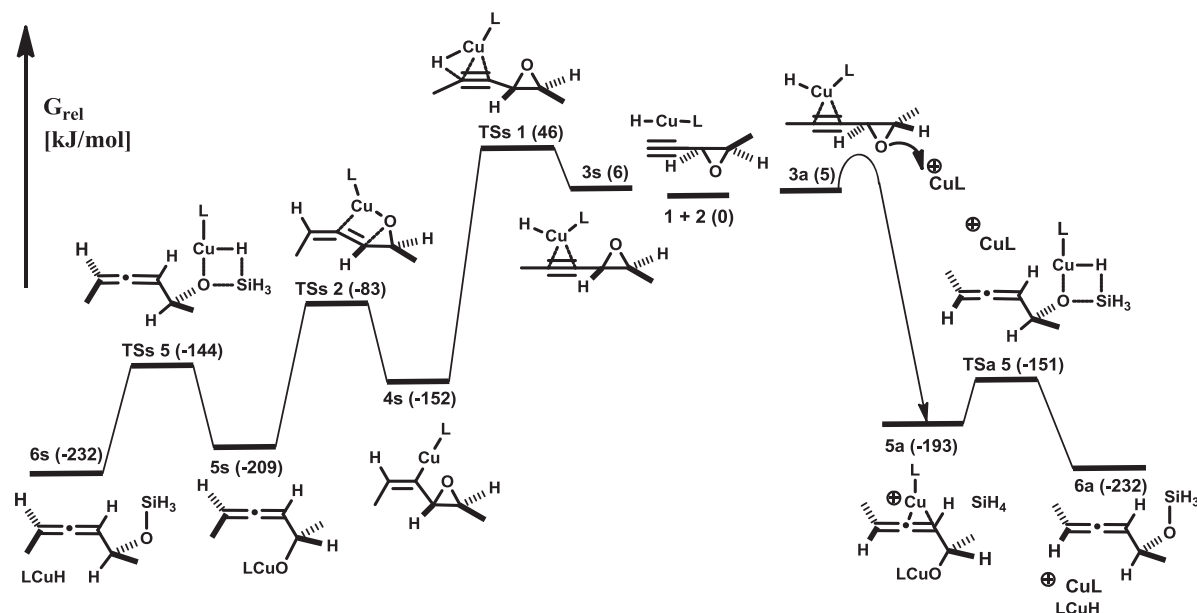
Zur Erklärung der beobachteten hohen *anti*-Stereoselektivität einhergehend mit dem Reduktionsprodukt **2.7** bei der  $S_N2'$ -Reduktion wurde der in Schema 2.2 dargestellte Katalysecyclus von *Krause et al.* postuliert. Das Ziel des in **Kapitel 2** behandelten Projektes war es den mechanistischen Vorschlag unter Verwendung kinetischer Untersuchungen und quantenmechanischer Berechnungen zu stützen oder zu widerlegen, die hohe *anti*-Selektivität der Allenbildung zu erklären und zu ermitteln, ob der Transmetallierungsschritt tatsächlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt des Reaktionscyclus darstellt.



**Schema 2.2.** Vorgeschlagenes Mechanistisches Modell der  $S_N2'$ -Reduktion.

Die detaillierten mechanistischen Untersuchungen dieser Reaktion mit Hilfe von kinetischen Experimenten und theoretischen Berechnungen ergaben eine Konkurrenzsituation zwischen kinetischer Kontrolle und Diffusionskontrolle, mit der sich die hohe *anti*-Selektivität der Reaktion erklären lässt. Dabei belegen die kinetischen Untersuchungen durch Messung der Reaktionsgeschwindigkeiten der  $S_N2'$ -Reduktion in Abhängigkeit von der Konzentration des Kupferpräkatalysators eine Reaktionsabhängigkeit zweiter Ordnung von Kupfer und zeigen, dass die Epoxidringöffnung Lewis-Säurevermittelt über eine zweite Kupfereinheit stattfinden kann. Ferner konnte der Aspekt der Diffusionskontrolle durch die Analyse der Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeiten und Heranziehen der *Eyring*-Gleichung gestützt werden. Ein großer negativer Wert für die Aktivierungsentropie deutet auf einen stark geordneten

Übergangszustand hin. Schema 2.10 zeigt den schließlich mittels theoretischer Berechnungen ermittelten, energetisch günstigsten Pfad für den gesamten Katalysezyklus der Kupferhydrid-katalysierten  $S_N2'$ -Reduktion von Propargyloxiranen.



Schema 2.10. Energieprofil für den gesamten Reaktionsweg.

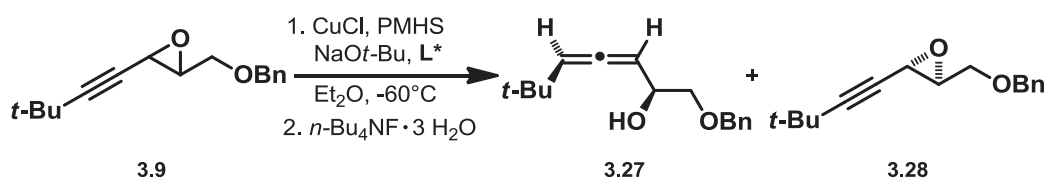
Den Berechnungen zufolge können sowohl das Nebenprodukt **2.7** als auch das unerwünschte *syn*-Allen (links) über die anfangs vorgeschlagene Sequenz der  $\pi$ -Komplexierung, Hydrocuprierung, der geschwindigkeitsbestimmenden  $\beta$ -Eliminierung und der abschließenden Transmetallierung gebildet werden.

Der energetisch günstigere und daher dominierende *anti*-Reaktionsweg (rechts) verläuft jedoch über einen kompetitiven diffusionskontrollierten Mechanismus, bei dem eine zusätzliche  $[Cu]^+$ -Spezies gleichzeitig an das Epoxid des *anti*- $\pi$ -Komplexes koordiniert und es unmittelbar selektiv zum erwünschten, stark exergonischen Allenkomplex öffnet. Die anschließende Transmetallierung des Alkoxids vom Kupfer auf das Siliziumatom ist somit der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Der gefundene Übergangszustand für die Transmetallierung stellt durch bisherige Kontroversen in der Literatur einen Durchbruch dar. Dabei ist der vier-Zentren-Übergangszustand mit einer trigonal-bipyramidalen Geometrie am Silizium leicht asynchron mit der dem Hydridtransfer etwas vorgelagerten Si-O-Bindungsbildung.

Der zuvor postulierte Mechanismus konnte demnach größtenteils bestätigt werden und muss lediglich um eine zweite Kupfer-Einheit ergänzt werden, die mittels einer *Lewis*-Säure-Aktivierung des [Epoxid-CuH]-Komplexes an der Epoxidöffnung und der simultanen Allenbildung im Rahmen eines diffusionskontrollierten Vorgangs beteiligt ist und auf diese Weise die hohe *anti*-Selektivität der Reaktion bewirkt.

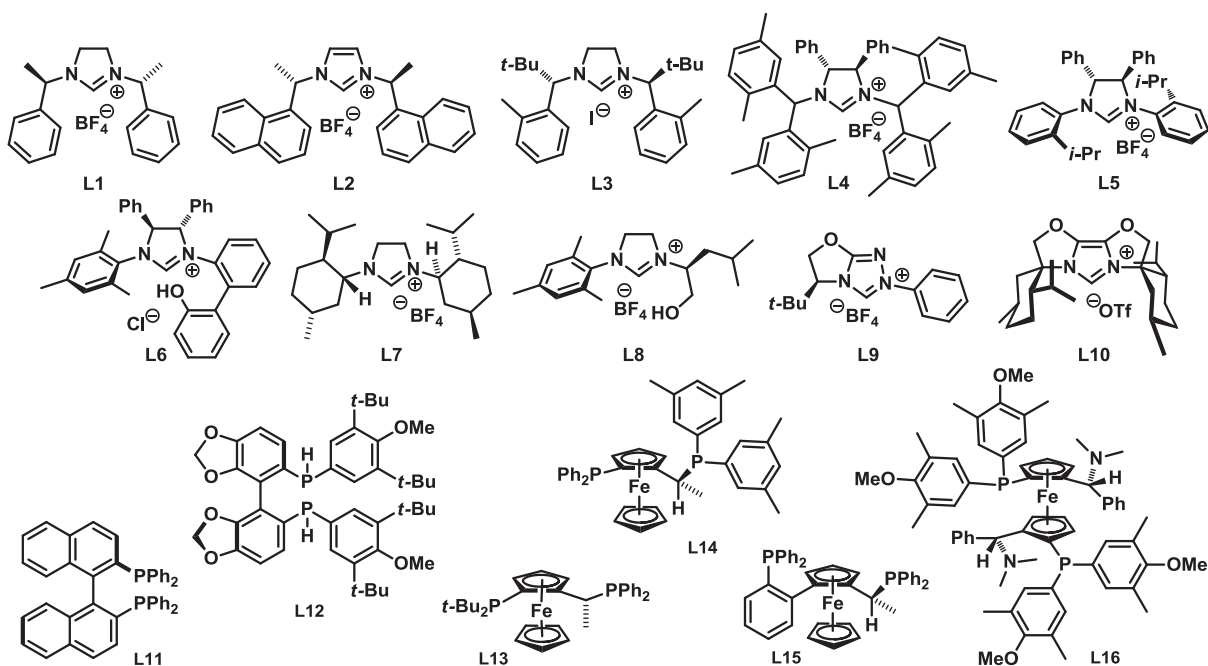
### Stereoselektive Reaktionsführung

Eine direkte enantioselective Synthese von Allenen mittels  $S_N2'$ -Substitution aus achiralen Vorgängern unter Verwendung eines chiralen Übergangsmetall-Katalysators als alternativer Zugang zur Verwendung chiraler Substrate bietet den Vorteil, nicht auf die Verfügbarkeit von enantiomerenreinen Derivaten angewiesen zu sein und ist daher besonders erstrebenswert. Das Ziel des in **Kapitel 3** behandelten Projekts war es deshalb, chirale N-Heterocyclische Carbene in der kinetischen Racematspaltung racemischer Propargyloxirane durch die Kupferhydrid-katalysierte  $S_N2'$ -Reduktion zu etablieren (Schema 3.1).



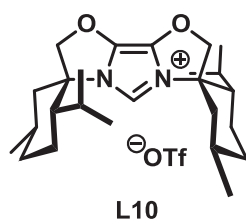
**Schema 3.1.** Kinetische Racematspaltung in der  $S_N2'$ -Reduktion des Alkins **3.9**.

Durch den Einsatz der in Schema 5.1 gezeigten verschiedenen ein- und zweizähligen NHC-Vorläufer **L1-10** und der chiralen Phosphinliganden **L11-L16** unterschiedlicher Chiralitäts-Klassen konnten dabei erste Tendenzen bezüglich der für diesen Reaktionstyp am besten geeigneten Ligand-Beschaffenheit ermittelt werden. Es konnte gezeigt werden, dass sich Phosphinliganden aufgrund der Begünstigung des *syn*-Produktes nicht für die *anti*-selektive Route eignen. Ungesättigte NHC-Vorläufer erwiesen sich als reaktiver verglichen mit den elektronenreicheren, gesättigten Liganden, was auf eine leichtere Dissoziation der Kupfer-Alkoxid-Bindung bei der Transmetallierung auf das Silan als dem geschwindigkeitsbestimmenden Schritt zurückgeführt werden konnte.



**Abbildung 5.1.** Auswahl von Vorläufern für chirale N-Heterocyclische Carbene.

Der (-)-Menthon-basierte NHC-Vorläufer **L10** wurde durch seine hohe Reaktivität, verbunden mit der hervorragenden *anti*-Selektivität als der am besten geeignete NHC-Vorläufer identifiziert, was vermutlich auf seinen hohen sterischen Anspruch und die herabgesenkte Elektronendonorfähigkeit zurückzuführen ist (Abbildung 3.3).



**Abbildung 3.3.** Der in der  $S_N2'$ -Reduktion vorerst beste NHC-Vorläufer **L10**.

Bei weiteren Optimierungsarbeiten konnten Steigerungen des Enantiomerenüberschusses auf bis zu 40% *ee* und ein sehr gutes Diastereomerenverhältnis von über 96:4 erzielt werden. Screenings zeigten dabei eine starke Lösungsmittelabhängigkeit der Enantioselektivitäten mit den besten Ergebnissen für Toluol bei Verwendung von Kupferthiophencarboxylat und für Diethylether mit Kupfer(I)chlorid. Der Einsatz eines **L10**-CuCl-Präkatalysators ermöglicht eine niedrigere und genauere Katalysatorbeladung. Durch das Herabsenken der Temperatur und das Verdünnen der Reaktionslösung konnte der

ee weiter gesteigert werden. Ein weiteres Epoxid und ein Carbonat wurden unter den vorerst optimierten Bedingungen getestet und zeigten ähnliche Enantioselektivitäten, jedoch mit deutlich längeren Reaktionszeiten.

### Anwendung in der Totalsynthese

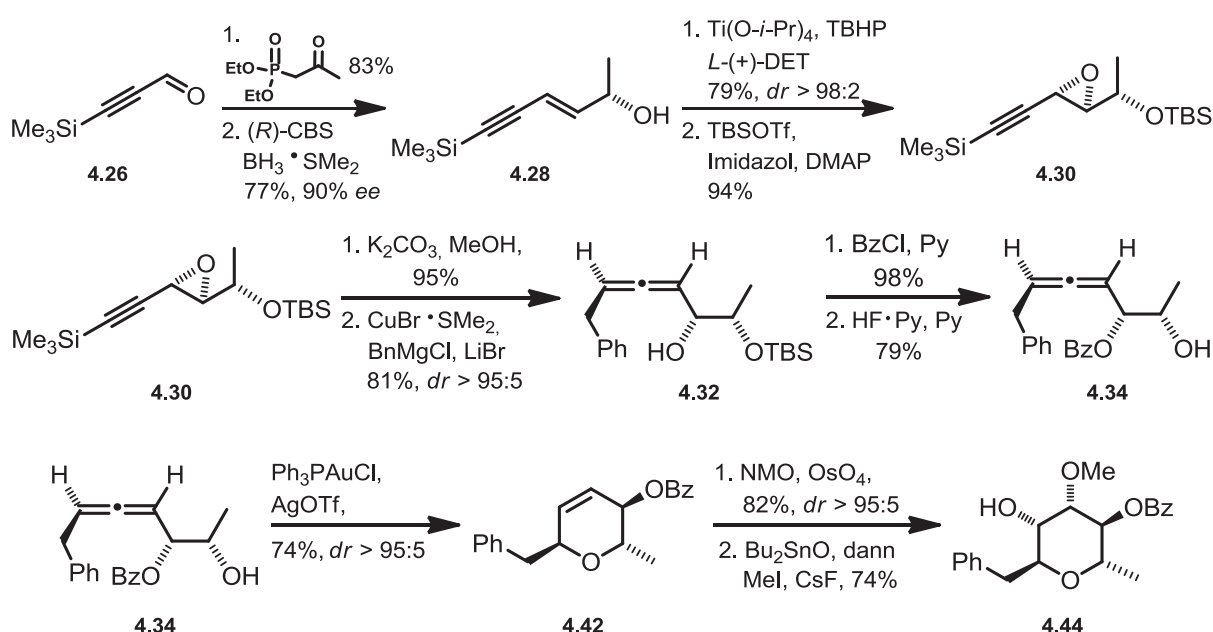
C-Glycoside sind Pharmakophore der O-Glycoside mit einem C-Atom anstelle des glycosidischen Sauerstoffes und kommen gehäuft in biologisch wichtigen Naturstoffen und pharmazeutisch relevanten Substanzklassen vor. Sie sind zudem als stabile Mimetika der O- und N-Glycoside mit identischen oder nur leicht veränderten biochemischen Eigenschaften von großer Bedeutung. Dabei bringen sie den entscheidenden Vorteil einer Resistenz gegenüber hydrolytischer und enzymatischer Spaltung mit sich.

Aus diesen Gründen sind C-Glycosid-Derivate der von A. Hölemann *et al.* synthetisierten fluorierten PGL-I-Analoga für die angestrebten mechanistischen Untersuchungen von besonders großem Interesse. Das in **Kapitel 4** behandelte Anwendungs-Projekt widmet sich daher der Synthese eines entsprechenden C-Glycopyranosid-Analogons, repräsentativ für einen komplett neuen, hoch stereoselektiven Zugang zu der Substanzklasse der C-Nucleoside, C-Glycopyranoside und -furanoside mit stark variablen Substitutionsmustern.

Der synthetische Zugang konnte nach intensiven Untersuchungen ausgehend von dem kommerziell erhältlichen Aldehyd **4.26** ermöglicht werden, wie aus Schema hervorgeht. Dazu wurde in einer *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion *E*-selektiv das Eninon erzeugt und nach *Corey-Bakshi-Shibata* stereoselektiv zum chiralen Alkohol **4.28** reduziert. Eine anschließende Epoxidierung nach *Katsuki-Sharpless* lieferte ein weiter angereichertes, hervorragendes Diastereomerenverhältnis. Die TBS-Schützung zum Silylether **4.30** gelang mittels frisch hergestelltem TBSOTf. Ein anschließender Desilylierungsschritt zum terminalen Alkin mittels Kaliumcarbonat und Methanol ermöglichte als ersten Schlüsselschritt der Syntheseroute die Kupfer-katalysierte  $S_N2'$ -Substitution zum  $\alpha$ -Hydroxyallen **4.32** unter Verwendung von Benzylmagnesiumchlorid mit guten Ausbeuten

und einem hervorragenden Diastereomerenverhältnis. Nach erfolgreicher Benzoylierung konnte die Benzoylwanderung während der Desilylierung zum  $\beta$ -Hydroxyallen **4.34** mit Hilfe eines gepufferten Flusssäure-Pyridin-Systems unterbunden werden.

Die Gold-katalysierte Cycloisomerisierung des  $\beta$ -Hydroxyallens zum Dihydropyran-Derivat **4.42** als zweiter Schlüsselschritt dieser Syntheseroute konnte mit einer guten Ausbeute und einem exzellenten Diastereomerenverhältnis verwirklicht werden. Demnach konnte im Gegensatz zu den bisher bekannten Literaturbeispielen ausgehend von Glycalen selektiv das gewünschte  $\alpha$ -Isomer generiert werden.



**Scheme 5.2.** Finale Synthesesequenz zur Darstellung von C-Glycosiden mittels Münzmetall-Katalyse.

Abschließend lieferte die Substrat-kontrollierte Dihydroxylierung mittels Osmiumtetroxid stereoselektiv das cyclische Diol, welches mittels Dibutylzinnoxid regioselektiv zum Tetrahydropyran **4.44** methyliert werden konnte.

Zusammenfassend liefern die derzeitigen Ergebnisse einen neuen, hochgradig stereoselektiven Zugang zu multisubstituierten benzyllischen  $\alpha$ -C-Glycopyranosiden mittels Kupfer- und Goldkatalyse. Die Gesamtausbeute der bisherigen Syntheseroute ausgehend vom kommerziell erhältlichen Aldehyd beträgt 14% über 11 Stufen mit exzellenten Stereoselektivitäten.

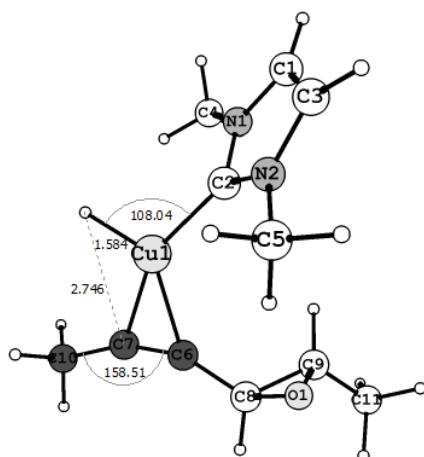


## 6. Anhang

### A Daten der berechneten Strukturen

#### Strukturen zu Kapitel 2

3s



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.176899 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.211845 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 54.04 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.188824 \text{ a.u.}$$

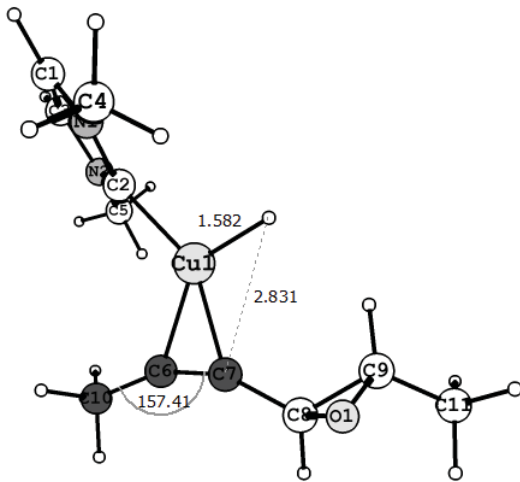
2HU\_123.01.mae

&zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 1.4965265081  | 3.2775965218  | 1.2048248534  |
| N2   | 0.4619813950  | 2.7140793909  | 0.4740450517  |
| C3   | 0.1708148783  | 1.4532646351  | 0.9047199093  |
| N4   | 1.0540414744  | 1.2450720334  | 1.9210877799  |
| C5   | 1.8660786191  | 2.3506154700  | 2.1252771882  |
| C6   | -0.2518448699 | 3.3826227448  | -0.6068626811 |
| C7   | 1.0778865405  | 0.0413316027  | 2.7466657153  |
| H8   | -1.2667531557 | 2.9774654483  | -0.6400276298 |
| H9   | 0.8874837012  | -0.8278415890 | 2.1151008803  |
| Cu10 | -1.4323344137 | 0.4064297091  | 0.3182047316  |
| H11  | -2.6968668822 | 1.3561073280  | 0.4050604567  |
| C12  | -1.1237070382 | -1.5547156655 | -0.2765594860 |
| C13  | -2.3376869714 | -1.2534324777 | -0.3698565978 |
| H14  | 2.6217866750  | 2.3807673529  | 2.8944925322  |
| H15  | 1.8757197584  | 4.2680164964  | 1.0072439766  |
| H16  | 2.0659884975  | -0.0565411375 | 3.2027762103  |
| H17  | 0.3243689253  | 0.1032088273  | 3.5379009879  |
| H18  | -0.2913553917 | 4.4559648651  | -0.4045717995 |
| H19  | 0.2452825180  | 3.2165080727  | -1.5679302889 |
| H20  | -0.2389170398 | -3.4665902805 | -0.7494056505 |
| C21  | 0.0133216247  | -2.4454174155 | -0.4543959096 |
| H22  | 1.4637386662  | -0.8716194163 | -0.9032426597 |
| C23  | 1.3578376514  | -1.9549130861 | -0.8232687713 |
| O24  | 1.0912831121  | -2.4004443107 | 0.5139595172  |
| C25  | -3.7774476390 | -1.4238971048 | -0.6439445123 |
| H26  | -3.9855851122 | -2.4315639907 | -1.0262597984 |
| H27  | -4.3578221778 | -1.2636118387 | 0.2690296726  |
| H28  | -4.1196627429 | -0.6843675799 | -1.3730685595 |
| C29  | 2.3240761940  | -2.7808642261 | -1.6325678674 |
| H30  | 3.3544140743  | -2.5922793302 | -1.3116708227 |
| H31  | 2.1202212489  | -3.8486935102 | -1.5137267101 |
| H32  | 2.2498848217  | -2.5249903227 | -2.6954203578 |

&

3s'



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.171744$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.210115$  a.u.Kleinste Frequenz:  $25.65 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.184951$  a.u.

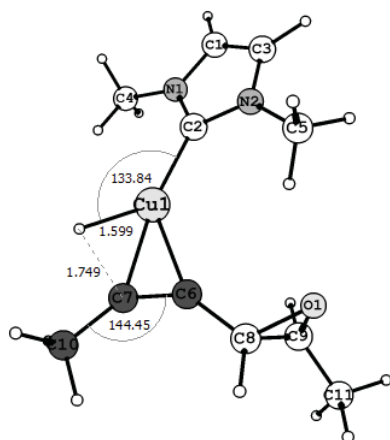
2HU\_159.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.2918811344  | -3.4022963819 | 0.6454751206  |
| N2   | -0.8381378972 | -2.6659026462 | 0.9675282088  |
| C3   | -1.1842688887 | -1.8114030911 | -0.0352126213 |
| N4   | -0.2375757802 | -2.0336815372 | -0.9912565036 |
| C5   | 0.6702725298  | -3.0078082186 | -0.5964590057 |
| C6   | -1.5902038675 | -2.7902211551 | 2.2110647834  |
| C7   | -0.2232318758 | -1.3814653822 | -2.2913053703 |
| H8   | -2.6306722886 | -2.5273767161 | 2.0022534467  |
| H9   | -0.9768251171 | -0.5940261926 | -2.2825839864 |
| Cu10 | -2.8931663249 | -0.7694080651 | -0.0785790555 |
| H11  | -4.0552432242 | -1.8194546989 | 0.1416341837  |
| C12  | -2.6473900219 | 1.2766833483  | -0.3873338376 |
| C13  | -3.8558341560 | 0.9786791255  | -0.2389231784 |
| H14  | 0.7201898984  | -4.1312557579 | 1.3155931279  |
| H15  | 1.4853449050  | -3.3327950492 | -1.2240398452 |
| H16  | -1.5369484380 | -3.8228810325 | 2.5645720407  |
| H17  | -1.1874669462 | -2.1242578695 | 2.9804015390  |
| H18  | 0.7606123755  | -0.9444519313 | -2.4871566482 |
| H19  | -0.4626895848 | -2.0956434102 | -3.0855274976 |
| H20  | -5.5454073110 | 2.2808826009  | -0.4923288167 |
| C21  | -5.2881915817 | 1.2685812495  | -0.1693679273 |
| H22  | -5.9645116754 | -0.7919036239 | -0.3546166739 |
| C23  | -6.3328290122 | 0.2310086620  | -0.2670080308 |
| O24  | -6.0109623312 | 0.8341360156  | 0.9958690639  |
| C25  | -1.4705780690 | 2.1509478985  | -0.5622587934 |
| H26  | -1.7663493686 | 3.2055389621  | -0.6345203988 |
| H27  | -0.7802908422 | 2.0479436805  | 0.2815044405  |
| H28  | -0.9102320728 | 1.8949554650  | -1.4683077794 |
| C29  | -7.6999188838 | 0.5284129984  | -0.8285578838 |
| H30  | -8.4625658958 | -0.0593487551 | -0.3059438738 |
| H31  | -7.9525416414 | 1.5873154269  | -0.7192459509 |
| H32  | -7.7439890986 | 0.2641165849  | -1.8913492859 |

&amp;

## TSs 1



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.164514$  a.u. $G(T) - E(0) = 0.211253$  a.u.Kleinste Frequenz:  $-713.15$   $\text{cm}^{-1}$   
(nächste:  $17.00$   $\text{cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.173149$  a.u.

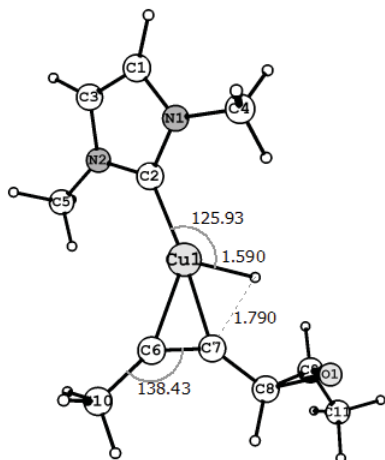
2HU\_125a\_Ts.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 10.4226262226 | 4.1664019188  | 0.2708094358  |
| N2   | 9.5547648195  | 3.2362489421  | -0.2778884379 |
| C3   | 9.7192479232  | 2.0048341389  | 0.2862620291  |
| N4   | 10.7118248603 | 2.1930128897  | 1.2023917569  |
| C5   | 11.1484923285 | 3.5073422607  | 1.2104399371  |
| C6   | 8.6051447010  | 3.5262249998  | -1.3441118382 |
| C7   | 11.2281681940 | 1.1560108347  | 2.0940522390  |
| H8   | 7.9251992531  | 2.6763532597  | -1.4251920994 |
| H9   | 11.1077848605 | 0.1764819952  | 1.6267632821  |
| Cu10 | 8.7991248797  | 0.3526382737  | -0.1396869840 |
| H11  | 7.3497483984  | 0.0104394363  | -0.7207625111 |
| C12  | 9.3392512204  | -1.5933606534 | -0.0027850393 |
| C13  | 8.1487961239  | -1.5270106448 | -0.4859871184 |
| H14  | 11.9253309226 | 3.8546931921  | 1.8734648863  |
| H15  | 10.4530116868 | 5.1951998526  | -0.0522351665 |
| H16  | 12.2895917887 | 1.3415066427  | 2.2771531750  |
| H17  | 10.6929089270 | 1.1708109078  | 3.0484086061  |
| H18  | 8.0395284497  | 4.4304710879  | -1.1024393526 |
| H19  | 9.1253967764  | 3.6699342460  | -2.2963053760 |
| H20  | 9.9805792204  | -3.5679759581 | 0.6897521269  |
| C21  | 10.3355182485 | -2.5842332376 | 0.3710015366  |
| H22  | 11.9495140283 | -1.7001166774 | -0.8216055013 |
| C23  | 11.7181756415 | -2.5356170087 | -0.1571042540 |
| O24  | 11.4649400567 | -2.1426741942 | 1.1918606746  |
| C25  | 7.0046414120  | -2.3276062944 | -1.0025655585 |
| H26  | 7.2386782079  | -3.3979574248 | -0.9397652194 |
| H27  | 6.0940962898  | -2.1321241437 | -0.4263624708 |
| H28  | 6.7874275517  | -2.0788309818 | -2.0470425830 |
| C29  | 12.5557277648 | -3.7747249741 | -0.3558068092 |
| H30  | 13.6116403702 | -3.5602138117 | -0.1547526577 |
| H31  | 12.2372514432 | -4.5726899639 | 0.3208478378  |
| H32  | 12.4765813205 | -4.1354430906 | -1.3876311428 |

&amp;

## TSs 1'



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.157609 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.209493 \text{ a.u.}$$

Kleinste Frequenz:  $-675.89 \text{ cm}^{-1}$   
(nächste:  $12.80 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.167046 \text{ a.u.}$$

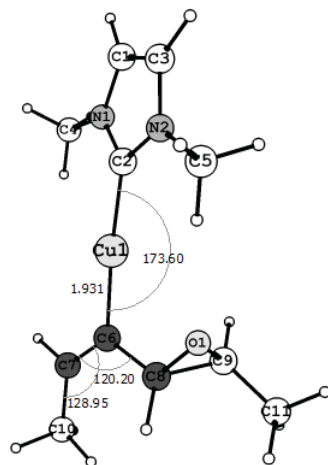
2HU\_161\_Ts.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.2510931388  | -3.8116213380 | 0.7952928554  |
| N2   | -0.8579934337 | -3.0312661482 | 1.0818443980  |
| C3   | -1.0846845101 | -2.1074953324 | 0.1051448454  |
| N4   | -0.0898005400 | -2.3363649440 | -0.7998176289 |
| C5   | 0.7328353559  | -3.3772371566 | -0.3974061733 |
| C6   | -1.6702914204 | -3.1566908144 | 2.2856173773  |
| C7   | 0.0713555450  | -1.5891776978 | -2.0400393937 |
| H8   | -2.6118951334 | -2.6325583467 | 2.1105017313  |
| H9   | -0.5593972328 | -0.7005228218 | -1.9780570405 |
| Cu10 | -2.5028735752 | -0.7937002423 | 0.0226832186  |
| H11  | -4.0097366249 | -1.0175503729 | 0.4778503347  |
| C12  | -2.7244201476 | 1.1410834280  | -0.5643070569 |
| C13  | -3.8364786921 | 0.6580395987  | -0.1285214704 |
| H14  | 0.5966308379  | -4.5936073591 | 1.4531449737  |
| H15  | 1.5723144384  | -3.7147992272 | -0.9849606109 |
| H16  | -1.8686472129 | -4.2125101293 | 2.4886356594  |
| H17  | -1.1599856497 | -2.7125375362 | 3.1457556479  |
| H18  | 1.1162902518  | -1.2897406484 | -2.1611068551 |
| H19  | -0.2326168025 | -2.1939324872 | -2.9001778484 |
| H20  | -5.4473829958 | 2.0702262711  | -0.1295332388 |
| C21  | -5.2510591273 | 1.0121023072  | 0.0660428446  |
| H22  | -6.1035558117 | -0.9597100585 | -0.3292485170 |
| C23  | -6.3747457936 | 0.0741878261  | -0.1049894699 |
| O24  | -5.9630314617 | 0.4946136178  | 1.2031578895  |
| C25  | -2.2002353911 | 2.4327745136  | -1.0899967285 |
| H26  | -2.9543582453 | 3.2336738211  | -1.1240928259 |
| H27  | -1.3628252574 | 2.7860708999  | -0.4770981331 |
| H28  | -1.8017705276 | 2.3069141487  | -2.1039718244 |
| C29  | -7.7401749467 | 0.5205720117  | -0.5640251725 |
| H30  | -8.5227598189 | -0.0677409529 | -0.0718935942 |
| H31  | -7.9079807418 | 1.5749482540  | -0.3260930063 |
| H32  | -7.8474836406 | 0.3836496258  | -1.6462064254 |

&amp;

4s



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.244592$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.216542$  a.u.Kleinste Frequenz:  $15.60 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.253792$  a.u.

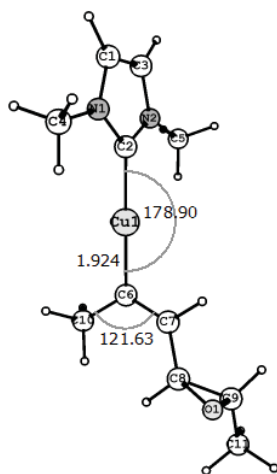
2HU-31.01.mae

```

&zmat
C1          0.3967876119          -3.6180374227          0.7060814516
N2         -0.9083691637          -3.2177393228          0.9497257849
C3         -1.1547199456          -1.9790109721          0.4375148672
N4          0.0296887917          -1.6161905216          -0.1297109542
C5          0.9887244970          -2.6046128524          0.0227168248
C6         -1.8942103545          -4.0151188116          1.6673759638
C7          0.2496570057          -0.3492907913          -0.8252391760
H8         -2.8111123337          -3.4303588390          1.7437876012
H9         -0.6213222265           0.2933561818          -0.6780795787
Cu10       -2.7588416228          -0.8793068068          0.4638320169
H11        -5.8228601983          -0.9304243920          0.8266565170
C12        -4.2300905748          0.3704565915          0.4073807604
C13        -5.5412528310           0.0964380133          0.5819743873
H14         1.9928163139          -2.5028903751          -0.3585943915
H15         0.7851752526          -4.5685189250          1.0371855566
H16         1.1376992233           0.1446765461          -0.4210020747
H17         0.3923031397          -0.5256668689          -1.8955885552
H18        -2.1016310525          -4.9447070759          1.1289209603
H19        -1.5329341458          -4.2526728731          2.6723226788
H20        -4.4633860356          2.3889283260          -0.5164233622
C21        -3.7932441545           1.7507349918          0.0654964644
H22        -2.3623305733           1.9406693084          1.7156624806
C23        -2.7747106737           2.4756283399          0.8559868165
O24        -2.4069027956           1.9003964164          -0.4042717584
C25        -6.7264360294           1.0335105777          0.5087063052
H26        -6.4587332265           2.0409240069          0.1779814275
H27        -7.4960627555           0.6490826243          -0.1748292742
H28        -7.2111556104           1.1341312354          1.4905021470
C29        -2.7232481151           3.9807712312          0.9482170179
H30        -1.6865763479           4.3325814347          1.0105692326
H31        -3.1850738982           4.4401358257          0.0694115095
H32        -3.2503830896           4.3311215998          1.8433534105
&

```

4s'



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.235920$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.217630$  a.u.Kleinste Frequenz:  $7.11 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.247314$  a.u.

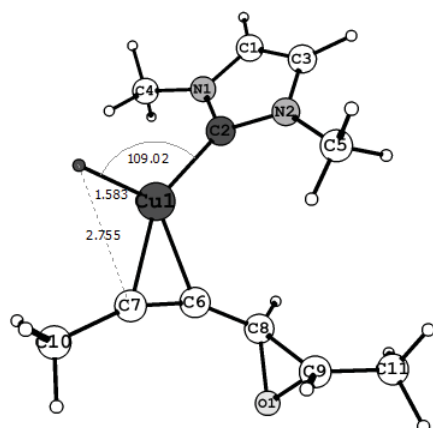
2HU\_151.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 2.1207626607  | -2.7129554435 | 0.2370270049  |
| N2   | 1.1047199456  | -1.9116873032 | 0.7341686143  |
| C3   | 0.2801804839  | -1.4729526150 | -0.2586919098 |
| N4   | 0.8109450143  | -2.0215838660 | -1.3878868859 |
| C5   | 1.9348412440  | -2.7828520539 | -1.1061049704 |
| C6   | 0.9356208998  | -1.5821111511 | 2.1449209636  |
| C7   | 0.2640556058  | -1.8294892380 | -2.7260196978 |
| H8   | 0.0618005531  | -0.9371829073 | 2.2407012210  |
| H9   | -0.6054897978 | -1.1767218095 | -2.6464910131 |
| Cu10 | -1.2904339865 | -0.3139474611 | -0.0917225460 |
| H11  | -4.1316085814 | -0.8802813659 | -0.0625808208 |
| C12  | -2.8496463744 | 0.7986774338  | 0.0932183333  |
| C13  | -4.0649247553 | 0.2036975946  | 0.0592429512  |
| H14  | 2.8743569061  | -3.1563648210 | 0.8690766308  |
| H15  | 2.4950678618  | -3.2984628512 | -1.8706183200 |
| H16  | 0.7791643487  | -2.4916528195 | 2.7320189960  |
| H17  | 1.8178361633  | -1.0556999810 | 2.5206464590  |
| H18  | 1.0086574255  | -1.3625643179 | -3.3772566708 |
| H19  | -0.0409667802 | -2.7886330428 | -3.1544433189 |
| H20  | -5.4509395691 | 1.8899377024  | 0.4030738136  |
| C21  | -5.4069921086 | 0.8291725036  | 0.1588780381  |
| H22  | -6.4073211003 | -0.6123734860 | -1.1674029019 |
| C23  | -6.5781525265 | 0.2794533443  | -0.5564501511 |
| O24  | -6.4325791299 | 0.0518694677  | 0.8464545294  |
| C25  | -2.7027137633 | 2.3015725034  | 0.2620196968  |
| H26  | -3.6365212199 | 2.8490160838  | 0.4511956050  |
| H27  | -2.0184239039 | 2.5323318937  | 1.0886832800  |
| H28  | -2.2462324507 | 2.7445145738  | -0.6335890167 |
| C29  | -7.7449642161 | 1.1347004798  | -0.9865512153 |
| H30  | -8.6850002813 | 0.5754191786  | -0.9140823820 |
| H31  | -7.8282496578 | 2.0205943254  | -0.3501192079 |
| H32  | -7.6263697029 | 1.4607339489  | -2.0265016791 |

&amp;

3a



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.174078$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.210059$  a.u.Kleinste Frequenz:  $20.31\text{cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.187374$  a.u.

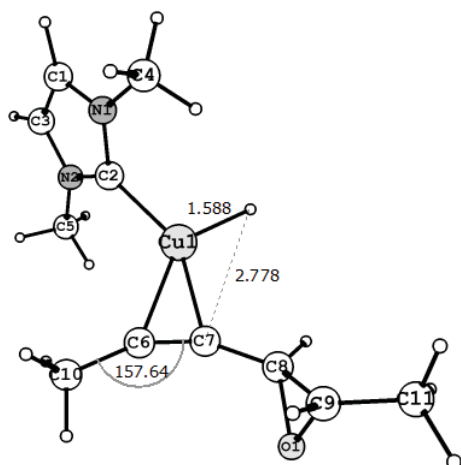
2HU\_143.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 10.0345398995 | -0.5114964515 | -3.3779856820 |
| N2   | 9.8461231961  | -0.9694560298 | -2.0831749842 |
| C3   | 10.2548778556 | -0.0533855531 | -1.1608450417 |
| N4   | 10.7042979123 | 0.9888783692  | -1.9179948722 |
| C5   | 10.5719224895 | 0.7305150307  | -3.2754406733 |
| C6   | 9.2735200202  | -2.2655121658 | -1.7357473974 |
| C7   | 11.1977171227 | 2.2434534969  | -1.3701926627 |
| H8   | 8.8247983278  | -2.1770311813 | -0.7427972301 |
| H9   | 11.3830464475 | 2.0994229265  | -0.3058291817 |
| Cu10 | 9.9600981496  | -0.2257078839 | 0.8157455147  |
| H11  | 8.4761678941  | -0.7124780883 | 1.0754739931  |
| C12  | 11.5933490826 | 0.2062863706  | 2.0150922795  |
| C13  | 10.6068599619 | -0.1176970198 | 2.7177338278  |
| H14  | 10.8615206617 | 1.4403806827  | -4.0344705627 |
| H15  | 9.7751926827  | -1.0989970988 | -4.2448768674 |
| H16  | 12.1291715597 | 2.5297717653  | -1.8674697830 |
| H17  | 10.4607780965 | 3.0419208737  | -1.5022786582 |
| H18  | 8.5045756011  | -2.5291874537 | -2.4664490808 |
| H19  | 10.0440575420 | -3.0426163226 | -1.7268561701 |
| H20  | 13.4552697841 | 0.1179677058  | 0.9146581666  |
| C21  | 12.9628394006 | 0.6183636443  | 1.7490512024  |
| H22  | 12.7386930561 | 2.6282345839  | 2.6080585227  |
| C23  | 13.4518010444 | 1.9717995870  | 2.1034369969  |
| O24  | 13.8385656357 | 0.8379459058  | 2.8830730439  |
| C25  | 9.8423050388  | -0.4082525052 | 3.9456658487  |
| H26  | 10.4781305130 | -0.2804474037 | 4.8305247793  |
| H27  | 8.9785105476  | 0.2578521364  | 4.0268016574  |
| H28  | 9.4576443741  | -1.4315284996 | 3.9254269478  |
| C29  | 14.5450236170 | 2.6661187866  | 1.3302234672  |
| H30  | 15.1741017718 | 3.2572486426  | 2.0045107012  |
| H31  | 15.1832183763 | 1.9381136501  | 0.8213225077  |
| H32  | 14.1229428196 | 3.3482831666  | 0.5831327705  |

&amp;

## 3a'



2HU-47.01.mae

```

&zmat
C1      0.4571779249      -3.2495593173      0.6584492264
N2     -0.6649142374     -2.5392046119      1.0581201149
C3     -1.1559716909     -1.7651912347      0.0498722570
N4     -0.3084222850     -2.0123105703     -0.9895067455
C5      0.6809676647     -2.9214097859     -0.6390496245
C6     -1.2690967597     -2.6111632322      2.3831518036
C7     -0.4631846278     -1.4439088436     -2.3199357354
H8     -2.3293284933     -2.3654073940      2.2816254134
H9     -1.2600455370     -0.7014247109     -2.2796135024
Cu10   -2.8890603700     -0.7697395828      0.1265355302
H11    -4.0514269031     -1.7483292677      0.5896075457
C12    -2.7386443153     -2.2689680772     -0.3720939057
C13    -3.9150712742     0.9375058062      -0.1077563305
H14     0.9883825044     -3.9165731057      1.3194018212
H15     1.4377863745     -3.2540107740     -1.3321760265
H16    -1.1653262412     -3.6260584374     2.7751626374
H17    -0.7889980727     -1.9082399137      3.0711899561
H18     0.4671289976     -0.9651218363     -2.6401944217
H19    -0.7345521320     -2.2196825634     -3.0426670318
H20    -5.9502277217     0.2466258290     -0.3040406358
C21    -5.3538402615     1.0649421598      0.0948732647
H22    -5.1739269284     2.2936835392      1.9044799685
C23    -5.9000115813     1.8161519705      1.2427609868
O24    -5.9317752473     2.3793717063     -0.0762335512
C25    -1.6224590288     2.1601788842     -0.7423169783
H26    -1.9809835638     3.1838736849     -0.9064140725
H27    -0.8595590796     2.1856305127      0.0429399323
H28    -1.1282661794     1.8248800582     -1.6605712519
C29    -7.2257796151     1.4668750318      1.8684357532
H30    -7.7375245157     2.3706435123      2.2173854659
H31    -7.8739733910     0.9632758085      1.1459068726
H32    -7.0806298616     0.8042998952      2.7286740813
&

```

Gasphase:

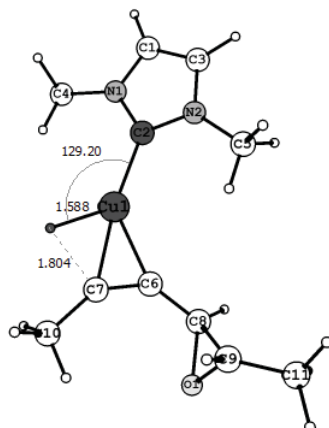
 $E_{\text{scf}} = -810.173871$  a.u. $G(\text{T})-E(0) = 0.209251$  a.u.Kleinste Frequenz:  $25.86 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.187467$  a.u.



## TSa 1



2HU\_146b\_Ts.01.mae

Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.161225$  a.u. $G(\text{T})-E(0) = 0.212881$  a.u.Kleinste Frequenz:  $-666.49$   $\text{cm}^{-1}$   
(nächste:  $6.04$   $\text{cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

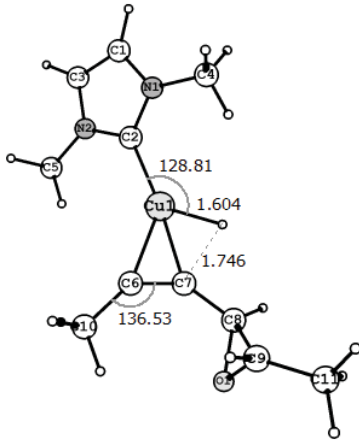
 $E_{\text{sol}} = -810.171050$  a.u.

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.1267089554  | -3.7243339593 | 0.6324485047  |
| N2   | -1.1763577368 | -3.3252247619 | 0.8817123273  |
| C3   | -1.4312971275 | -2.0915090488 | 0.3591047691  |
| N4   | -0.2503234639 | -1.7347051648 | -0.2245523930 |
| C5   | 0.7111082827  | -2.7201080351 | -0.0699189572 |
| C6   | -2.1503505886 | -4.1194942009 | 1.6210750961  |
| C7   | -0.0275823422 | -0.4788173204 | -0.9310568099 |
| H8   | -3.1241899011 | -3.6396962901 | 1.5093018907  |
| H9   | -0.9041611622 | 0.1517763770  | -0.7731967517 |
| Cu10 | -3.0867168646 | -1.0673971157 | 0.4362447800  |
| H11  | -4.5750912113 | -1.5799970340 | 0.6423269803  |
| C12  | -3.5569879096 | 0.8967043334  | 0.2487682462  |
| C13  | -4.6290710737 | 0.2123360777  | 0.4491970223  |
| H14  | 1.7092470180  | -2.6251788868 | -0.4680208166 |
| H15  | 0.5197168880  | -4.6701963287 | 0.9712475265  |
| H16  | 0.8618387252  | 0.0195761775  | -0.5345645909 |
| H17  | 0.1073605581  | -0.6601562176 | -2.0017842730 |
| H18  | -2.1884974748 | -5.1336763218 | 1.2136045966  |
| H19  | -1.8827249337 | -4.1652700974 | 2.6811342663  |
| H20  | -2.3717330634 | 2.6790181520  | 0.6071233870  |
| C21  | -3.2147970692 | 2.2976422269  | 0.0276696097  |
| H22  | -4.0001570899 | 2.3902419193  | -2.0186971958 |
| C23  | -3.4760739981 | 2.9769909264  | -1.2593730858 |
| O24  | -4.2783652978 | 3.2921737601  | -0.1187492354 |
| C25  | -6.1019299649 | 0.3203148280  | 0.6176374925  |
| H26  | -6.3874462263 | 1.3731996533  | 0.5112541868  |
| H27  | -6.6334015744 | -0.2745667120 | -0.1328772196 |
| H28  | -6.4172077491 | -0.0393054500 | 1.6029418234  |
| C29  | -2.5949894212 | 4.0805071613  | -1.7921839609 |
| H30  | -3.1929080851 | 4.8246685102  | -2.3303040589 |
| H31  | -2.0755967312 | 4.5898363915  | -0.9751615085 |
| H32  | -1.8484052634 | 3.6829608669  | -2.4897986612 |

&amp;

## TSa 1'



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.157203 \text{ a.u.}$$

$$G(\text{T}) - E(0) = 0.212190 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } -696.70 \text{ cm}^{-1}$$

(nächste:  $9.68 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.166829 \text{ a.u.}$$

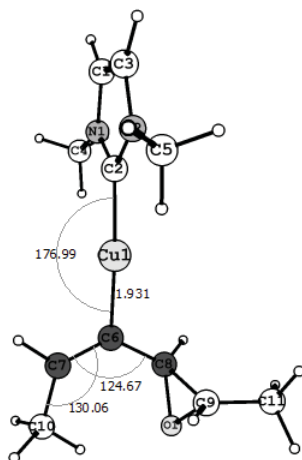
2HU\_162\_Ts.01.mae

&amp;zmat

|      |                |               |               |
|------|----------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.5090471284   | -3.7192268983 | 0.5963230907  |
| N2   | -0.7692305012  | -3.1848034220 | 0.6309247693  |
| C3   | -0.8498749650  | -2.0352471063 | -0.0982504469 |
| N4   | 0.4118690183   | -1.8718467879 | -0.5916555286 |
| C5   | 1.2542945376   | -2.8920447645 | -0.1807759249 |
| C6   | -1.8854830270  | -3.7664153452 | 1.3663865306  |
| C7   | 0.8165955179   | -0.7675756111 | -1.4528043515 |
| H8   | -2.7983272691  | -3.2667449191 | 1.0368449955  |
| H9   | 0.0156973557   | -0.0260114072 | -1.4393531869 |
| Cu10 | -2.3787035084  | -0.8761085594 | -0.3661461354 |
| H11  | -3.9370760738  | -1.2540610326 | -0.3757083073 |
| C12  | -2.7006021620  | 1.1000840603  | -0.7242144022 |
| C13  | -3.8187110431  | 0.4625293207  | -0.6746475022 |
| H14  | 0.7742029987   | -4.6246259408 | 1.1194785646  |
| H15  | 2.2914559730   | -2.9424004028 | -0.4734466355 |
| H16  | -1.9533811062  | -4.8367712616 | 1.1525449466  |
| H17  | -1.7564373108  | -3.6206578833 | 2.4433459061  |
| H18  | 1.7398358403   | -0.3200124933 | -1.0738175180 |
| H19  | 0.9774989781   | -1.1162269495 | -2.4775436137 |
| H20  | -5.8138388441  | -0.1669235779 | -1.2890451042 |
| C21  | -5.2781101753  | 0.6284795725  | -0.7678033490 |
| H22  | -5.4399097960  | 1.8635473310  | 1.0373503554  |
| C23  | -6.0289031506  | 1.4119229759  | 0.2360703045  |
| O24  | -5.7448785946  | 1.9600484686  | -1.0607968228 |
| C25  | -2.2662031806  | 2.5078311402  | -0.9625821363 |
| H26  | -3.1124719781  | 3.1814087710  | -1.1481236054 |
| H27  | -1.7006462111  | 2.8872501363  | -0.1028460374 |
| H28  | -1.5867563709  | 2.5663864312  | -1.8217208623 |
| C29  | -7.4785662259  | 1.1486233702  | 0.5529588193  |
| H30  | -8.0051992287  | 2.0867864637  | 0.7608491231  |
| H31  | -7.9759140222  | 0.6577793390  | -0.2884747217 |
| H32  | -7.57011110967 | 0.5071675357  | 1.4367567131  |

&amp;

4a



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.237144$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.217973$  a.u.Kleinste Frequenz:  $4.34 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.247799$  a.u.

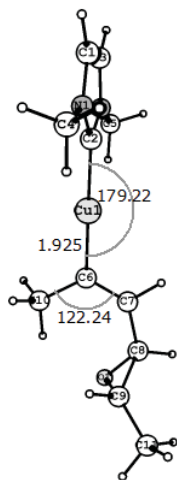
2HU-32.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.2832074741  | -3.6808355121 | 0.9273075222  |
| N2   | -0.8013204541 | -2.8872338392 | 1.2667611140  |
| C3   | -1.1313281727 | -2.0309820888 | 0.2590149117  |
| N4   | -0.2222070621 | -2.3116585726 | -0.7171014883 |
| C5   | 0.6499313297  | -3.3163275496 | -0.3280785966 |
| C6   | -1.5078261475 | -2.9624629173 | 2.5406291145  |
| C7   | -0.1744198053 | -1.6370659179 | -2.0090310324 |
| H8   | -2.2918555883 | -2.2048336757 | 2.5390856588  |
| H9   | -0.9889660234 | -0.9132009411 | -2.0434589897 |
| Cu10 | -2.5928211872 | -0.7314674988 | 0.2154876481  |
| H11  | -5.3876129029 | -1.1162566058 | -0.2692654894 |
| C12  | -4.1009140248 | 0.4736035972  | 0.1706519481  |
| C13  | -5.3263337603 | -0.0407118536 | -0.0752528619 |
| H14  | 1.4419622963  | -3.6778942131 | -0.9651500377 |
| H15  | 0.6927961498  | -4.4225729871 | 1.5951495319  |
| H16  | 0.7793500559  | -1.1157040510 | -2.1318697488 |
| H17  | -0.2990346559 | -2.3603588664 | -2.8199889729 |
| H18  | -1.9599959539 | -3.9503494047 | 2.6680146637  |
| H19  | -0.8192453791 | -2.7699090392 | 3.3683080666  |
| H20  | -3.2522454350 | 2.1056653817  | 1.3422306676  |
| C21  | -3.8228775617 | 1.9125672886  | 0.4282963125  |
| H22  | -3.8164544656 | 2.5544886150  | -1.6672640765 |
| C23  | -3.6142441668 | 2.9009162902  | -0.6491705272 |
| O24  | -4.7837692015 | 2.9895228771  | 0.1693038827  |
| C25  | -6.6776498824 | 0.6382728936  | -0.1120042783 |
| H26  | -6.5992180977 | 1.7143859327  | 0.0333003414  |
| H27  | -7.1782997530 | 0.4508804957  | -1.0730839951 |
| H28  | -7.3392022032 | 0.2210153989  | 0.6611737328  |
| C29  | -2.6340801303 | 4.0438040630  | -0.5424557563 |
| H30  | -3.0170228203 | 4.9351817470  | -1.0531221851 |
| H31  | -2.4585156588 | 4.3032782575  | 0.5059558047  |
| H32  | -1.6740552625 | 3.7806215142  | -1.0030880847 |

&amp;

## 4a'



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.231346 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.215092 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 11.18 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.242492 \text{ a.u.}$$

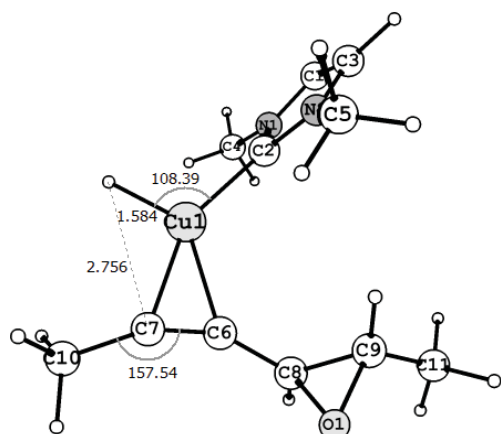
2HU\_160a.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 1.9982595299  | -2.8855641251 | 0.3405763686  |
| N2   | 1.0372490097  | -1.9864861298 | 0.7767486512  |
| C3   | 0.2537058953  | -1.5512911331 | -0.2502733923 |
| N4   | 0.7520207398  | -2.2043876622 | -1.3379417568 |
| C5   | 1.8173053958  | -3.0238468170 | -0.9978437620 |
| C6   | 0.8867352520  | -1.5518742527 | 2.1605845364  |
| C7   | 0.2252127088  | -2.0613921456 | -2.6904163598 |
| H8   | 0.0408516779  | -0.8656217599 | 2.2097801822  |
| H9   | -0.5836642481 | -1.3307574292 | -2.6640177882 |
| Cu10 | -1.2321739690 | -0.2737902327 | -0.1856161890 |
| H11  | -4.0854920013 | -0.6184144801 | -0.1089631200 |
| C12  | -2.7030233468 | 0.9679297678  | -0.1419898395 |
| C13  | -3.9608254202 | 0.4683676140  | -0.1090847248 |
| H14  | 2.7148903015  | -3.3401946374 | 1.0067248742  |
| H15  | 2.3447628367  | -3.6235153559 | -1.7232483306 |
| H16  | 0.6944670600  | -2.4110190421 | 2.8097360085  |
| H17  | 1.7906654679  | -1.0371654701 | 2.4993157834  |
| H18  | 1.0088751877  | -1.7099128203 | -3.3676524686 |
| H19  | -0.1628815014 | -3.0183489118 | -3.0514911981 |
| H20  | -6.1106404674 | 0.4958013720  | -0.4307070732 |
| C21  | -5.3023322492 | 1.1274521835  | -0.0471561563 |
| H22  | -4.9409019790 | 2.4594009945  | 1.6591309222  |
| C23  | -5.7192671385 | 2.1188694748  | 0.9715271577  |
| O24  | -5.4986718845 | 2.5215935244  | -0.3856955441 |
| C25  | -2.4241385385 | 2.4629402157  | -0.1608600907 |
| H26  | -3.3204260321 | 3.0870923921  | -0.2124075750 |
| H27  | -1.8437558776 | 2.7505786513  | 0.7273238194  |
| H28  | -1.7884713571 | 2.7181261835  | -1.0193751284 |
| C29  | -7.1345645551 | 2.2265075239  | 1.4811643938  |
| H30  | -7.4019670176 | 3.2723536350  | 1.6719476785  |
| H31  | -7.8403381714 | 1.8244574499  | 0.7480011250  |
| H32  | -7.2526060485 | 1.6729250011  | 2.4201379690  |

&amp;

## TS 2



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.170896$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.211084$  a.u.Kleinste Frequenz:  $-44.46 \text{ cm}^{-1}$   
(nächste:  $20.80 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.185030$  a.u.

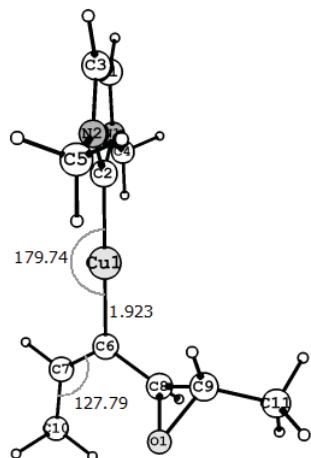
2HU\_235\_QST.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 1.5540821161  | 3.2591393946  | 1.1958188972  |
| N2   | 0.5536192611  | 2.6408619207  | 0.4596170108  |
| C3   | 0.1537100343  | 1.4732544348  | 1.0356514564  |
| N4   | 0.9325799907  | 1.3778490882  | 2.1504773162  |
| C5   | 1.7916786936  | 2.4633325898  | 2.2686035673  |
| C6   | -0.0327642219 | 3.1669276927  | -0.7664575168 |
| C7   | 0.8159175311  | 0.3154768521  | 3.1383891324  |
| H8   | -1.0728590857 | 2.8352545744  | -0.8148605913 |
| H9   | 0.1313740344  | -0.4388161669 | 2.7502750434  |
| Cu10 | -1.4367535090 | 0.4074703738  | 0.4641673625  |
| H11  | -2.7340898303 | 1.2882736306  | 0.6851697085  |
| C12  | -1.0503494868 | -1.4798911805 | -0.3241879025 |
| C13  | -2.2827026774 | -1.2537950477 | -0.2803934965 |
| H14  | 2.4772991262  | 2.5754559102  | 3.0939236076  |
| H15  | 1.9999623370  | 4.1955482969  | 0.8989535332  |
| H16  | 1.7926164292  | -0.1412739368 | 3.3253839428  |
| H17  | 0.4167987465  | 0.7062031806  | 4.0795140297  |
| H18  | -0.0020418244 | 4.2589059530  | -0.7446567310 |
| H19  | 0.5091054924  | 2.8090852511  | -1.6475449502 |
| H20  | 0.2297869343  | -2.4085974372 | -1.7781903274 |
| C21  | 0.1295375693  | -2.2540423234 | -0.7005175625 |
| H22  | 1.3684056597  | -1.7703688037 | 1.0369641851  |
| C23  | 1.3660752724  | -2.3227169313 | 0.0955309485  |
| O24  | 0.4522267190  | -3.4298465805 | 0.0804926051  |
| C25  | -3.7253757414 | -1.5247115198 | -0.4336607456 |
| H26  | -3.8895235820 | -2.5213764664 | -0.8618416598 |
| H27  | -4.2298207846 | -1.4651154377 | 0.5347502694  |
| H28  | -4.1871198184 | -0.7737972138 | -1.0807301247 |
| C29  | 2.7186233157  | -2.5538877867 | -0.5291222453 |
| H30  | 3.3485635178  | -3.1646901720 | 0.1267586032  |
| H31  | 2.6193960350  | -3.0752305551 | -1.4855995147 |
| H32  | 3.2330406039  | -1.6014647241 | -0.7010756264 |

&amp;

## TS 3



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.235478 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.218986 \text{ a.u.}$$

Kleinste Frequenz:  $-39.35 \text{ cm}^{-1}$   
(nächste:  $9.43 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.247128 \text{ a.u.}$$

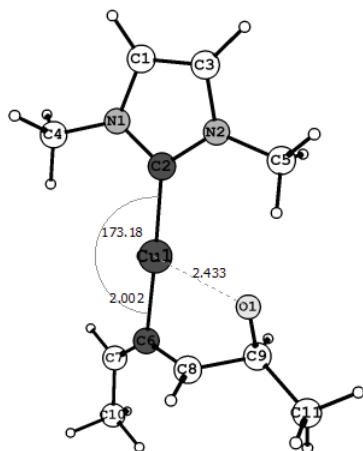
2HU\_234\_LST.01

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 0.3433865037  | -3.5128571045 | 1.0058669208  |
| N2   | -0.8699892515 | -2.8992589118 | 1.2758363201  |
| C3   | -1.1175461723 | -1.8753252955 | 0.4108479477  |
| N4   | -0.0255470255 | -1.8668637077 | -0.4045514411 |
| C5   | 0.8779913312  | -2.8591524166 | -0.0572924094 |
| C6   | -1.7734855350 | -3.3002512934 | 2.3481025656  |
| C7   | 0.1661215423  | -0.9272231660 | -1.5035477940 |
| H8   | -2.6231149071 | -2.6168998542 | 2.3484518960  |
| H9   | -0.7026554255 | -0.2695946280 | -1.5432517284 |
| Cu10 | -2.6699444053 | -0.6880867321 | 0.3575801587  |
| H11  | -5.4747563121 | -0.9683886330 | -0.5483640506 |
| C12  | -4.2013570773 | 0.4740668000  | 0.3103121286  |
| C13  | -5.3911049801 | 0.0561062746  | -0.1759974253 |
| H14  | 1.8064768854  | -3.0113162299 | -0.5851954977 |
| H15  | 0.7152607206  | -4.3454892253 | 1.5823816070  |
| H16  | 1.0670446240  | -0.3287449739 | -1.3399639782 |
| H17  | 0.2555216205  | -1.4646400946 | -2.4519257512 |
| H18  | -2.1302300449 | -4.3214573802 | 2.1849525132  |
| H19  | -1.2636933411 | -3.2447550484 | 3.3142254883  |
| H20  | -4.7600051026 | 2.1005967768  | 1.6979590664  |
| C21  | -4.1105268648 | 1.8742372034  | 0.8437174004  |
| H22  | -2.0674213038 | 2.2860124728  | 0.1814572170  |
| C23  | -2.9128298900 | 2.7184886251  | 0.7270900314  |
| O24  | -4.0510364648 | 2.9900574546  | -0.1003499155 |
| C25  | -6.6703342575 | 0.8503680925  | -0.3025449721 |
| H26  | -6.5690059837 | 1.8703257592  | 0.0754956914  |
| H27  | -6.9826186815 | 0.9202003331  | -1.3536419447 |
| H28  | -7.4967738992 | 0.3609945069  | 0.2324798427  |
| C29  | -2.5492734793 | 3.7829403896  | 1.7337569208  |
| H30  | -2.0916658055 | 4.6484196472  | 1.2404120830  |
| H31  | -3.4409312856 | 4.1292170612  | 2.2651126696  |
| H32  | -1.8328656584 | 3.3979228916  | 2.4697294360  |

&amp;

## TSs 4



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -810.218470$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.215909$  a.u.Kleinste Frequenz:  $-217.57$   $\text{cm}^{-1}$   
(nächste:  $18.38$   $\text{cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -810.226933$  a.u.

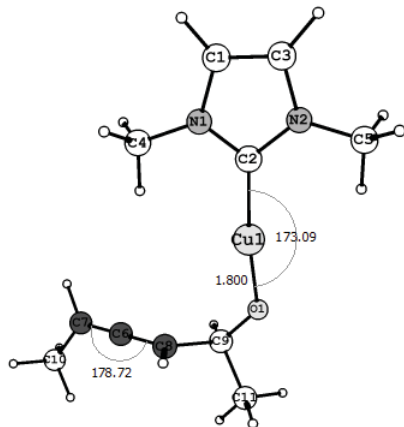
2HU\_126\_Ts.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -4.1098744496 | -0.9300363287 | 1.2769601233  |
| N2   | -3.2003040122 | 0.0079352307  | 0.8139039477  |
| C3   | -1.9716073446 | -0.5462955063 | 0.6014954965  |
| N4   | -2.1401706800 | -1.8546228885 | 0.9458423531  |
| C5   | -3.4366043031 | -2.1055816248 | 1.3624905197  |
| C6   | -3.5251829989 | 1.4055554611  | 0.5682478300  |
| C7   | -1.0844770459 | -2.8695858323 | 0.9213974183  |
| H8   | -2.6071225557 | 1.9194428171  | 0.2820622678  |
| H9   | -0.2382449083 | -2.4903554967 | 0.3369399429  |
| Cu10 | -0.3185713471 | 0.2675078283  | -0.0532201681 |
| H11  | 1.1061035015  | 3.1054388669  | 0.3890428088  |
| C12  | 1.3665907959  | 1.2379239836  | -0.5290497381 |
| C13  | 1.7599392355  | 2.4762110914  | -0.2161753208 |
| H14  | -3.7627998897 | -3.0854162969 | 1.6752965370  |
| H15  | -5.1380182604 | -0.6865797329 | 1.4947129017  |
| H16  | -0.7692449511 | -3.1030044122 | 1.9437160933  |
| H17  | -1.4726536082 | -3.7781318309 | 0.4525805404  |
| H18  | -4.2575262208 | 1.4931225190  | -0.2401746147 |
| H19  | -3.9320541047 | 1.8639501117  | 1.4744019178  |
| H20  | 1.7880995550  | 0.1918780074  | -2.3731156544 |
| C21  | 1.8806826207  | 0.1828462727  | -1.2857887134 |
| H22  | 2.5758699410  | -1.0949688226 | 0.3188819676  |
| C23  | 2.2938539698  | -1.1439728008 | -0.7483798800 |
| O24  | 0.9865385685  | -1.5652860944 | -0.9797915825 |
| C25  | 3.0727712841  | 3.1126324967  | -0.6059987816 |
| H26  | 3.6804861256  | 2.4347858706  | -1.2129234152 |
| H27  | 2.9129723716  | 4.0368181576  | -1.1785940072 |
| H28  | 3.6589107322  | 3.3933900221  | 0.2797188776  |
| C29  | 3.3506225741  | -1.9149517734 | -1.5304466635 |
| H30  | 3.3458154864  | -2.9603088966 | -1.2023989449 |
| H31  | 3.1196819956  | -1.9002541231 | -2.6008855143 |
| H32  | 4.3569796081  | -1.5075335572 | -1.3743474127 |

&amp;

## 5s



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -810.261852 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.237510 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 14.29 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -810.274110 \text{ a.u.}$$

2HU\_122.01.mae

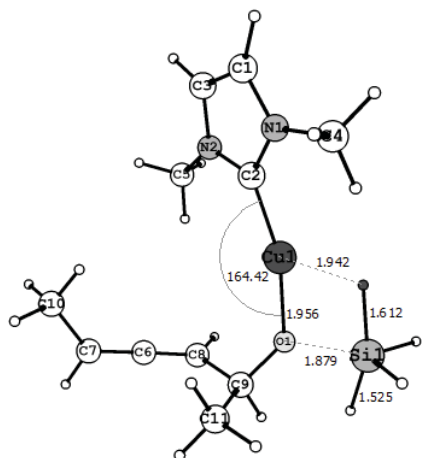
&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 2.1964209691  | -2.5316404869 | 0.3717182640  |
| N2   | 0.9660982961  | -1.8963273825 | 0.4433143914  |
| C3   | 1.0987008495  | -0.5436429929 | 0.3484003651  |
| N4   | 2.4421237403  | -0.3515096543 | 0.2131022032  |
| C5   | 3.1286681416  | -1.5558252143 | 0.2253910006  |
| C6   | -0.3098661084 | -2.5825285167 | 0.6094364813  |
| C7   | 3.0731232417  | 0.9550672292  | 0.0688100477  |
| H8   | -1.1060667817 | -1.8388916861 | 0.5619120944  |
| H9   | 2.2924136691  | 1.7156827682  | 0.0986292274  |
| Cu10 | -0.2681525250 | 0.7836125296  | 0.3983344951  |
| H11  | -4.6514989162 | -1.4586287397 | 1.9107162719  |
| C12  | -4.3089543980 | 0.2483743560  | 0.7824235174  |
| C13  | -5.0834668559 | -0.5567493177 | 1.4705733179  |
| H14  | 4.2016516667  | -1.6128824434 | 0.1290870529  |
| H15  | 2.3002821452  | -3.6037820281 | 0.4290171855  |
| H16  | 3.7779958206  | 1.1298283684  | 0.8867862005  |
| H17  | 3.6025855152  | 1.0191122472  | -0.8862393999 |
| H18  | -0.4513136810 | -3.3149765743 | -0.1902552119 |
| H19  | -0.3470994892 | -3.0903009481 | 1.5776819269  |
| H20  | -3.4179877063 | 0.9516271303  | -0.9644699143 |
| C21  | -3.5419730867 | 1.0734102286  | 0.1146460380  |
| H22  | -2.9058386738 | 2.2024306631  | 1.8118180913  |
| C23  | -2.7537219431 | 2.2405509314  | 0.7160302921  |
| O24  | -1.4070693717 | 2.1776604595  | 0.3803729572  |
| C25  | -6.5592631019 | -0.3358296107 | 1.7118578078  |
| H26  | -6.9029156159 | 0.5828469123  | 1.2296578375  |
| H27  | -7.1545509986 | -1.1717924058 | 1.3219071615  |
| H28  | -6.7778660772 | -0.2615775365 | 2.7849934241  |
| C29  | -3.3359955497 | 3.5717157166  | 0.2089128673  |
| H30  | -2.7508336985 | 4.4012336676  | 0.6192812264  |
| H31  | -3.2684452618 | 3.6191235859  | -0.8840259585 |
| H32  | -4.3846963037 | 3.6962691518  | 0.5030451026  |

&amp;



## TSs 5



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -1102.143896$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.246152$  a.u.Kleinste Frequenz:  $-189.60 \text{ cm}^{-1}$   
(nächste:  $7.93 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -1102.155307$  a.u.

2HU\_245f3.01.mae

&amp;zmat

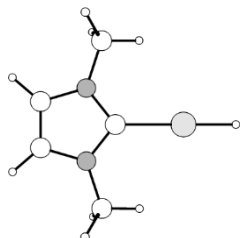
|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 6.9892487311  | 4.1595528997  | -1.0738202351 |
| N2   | 7.9418744760  | 3.3730789776  | -0.4456660185 |
| C3   | 7.9754586320  | 2.1164483370  | -0.9717484291 |
| N4   | 7.0199945887  | 2.1389306455  | -1.9431245484 |
| C5   | 6.4099878147  | 3.3813456830  | -2.0237788913 |
| C6   | 8.7799383353  | 3.8167738960  | 0.6634742171  |
| C7   | 6.7183836461  | 1.0146941546  | -2.8213345842 |
| H8   | 9.5672711409  | 3.0774871123  | 0.8158437801  |
| H9   | 7.1158419524  | 0.1053873742  | -2.3685725044 |
| Cu10 | 9.1701929404  | 0.6977205966  | -0.4692530556 |
| H11  | 5.5787911731  | -4.2506937634 | -0.5153692791 |
| C12  | 7.1190691203  | -2.8902641039 | -0.7264664388 |
| C13  | 5.8501011952  | -3.1979274624 | -0.6171011345 |
| H14  | 5.6323096815  | 3.6009761826  | -2.7383670629 |
| H15  | 6.8066520461  | 5.1850256391  | -0.7932312612 |
| H16  | 5.6358479763  | 0.9155676495  | -2.9369867868 |
| H17  | 7.1744779184  | 1.1586649025  | -3.8056308467 |
| H18  | 9.2344647011  | 4.7811854260  | 0.4226850439  |
| H19  | 8.1887508728  | 3.9127437425  | 1.5791492571  |
| H20  | 8.8581275687  | -2.5748886376 | -1.8170171183 |
| C21  | 8.3956155569  | -2.6091820381 | -0.8286193388 |
| H22  | 10.1536622151 | -3.0394011439 | 0.2968416996  |
| C23  | 9.3401181157  | -2.2983773279 | 0.3176075691  |
| O24  | 9.9343647384  | -1.0234887391 | 0.0606814503  |
| C25  | 4.7085870644  | -2.2084834074 | -0.6132683396 |
| H26  | 5.0746484781  | -1.1813388150 | -0.6895126159 |
| H27  | 4.0205230774  | -2.3956150077 | -1.4477001796 |
| H28  | 4.1210154448  | -2.2929039134 | 0.3092786309  |
| C29  | 8.6864973600  | -2.3191167238 | 1.6959961932  |
| H30  | 9.4366607190  | -2.0981428058 | 2.4602219491  |
| H31  | 7.8960301653  | -1.5632214132 | 1.7561311677  |
| H32  | 8.2447127944  | -3.2973432294 | 1.9122425149  |
| H33  | 11.9840900794 | -2.0486909229 | 0.4851582512  |
| Si34 | 11.7160489749 | -0.5487832339 | 0.4202671477  |
| H35  | 13.0138536481 | -0.2047995358 | -0.2878368705 |
| H36  | 11.8877152015 | -0.1296371609 | 1.8501169660  |
| H37  | 11.0752834035 | 0.8285778701  | -0.1183210796 |

&amp;

## 6s

## (2HU\_246c + 2HU\_250c)

2HU\_246c.01.mae



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -501.593929 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.099522 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 97.32 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

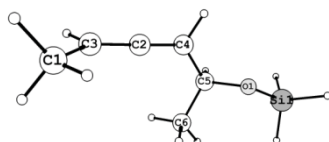
$$E_{\text{sol}} = -501.609212 \text{ a.u.}$$

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -3.4356719512 | 1.2790864339  | -3.0270082977 |
| N2   | -3.1736052796 | 0.5086878519  | -1.9044200681 |
| C3   | -4.2431810634 | -0.2646985075 | -1.5646013518 |
| N4   | -5.1786583537 | 0.0442486798  | -2.5063525713 |
| C5   | -4.7051102740 | 0.9848821974  | -3.4082481132 |
| C6   | -1.9125286237 | 0.5241175068  | -1.1722993946 |
| C7   | -6.5109617157 | -0.5464518451 | -2.5573887842 |
| H8   | -1.9884278320 | -0.1892209240 | -0.3512434131 |
| H9   | -6.6040811869 | -1.2453923692 | -1.7258128347 |
| Cu10 | -4.3988620087 | -1.5374945897 | -0.0558566751 |
| H11  | -5.2998575991 | 1.3563934778  | -4.2281283508 |
| H12  | -2.7109442610 | 1.9572314508  | -3.4498956234 |
| H13  | -7.2755587744 | 0.2302205023  | -2.4648189003 |
| H14  | -6.6533333211 | -1.0839801164 | -3.4993491069 |
| H15  | -1.0877885295 | 0.2335342328  | -1.8293502192 |
| H16  | -1.7187514474 | 1.5217951384  | -0.7677944204 |
| H17  | -4.5176442747 | -2.5155918717 | 1.1039973993  |

&amp;

2HU\_250c.01.mae



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} (250c) = -600.554539 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.123383 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 31.18 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

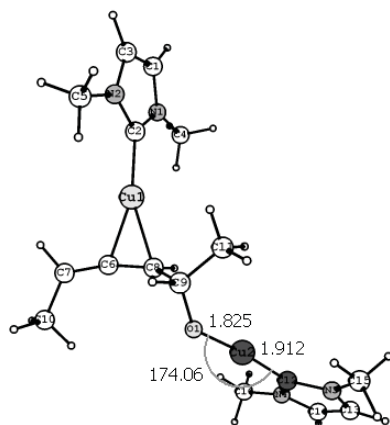
$$E_{\text{sol}} = -600.556621 \text{ a.u.}$$

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C11  | 4.8120913840  | -2.0446563084 | -0.5221072583 |
| C12  | 6.9890965973  | -3.2823853345 | -0.5401485887 |
| C13  | 5.7046022082  | -3.2400455550 | -0.2887374715 |
| H20  | 8.6037848827  | -3.6642587630 | -1.7888755241 |
| C21  | 8.2704416953  | -3.3395865774 | -0.8026163124 |
| H22  | 9.9036630666  | -3.9450375291 | 0.4176209103  |
| C23  | 9.3920834174  | -3.0014222913 | 0.1606117114  |
| O24  | 10.3129042034 | -2.1615768695 | -0.5534039953 |
| H25  | 5.2271646155  | -4.1335033511 | 0.1183493404  |
| C26  | 8.9245960899  | -2.3217533214 | 1.4441705781  |
| H27  | 9.7723805382  | -2.1255838577 | 2.1071250347  |
| H28  | 8.4394521686  | -1.3709100791 | 1.2077289363  |
| H29  | 8.2082392410  | -2.9540955470 | 1.9762505243  |
| H30  | 12.5441563547 | -3.4553878938 | -0.2439487993 |
| Si31 | 11.9459894106 | -2.0883385128 | -0.2590049970 |
| H32  | 12.5300959112 | -1.2909123701 | -1.3623610193 |
| H33  | 12.2749104124 | -1.4363395541 | 1.0404961857  |
| H36  | 4.3455942819  | -1.7168552525 | 0.4149262847  |
| H37  | 5.3730262691  | -1.2058849675 | -0.9402942635 |
| H38  | 3.9990786017  | -2.2968260456 | -1.2137585038 |

&amp;

## 5a



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -1311.135607$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.372133$  a.u.Kleinste Frequenz:  $11.99 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

 $E_{\text{sol}} = -1311.173520$  a.u.

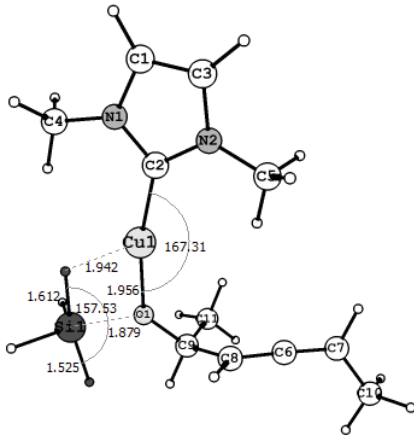
2HU\_245n7.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -0.6429997500 | 2.1054377316  | 2.7354590697  |
| N2   | 0.2261604429  | 1.8836890752  | 1.6815239425  |
| C3   | 0.3889968828  | 0.5528629381  | 1.4516217712  |
| N4   | -0.3977618519 | -0.0515440102 | 2.3814048947  |
| C5   | -1.0382621458 | 0.8830694140  | 3.1765193248  |
| C6   | 0.8931637048  | 2.9541510115  | 0.9442569078  |
| C7   | -0.5722398026 | -1.4949278660 | 2.5289331341  |
| H8   | 1.4316989449  | 2.5180122190  | 0.1030105986  |
| H9   | 0.0923666900  | -2.0024659012 | 1.8300205753  |
| Cu10 | 1.5220793461  | -0.2799649994 | 0.1001000214  |
| H11  | 0.3050694675  | -2.0419290049 | -2.0681011860 |
| C12  | 2.2166690504  | -1.3445943844 | -1.6018245346 |
| C13  | 1.3620497209  | -2.0314572915 | -2.3328358773 |
| H14  | -1.7106504590 | 0.6039090668  | 3.9726815950  |
| H15  | -0.9012840592 | 3.0960774887  | 3.0759572597  |
| H16  | -0.3197911269 | -1.7994480371 | 3.5475709743  |
| H17  | -1.6062335292 | -1.7750624421 | 2.3116437989  |
| H18  | 0.1532205571  | 3.6630501984  | 0.5650635351  |
| H19  | 1.6001107219  | 3.4788816941  | 1.5924654055  |
| H20  | 3.6510363271  | 0.1763619255  | -1.3720225148 |
| C21  | 3.3123197264  | -0.8104659167 | -1.0402504231 |
| H22  | 3.8954690495  | -2.5572340296 | 0.0647034386  |
| C23  | 4.3528320485  | -1.5846048949 | -0.1955354351 |
| O24  | 5.4201499961  | -1.7694368775 | -1.0340224962 |
| C25  | 1.7605288692  | -2.8162394859 | -3.5603202191 |
| H26  | 1.2306319192  | -2.4395719509 | -4.4429241598 |
| H27  | 2.8358284994  | -2.7559567509 | -3.7389032044 |
| H28  | 1.4841798577  | -3.8701321141 | -3.4410115987 |
| C29  | 4.6859056285  | -0.8465500855 | 1.1091092145  |
| H30  | 5.4746583214  | -1.3905017155 | 1.6380537520  |
| H31  | 5.0519136971  | 0.1657042864  | 0.8961784217  |
| H32  | 3.8173959186  | -0.7730929143 | 1.7787388535  |
| Cu38 | 6.8824947304  | -0.7606935352 | -1.4533047171 |
| C39  | 8.4850536608  | 0.1356702495  | -1.9849642837 |
| N40  | 9.6453284635  | 0.2486875091  | -1.2818998883 |
| C41  | 10.6041402222 | 0.9419565635  | -2.0023740986 |
| C42  | 10.0332676233 | 1.2741990984  | -3.1885055206 |
| N43  | 8.7414184251  | 0.7746200869  | -3.1594907985 |
| C44  | 9.8629903718  | -0.2987354668 | 0.0535516110  |
| H45  | 11.5934381182 | 1.1332000056  | -1.6171181429 |
| H46  | 10.4289317390 | 1.8109610819  | -4.0364644318 |
| C47  | 7.7880312289  | 0.9098275884  | -4.2555647222 |
| H48  | 10.1030498732 | 0.5026993164  | 0.7574725863  |
| H49  | 8.9480170988  | -0.7981354860 | 0.3723205315  |
| H50  | 10.6808739776 | -1.0238068562 | 0.0359469136  |
| H51  | 8.1748200311  | 0.4254945795  | -5.1560819087 |
| H52  | 6.8566152450  | 0.4262530224  | -3.9606458414 |
| H53  | 7.5981615406  | 1.9660599707  | -4.4651454751 |

&amp;

**TSa 5**



Gasphase:

$E_{scf} = -1102.144509$  a.u.

$G(T)-E(0) = 0.243258$  a.u.

Kleinste Frequenz:  $-183.14 \text{ cm}^{-1}$   
(nächste:  $10.74 \text{ cm}^{-1}$ )

In Lösung (Toluol):

$E_{sol} = -1102.155350$  a.u.

2HU\_233d.01.mae

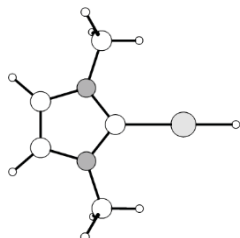
&zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | 7.3291602878  | 4.3551324492  | -1.3155839661 |
| N2   | 8.3112487007  | 3.5475487131  | -0.7661500201 |
| C3   | 8.0065365360  | 2.2270596503  | -0.9109616933 |
| N4   | 6.8115978076  | 2.2318168845  | -1.5657464789 |
| C5   | 6.3819054455  | 3.5243207902  | -1.8223213771 |
| C6   | 9.5136274162  | 4.0454088573  | -0.1032253003 |
| C7   | 6.0805944097  | 1.0308955445  | -1.9535667865 |
| H8   | 10.1551271208 | 3.1939656451  | 0.1292998528  |
| H9   | 6.6484445895  | 0.1602234098  | -1.6235313749 |
| Cu10 | 9.0846343039  | 0.7486265031  | -0.3286049219 |
| H11  | 5.2223325896  | -3.0063307509 | -1.1993974323 |
| C12  | 7.2857696356  | -3.1129790667 | -1.0499749560 |
| C13  | 6.0971140564  | -3.6576366653 | -1.1438866992 |
| H14  | 5.4580635692  | 3.7377971458  | -2.3366951559 |
| H15  | 7.3889259512  | 5.4321453788  | -1.3009792595 |
| H16  | 5.0936663422  | 1.0197211805  | -1.4819137551 |
| H17  | 5.9622660079  | 0.9934075768  | -3.0403265612 |
| H18  | 10.0488064100 | 4.7308982748  | -0.7658524399 |
| H19  | 9.2502514168  | 4.5661363683  | 0.8220102133  |
| H20  | 9.0535505501  | -2.4001193258 | -1.8728592337 |
| C21  | 8.4920385357  | -2.6066715783 | -0.9596788698 |
| H22  | 10.0784940076 | -2.9972669138 | 0.4047130345  |
| C23  | 9.2430032497  | -2.2852865204 | 0.3202947345  |
| O24  | 9.8249595652  | -0.9871474925 | 0.1874937322  |
| C25  | 5.8288976972  | -5.1445290318 | -1.1825910813 |
| H26  | 6.7579941169  | -5.7161509160 | -1.1204201380 |
| H27  | 5.1809962020  | -5.4476851703 | -0.3507285451 |
| H28  | 5.3130035823  | -5.4254047941 | -2.1094067522 |
| C29  | 8.3945020871  | -2.3680440426 | 1.5852501486  |
| H30  | 9.0141627075  | -2.1491206337 | 2.4589562314  |
| H31  | 7.5773804920  | -1.6392059834 | 1.5469857162  |
| H32  | 7.9594231680  | -3.3652812045 | 1.7055589380  |
| H33  | 11.8480374674 | -2.0144360149 | 0.7106596724  |
| Si34 | 11.5705875513 | -0.5152153614 | 0.6965211117  |
| H35  | 12.9131014052 | -0.1318983827 | 0.0989805653  |
| H36  | 11.6371544435 | -0.1624578426 | 2.1522632498  |
| H37  | 10.9545300600 | 0.8806447173  | 0.1770702865  |

&

**6a****(2HU\_246c + 2HU\_250e)**

2HU\_246c.01.mae



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -501.593929$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.099522$  a.u.Kleinste Frequenz:  $97.32 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

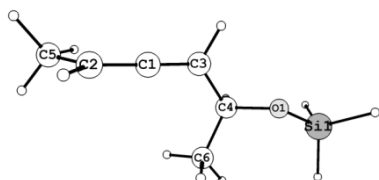
 $E_{\text{sol}} = -501.609212$  a.u.

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -3.4356719512 | 1.2790864339  | -3.0270082977 |
| N2   | -3.1736052796 | 0.5086878519  | -1.9044200681 |
| C3   | -4.2431810634 | -0.2646985075 | -1.5646013518 |
| N4   | -5.1786583537 | 0.0442486798  | -2.5063525713 |
| C5   | -4.7051102740 | 0.9848821974  | -3.4082481132 |
| C6   | -1.9125286237 | 0.5241175068  | -1.1722993946 |
| C7   | -6.5109617157 | -0.5464518451 | -2.5573887842 |
| H8   | -1.9884278320 | -0.1892209240 | -0.3512434131 |
| H9   | -6.6040811869 | -1.2453923692 | -1.7258128347 |
| Cu10 | -4.3988620087 | -1.5374945897 | -0.0558566751 |
| H11  | -5.2998575991 | 1.3563934778  | -4.2281283508 |
| H12  | -2.7109442610 | 1.9572314508  | -3.4498956234 |
| H13  | -7.2755587744 | 0.2302205023  | -2.4648189003 |
| H14  | -6.6533333211 | -1.0839801164 | -3.4993491069 |
| H15  | -1.0877885295 | 0.2335342328  | -1.8293502192 |
| H16  | -1.7187514474 | 1.5217951384  | -0.7677944204 |
| H17  | -4.5176442747 | -2.5155918717 | 1.1039973993  |

&amp;

2HU\_250e.01.mae



Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -600.554447$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.123501$  a.u.Kleinste Frequenz:  $31.19 \text{ cm}^{-1}$ 

In Lösung (Toluol):

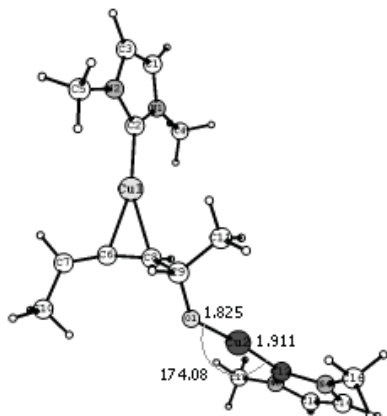
 $E_{\text{sol}} = -600.556710$  a.u.

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| H11  | 5.1930266379  | -2.2285399937 | -1.3646563349 |
| C12  | 7.0873340785  | -2.9253059060 | -0.9357932661 |
| C13  | 5.7870353700  | -3.0681098060 | -0.9989490504 |
| H20  | 8.9911632885  | -3.0680523794 | -1.7532819551 |
| C21  | 8.3892209182  | -2.7953703124 | -0.8857534692 |
| H22  | 9.7436909502  | -3.1449613412 | 0.7191889725  |
| C23  | 9.1892581488  | -2.2881910079 | 0.2991666391  |
| O24  | 10.1388678161 | -1.3419990713 | -0.2190402292 |
| C25  | 5.0271256310  | -4.3139796545 | -0.6106940666 |
| H26  | 5.7015206091  | -5.0994427457 | -0.2618345874 |
| H27  | 4.3042540631  | -4.0987856664 | 0.1856644158  |
| H28  | 4.4572907970  | -4.7023398643 | -1.4636645065 |
| C29  | 8.3376151119  | -1.6577342007 | 1.3966985175  |
| H30  | 8.9626135859  | -1.3337724397 | 2.2340696051  |
| H31  | 7.8041733191  | -0.7888465431 | 1.0023654051  |
| H32  | 7.6020855589  | -2.3743617549 | 1.7726137762  |
| H33  | 12.3295596325 | -2.2677351604 | 0.8218472070  |
| Si34 | 11.6061374581 | -1.0069330890 | 0.4850575681  |
| H35  | 12.3780137522 | -0.2266169143 | -0.5102283287 |
| H36  | 11.4829966729 | -0.2058306701 | 1.7359799447  |

&amp;

## 5a“



Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -1311.135581 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.372794 \text{ a.u.}$$

$$\text{Kleinste Frequenz: } 15.24 \text{ cm}^{-1}$$

In Lösung (Toluol):

$$E_{\text{sol}} = -1311.173237 \text{ a.u.}$$

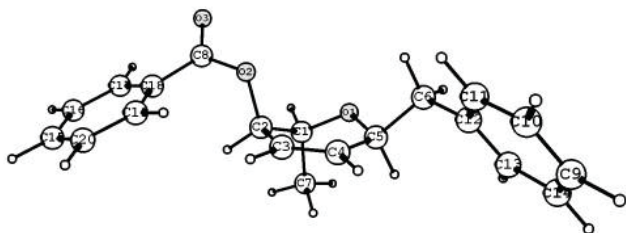
2HU\_231a7.01.mae

&amp;zmat

|      |               |               |               |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -2.0556952930 | 2.5381225708  | -0.6427843895 |
| N2   | -2.4929490886 | 1.4536229505  | 0.0974477863  |
| C3   | -3.7174322472 | 1.0350540471  | -0.3220444840 |
| N4   | -4.0342879846 | 1.8783001912  | -1.3405747431 |
| C5   | -3.0283531333 | 2.8051743200  | -1.5523964307 |
| C6   | -1.7352047640 | 0.8703934067  | 1.2018531943  |
| C7   | -5.2602445420 | 1.8200966759  | -2.1336849794 |
| H8   | -2.2431755054 | -0.0336851762 | 1.5371581709  |
| H9   | -5.9159838023 | 1.0586547609  | -1.7118038445 |
| Cu10 | -4.7717166221 | -0.4380270981 | 0.4025213413  |
| H11  | -5.6127858647 | -2.7590606811 | -1.3939732726 |
| C12  | -5.8134427559 | -2.2792072425 | 0.6274873015  |
| C13  | -6.0009034304 | -3.0563376249 | -0.4200831111 |
| H14  | -3.0882355299 | 3.5610647244  | -2.3198627155 |
| H15  | -1.1071836853 | 3.0193566278  | -0.4619466642 |
| H16  | -5.7694888430 | 2.7862823267  | -2.1042760956 |
| H17  | -5.0286526368 | 1.5629114264  | -3.1705934508 |
| H18  | -0.7284645596 | 0.6102571151  | 0.8665410208  |
| H19  | -1.6699081409 | 1.5772286214  | 2.0333183260  |
| H20  | -5.0424602470 | -1.9203626793 | 2.5502781369  |
| C21  | -5.8399388655 | -1.6942740360 | 1.8349668452  |
| H22  | -7.7912338903 | -0.8180156348 | 1.6392500720  |
| C23  | -7.0654459676 | -0.9826300636 | 2.4572292588  |
| O24  | -7.5668327973 | -1.8758845719 | 3.3661904014  |
| C25  | -6.7235213523 | -4.3809074575 | -0.3547562222 |
| H26  | -7.5796541596 | -4.3780659935 | -1.0390263132 |
| H27  | -6.0587939021 | -5.1937458691 | -0.6694562945 |
| H28  | -7.0844404491 | -4.5874568544 | 0.6546092770  |
| C29  | -6.6874328625 | 0.3843974940  | 3.0456570278  |
| H30  | -7.5634304411 | 0.8184174393  | 3.5376421962  |
| H31  | -5.8935973306 | 0.2745828081  | 3.7951014326  |
| H32  | -6.3480445512 | 1.0899894087  | 2.2740599653  |
| Cu38 | -7.2170513650 | -2.2264649956 | 5.1228062496  |
| C39  | -7.0155874475 | -2.7024433772 | 6.9625471774  |
| N40  | -6.3365390779 | -3.7570406539 | 7.4916785117  |
| C41  | -6.4467278659 | -3.7837809558 | 8.8724488325  |
| C42  | -7.2135071103 | -2.7187403508 | 9.2208381877  |
| N43  | -7.5507366251 | -2.0715374066 | 8.0435207855  |
| H44  | -5.9813398471 | -4.5464031860 | 9.4769503924  |
| H45  | -7.5449742907 | -2.3738234879 | 10.1877394342 |
| C46  | -5.5993502145 | -4.7444520134 | 6.7106101215  |
| H47  | -6.0271608937 | -5.7398297582 | 6.8567400619  |
| H48  | -5.6749212691 | -4.4730042053 | 5.6575196281  |
| H49  | -4.5472584445 | -4.7547388611 | 7.0082790228  |
| C50  | -8.3836677124 | -0.8748030426 | 7.9769974362  |
| H51  | -7.9133319844 | -0.0539256214 | 8.5250153285  |
| H52  | -8.4956316105 | -0.5933667327 | 6.9298792841  |
| H53  | -9.3702112231 | -1.0771587533 | 8.4021111171  |

&amp;

## Strukturen zu Kapitel 4

Zu 4.42,  $\beta$ -Konformer:

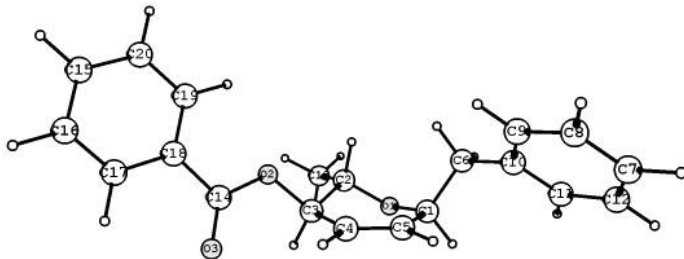
Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -999.849307$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.328857$  a.u.In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $E_{\text{sol}} = -999.867242$  a.u.

Job HU3-M-gas1

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| O1   | -1.1898952759 | 2.1307710726  | -1.5936866139 |
| C2   | -2.5695245367 | 2.2546065644  | -1.9416158117 |
| C3   | -3.4330521763 | 2.4219510935  | -0.6790062039 |
| C4   | -3.0411575718 | 1.4252478250  | 0.3728495669  |
| C5   | -1.8689104657 | 0.7913072006  | 0.3264044141  |
| C6   | -0.8533237862 | 1.0306346475  | -0.7556947817 |
| H7   | -2.6160412576 | 3.1906646611  | -2.5067305050 |
| O8   | -3.2270687203 | 3.7661738185  | -0.1526306043 |
| H9   | -4.4889344460 | 2.3057001853  | -0.9455057246 |
| H10  | -3.7440554146 | 1.2305750630  | 1.1785140577  |
| H11  | -1.6067796962 | 0.0522480601  | 1.0788407971  |
| H12  | -0.7735460448 | 0.1068766884  | -1.3582283425 |
| C13  | 0.5510016149  | 1.3493996601  | -0.1943193083 |
| C14  | -3.0607216811 | 1.1058711689  | -2.8298552064 |
| H15  | -4.0582515884 | 1.3251175556  | -3.2243958000 |
| H16  | -2.3798519518 | 0.9782135109  | -3.6755721094 |
| H17  | -3.1174144008 | 0.1596753744  | -2.2832450178 |
| C18  | -4.1719033019 | 4.7389720041  | -0.3024751216 |
| C19  | 2.1711274021  | -1.8780202790 | 2.1961052365  |
| C20  | 1.7233943758  | -0.7072351938 | 2.8076210608  |
| C21  | 1.2114480877  | 0.3358966512  | 2.0346863120  |
| C22  | 1.1388727353  | 0.2320512683  | 0.6396225012  |
| C23  | 1.5984625792  | -0.9481457320 | 0.0377294099  |
| C24  | 2.1077161935  | -1.9941550850 | 0.8064124866  |
| H25  | 2.5688200940  | -2.6915509161 | 2.7957280107  |
| H26  | 1.7726729433  | -0.6032640631 | 3.8879704137  |
| H27  | 0.8637656994  | 1.2452225142  | 2.5186727766  |
| H28  | 1.5618022006  | -1.0459893033 | -1.0448920980 |
| H29  | 2.4590530527  | -2.8997538729 | 0.3197381821  |
| C30  | -8.3059538389 | 3.9251557732  | 0.5267624485  |
| C31  | -7.9432773907 | 4.8464614569  | -0.4583336695 |
| C32  | -6.5988615899 | 5.0871688270  | -0.7262128635 |
| C33  | -5.6043939097 | 4.3876547485  | -0.0298927135 |
| C34  | -5.9734251723 | 3.4697910068  | 0.9620896699  |
| C35  | -7.3201680773 | 3.2453373299  | 1.2429653890  |
| H36  | -9.3551965631 | 3.7444689626  | 0.7419194049  |
| H37  | -8.7094588980 | 5.3828437666  | -1.0101562404 |
| H38  | -6.2994104531 | 5.8202080306  | -1.4680232885 |
| H39  | -5.2059615475 | 2.9588197236  | 1.5337562094  |
| H40  | -7.5998879961 | 2.5439980654  | 2.0235194041  |
| O41  | -3.8312200012 | 5.8665331947  | -0.5789829762 |
| H42  | 1.1913958197  | 1.5666360722  | -1.0563392104 |
| H43  | 0.4746010705  | 2.2712711818  | 0.3900602761  |

Zu 4.42,  $\alpha$ -Konformer

Gasphase:

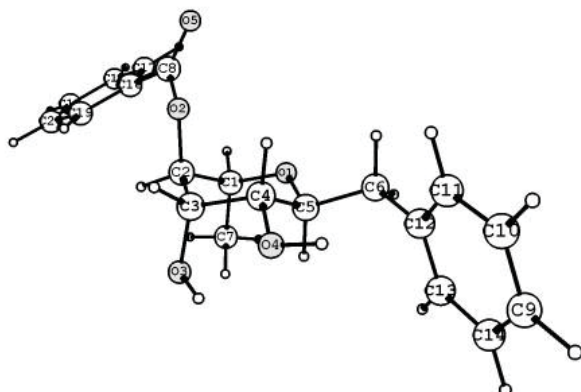
 $E_{\text{scf}} = -999.870966$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.330087$  a.u.In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $E_{\text{sol}} = -999.869933$  a.u.

Job 3HU\_N2

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -2.8422941777 | 1.6355556893  | -1.2225707482 |
| O2   | -4.1732215965 | 1.4154080930  | -1.6942434908 |
| C3   | -5.1993853077 | 1.5432730122  | -0.7111904224 |
| C4   | -5.0043648075 | 0.4674227373  | 0.3667786008  |
| C5   | -3.5736455295 | 0.4260614625  | 0.8259203486  |
| C6   | -2.5961530165 | 0.9827306708  | 0.1110459488  |
| C7   | -2.5028755941 | 3.1523374889  | -1.2405978967 |
| H8   | -2.2011169755 | 1.1464247769  | -1.9683379451 |
| H9   | -5.1294652958 | 2.5199097941  | -0.2076982237 |
| O10  | -5.8688123807 | 0.8567905959  | 1.4712316189  |
| H11  | -5.3316039710 | -0.5162667222 | 0.0133223458  |
| H12  | -3.3719113893 | -0.0798463892 | 1.7653446798  |
| H13  | -1.5695789790 | 0.9666410378  | 0.4657201267  |
| C14  | 1.6066787601  | 3.9460024569  | -0.1379475606 |
| C15  | 0.5797702370  | 4.1639817777  | 0.7803186521  |
| C16  | -0.7451800117 | 3.9188310622  | 0.4199010915  |
| C17  | -1.0698805567 | 3.4550811350  | -0.8616600656 |
| C18  | -0.0281223505 | 3.2441410397  | -1.7755084923 |
| C19  | 1.2981436961  | 3.4850631126  | -1.4183578629 |
| H20  | 2.6391169784  | 4.1363635513  | 0.1408188258  |
| H21  | 0.8091556606  | 4.5267954810  | 1.7784238913  |
| H22  | -1.5403091597 | 4.0887800567  | 1.1416519755  |
| H23  | -0.2593609518 | 2.8925752172  | -2.7784995062 |
| H24  | 2.0912155590  | 3.3166321760  | -2.1415369881 |
| C25  | -6.5305919465 | 1.4358148475  | -1.4368907787 |
| H26  | -7.3573491237 | 1.4941654119  | -0.7239148065 |
| H27  | -6.6328214031 | 2.2458040792  | -2.1638083224 |
| H28  | -6.5924020814 | 0.4834454721  | -1.9725270524 |
| C29  | -6.2168875338 | -0.1145412288 | 2.3487742848  |
| O30  | -5.8560709822 | -1.2717948894 | 2.2466929026  |
| C31  | -8.6929166821 | 1.2619037366  | 5.5600258205  |
| C32  | -8.3152206984 | -0.0798581184 | 5.4733529193  |
| C33  | -7.5120092642 | -0.5096466860 | 4.4212575852  |
| C34  | -7.0820999245 | 0.4015596051  | 3.4480167980  |
| C35  | -7.4614606816 | 1.7472199457  | 3.5381063952  |
| C36  | -8.2654053340 | 2.1732013851  | 4.5927328289  |
| H37  | -9.3192644520 | 1.5975992575  | 6.3817509842  |
| H38  | -8.6465108589 | -0.7884004820 | 6.2266198337  |
| H39  | -7.2038074525 | -1.5459905163 | 4.3334975685  |
| H40  | -7.1231350813 | 2.4493679651  | 2.7856180207  |
| H41  | -8.5581835507 | 3.2167325690  | 4.6612046611  |
| H42  | -2.7165805694 | 3.5122636088  | -2.2528656516 |
| H43  | -3.1833788057 | 3.6735792782  | -0.5592435798 |



Zu 4.43,  $\beta$ -Konformer:

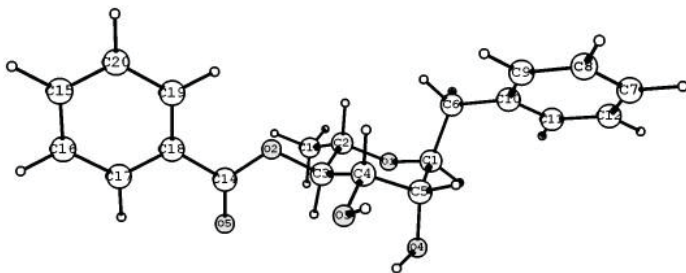
Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -1151.516241$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.359137$  a.u.In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $E_{\text{sol}} = -1151.537181$  a.u.

Job HU3-B-gas1

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| O1   | -1.8793510072 | 2.1429599331  | -0.9141395532 |
| C2   | -3.2936228936 | 2.0444998781  | -1.0903593463 |
| C3   | -4.0016907313 | 1.8586243435  | 0.2641534086  |
| C4   | -3.3738201120 | 0.7505593339  | 1.1159268980  |
| C5   | -1.8426814049 | 0.8858261858  | 1.1737078315  |
| C6   | -1.2424563794 | 1.0573003797  | -0.2367626427 |
| H7   | -3.5712353100 | 3.0313043596  | -1.4772740089 |
| O8   | -3.8454200854 | 3.0377908829  | 1.0919034000  |
| H9   | -5.0575452266 | 1.6296856097  | 0.1008359284  |
| H10  | -3.7627715045 | 0.8460769308  | 2.1406032611  |
| O11  | -3.7420768515 | -0.5026989389 | 0.5597634353  |
| H12  | -1.5936333272 | 1.7703432407  | 1.7756283087  |
| O13  | -1.4155725881 | -0.3191633568 | 1.8083574622  |
| H14  | -1.3879293528 | 0.1132413774  | -0.7825460348 |
| C15  | 0.2498852537  | 1.4404743251  | -0.2483802975 |
| C16  | -3.6960116098 | 0.9990820705  | -2.1363617389 |
| H17  | -4.7585629823 | 1.1036760398  | -2.3802001133 |
| H18  | -3.1177785090 | 1.1666696969  | -3.0495009206 |
| H19  | -3.5359087979 | -0.0194575079 | -1.7816419800 |
| C20  | -4.3410127950 | 4.2618705114  | 0.7520885791  |
| C21  | 2.9162580256  | -1.4802266078 | 1.5209632709  |
| C22  | 2.6272724386  | -0.2959038158 | 2.1964315023  |
| C23  | 1.7728875167  | 0.6484551871  | 1.6209923328  |
| C24  | 1.1903521261  | 0.4247475539  | 0.3642057540  |
| C25  | 1.4971295325  | -0.7703359436 | -0.3051054803 |
| C26  | 2.3495558327  | -1.7129645082 | 0.2658446713  |
| H27  | 3.5797933449  | -2.2157231913 | 1.9660607462  |
| H28  | 3.0675604900  | -0.1010095683 | 3.1701164825  |
| H29  | 1.5611625940  | 1.5755369050  | 2.1482626462  |
| H30  | 1.0626302448  | -0.9599772679 | -1.2834947913 |
| H31  | 2.5735468520  | -2.6314961476 | -0.2690752892 |
| C32  | -8.1138201489 | 4.6641375537  | -1.2527744842 |
| C33  | -7.0356083862 | 5.4864181921  | -1.5864030597 |
| C34  | -5.8159598571 | 5.3343905389  | -0.9329230109 |
| C35  | -5.6556192160 | 4.3367309673  | 0.0378828810  |
| C36  | -6.7424339983 | 3.5197121780  | 0.3755165809  |
| C37  | -7.9693818499 | 3.6904719556  | -0.2637147444 |
| H38  | -9.0679486769 | 4.7885578272  | -1.7565949184 |
| H39  | -7.1490858681 | 6.2518443354  | -2.3483218900 |
| H40  | -4.9771366587 | 5.9848700540  | -1.1586161088 |
| H41  | -6.6392426530 | 2.7763020521  | 1.1597975647  |
| H42  | -8.8129329329 | 3.0650131468  | 0.0124018936  |
| O43  | -3.7350225948 | 5.2534061521  | 1.0863457783  |
| H44  | -3.1228666974 | -1.1387495987 | 0.9532746394  |
| H45  | -0.4491908080 | -0.3265221121 | 1.8544421207  |
| H46  | 0.5187527140  | 1.6158490803  | -1.2959833193 |
| H47  | 0.3466907178  | 2.4035103876  | 0.2646504392  |

Zu 4.43,  $\alpha$ -Konformer:

Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -1151.531051 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.359886 \text{ a.u.}$$

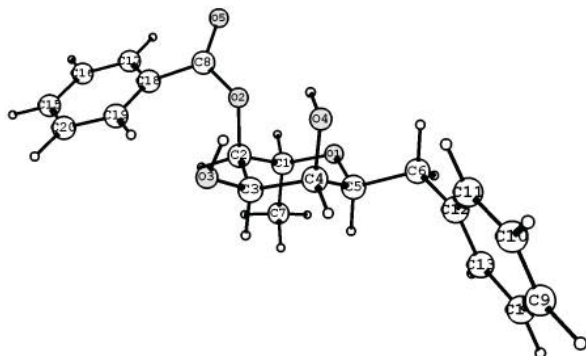
In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):

$$E_{\text{sol}} = -1151.555417 \text{ a.u.}$$

Job 3HU\_A2\_gas

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -2.7555788397 | 1.7732198023  | -1.1160561896 |
| O2   | -4.1347401293 | 1.5420705740  | -1.4055866008 |
| C3   | -4.9899528492 | 1.3503725643  | -0.2798834591 |
| C4   | -4.4966212540 | 0.1521547764  | 0.5518239677  |
| C5   | -3.0443849224 | 0.3406815350  | 0.9717471189  |
| C6   | -2.1668256940 | 0.6455114529  | -0.2559928455 |
| C7   | -2.5296927687 | 3.1954994000  | -0.5449360822 |
| H8   | -2.2617795167 | 1.7100857099  | -2.0908755727 |
| H9   | -4.9791757156 | 2.2406468810  | 0.3704237385  |
| O10  | -5.2918030136 | 0.0701932146  | 1.7526626717  |
| H11  | -4.6043585587 | -0.7722252230 | -0.0175500797 |
| H12  | -2.9925631060 | 1.1669496132  | 1.6949602308  |
| O13  | -2.6103015251 | -0.8806180215 | 1.5803779265  |
| O14  | -2.0732172461 | -0.5149123465 | -1.0652677680 |
| H15  | -1.1670274454 | 0.9540067039  | 0.0929424092  |
| C16  | 1.6475415686  | 4.3184376981  | -0.3611400146 |
| C17  | 0.9304278581  | 4.0969584195  | 0.8137184879  |
| C18  | -0.4179156726 | 3.7428611622  | 0.7533501347  |
| C19  | -1.0736895256 | 3.6031914043  | -0.4763542592 |
| C20  | -0.3416646776 | 3.8361001063  | -1.6491643151 |
| C21  | 1.0055485038  | 4.1884361442  | -1.5937639823 |
| H22  | 2.6974019056  | 4.5931873802  | -0.3177941047 |
| H23  | 1.4186987003  | 4.2013220351  | 1.7786757745  |
| H24  | -0.9718327817 | 3.5780124524  | 1.6749778503  |
| H25  | -0.8335552083 | 3.7446571395  | -2.6146110796 |
| H26  | 1.5550447985  | 4.3643252980  | -2.5141674199 |
| C27  | -6.3959589824 | 1.1519994134  | -0.8270279919 |
| H28  | -7.1151034341 | 1.0357975386  | -0.0126207095 |
| H29  | -6.6836961268 | 2.0200510677  | -1.4256569756 |
| H30  | -6.4348410576 | 0.2628938586  | -1.4624950735 |
| C31  | -6.0238913552 | -1.0563057215 | 1.9558682232  |
| O32  | -6.1094839721 | -1.9639447807 | 1.1546684316  |
| C33  | -8.0756498226 | -1.1117477125 | 5.7135907149  |
| C34  | -8.2196119450 | -2.1615048513 | 4.8039181454  |
| C35  | -7.5448426162 | -2.1246023919 | 3.5875311916  |
| C36  | -6.7218919359 | -1.0355781087 | 3.2729070327  |
| C37  | -6.5794095353 | 0.0163769610  | 4.1869165868  |
| C38  | -7.2558984563 | -0.0249212842 | 5.4039607289  |
| H39  | -8.6019489130 | -1.1409151957 | 6.6635107552  |
| H40  | -8.8571258065 | -3.0071541965 | 5.0441363416  |
| H41  | -7.6391547629 | -2.9281923694 | 2.8650655420  |
| H42  | -5.9410946993 | 0.8563779305  | 3.9393388905  |
| H43  | -7.1437190197 | 0.7906360079  | 6.1122685722  |
| H44  | -1.8197381951 | -0.6929586811 | 2.1038648774  |
| H45  | -2.0163095256 | -1.2596407016 | -0.4453500528 |
| H46  | -3.0840766467 | 3.8780131388  | -1.1991049217 |
| H47  | -2.9772182106 | 3.2863248559  | 0.4504416666  |

Zum syn-Diastereomer von 4.43,  $\beta$ -Konformer:

Gasphase:

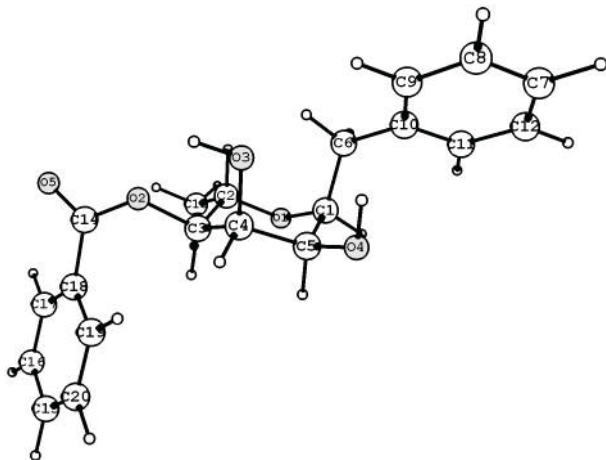
 $E_{\text{scf}} = -1151.525122$  a.u. $G(\text{T})-E(0) = 0.359849$  a.u.In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $E_{\text{sol}} = -1151.545657$  a.u.

Job HU3-D-gas1

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| O1   | -1.3452046079 | 2.1582370192  | -1.2889881945 |
| C2   | -2.7415508964 | 2.1034268280  | -1.5869099744 |
| C3   | -3.5776112214 | 2.2227961352  | -0.2981084221 |
| C4   | -3.1199579126 | 1.2188162349  | 0.7784205738  |
| C5   | -1.5915783452 | 1.2804877849  | 0.9730689241  |
| C6   | -0.8664092192 | 1.1628175570  | -0.3773071577 |
| H7   | -2.9202132437 | 3.0090920290  | -2.1764454583 |
| O8   | -3.3604092513 | 3.5481307534  | 0.2497884734  |
| H9   | -4.6369160021 | 2.0826425056  | -0.5231782678 |
| H10  | -3.3963874922 | 0.2132425942  | 0.4400693573  |
| O11  | -3.7794736945 | 1.4377626963  | 2.0119709684  |
| H12  | -1.2874773430 | 0.4517026273  | 1.6189315883  |
| O13  | -1.2469020438 | 2.4657081229  | 1.6900352724  |
| H14  | -1.0609622692 | 0.1538348879  | -0.7753713601 |
| C15  | 0.6527625256  | 1.3737540491  | -0.2872121807 |
| C16  | -3.1240025057 | 0.8903308173  | -2.4441912580 |
| H17  | -4.1575944524 | 0.9834196072  | -2.7927991721 |
| H18  | -2.4703571451 | 0.8467401122  | -3.3194858848 |
| H19  | -3.0387459855 | -0.0601071004 | -1.9098020345 |
| C20  | -4.2256403734 | 4.5986768148  | 0.0778227467  |
| C21  | 2.6012451011  | -1.6004637516 | 2.1780256292  |
| C22  | 2.1881093848  | -0.3891831179 | 2.7336038223  |
| C23  | 1.5690161857  | 0.5737251434  | 1.9367626657  |
| C24  | 1.3530687140  | 0.3426161629  | 0.5711240715  |
| C25  | 1.7744123675  | -0.8768465607 | 0.0251448387  |
| C26  | 2.3924498156  | -1.8420487803 | 0.8199706780  |
| H27  | 2.3476251847  | -0.1923715661 | 3.7901883697  |
| H28  | 1.2345904913  | 1.5108246425  | 2.3731355092  |
| H29  | 1.6224712057  | -1.0687707613 | -1.0347743812 |
| H30  | 2.7145518720  | -2.7809274857 | 0.3781273028  |
| C31  | -8.4773142656 | 4.0610015312  | 0.0789877176  |
| C32  | -7.8780889533 | 5.0450095913  | -0.7106955826 |
| C33  | -6.4945452328 | 5.1904753547  | -0.7075495404 |
| C34  | -5.6971697400 | 4.3329921633  | 0.0637357740  |
| C35  | -6.3003143355 | 3.3492165091  | 0.8613366565  |
| C36  | -7.6893226632 | 3.2238059431  | 0.8694851375  |
| H37  | -9.5581917628 | 3.9527772700  | 0.0833448134  |
| H38  | -8.4900848037 | 5.7034385183  | -1.3198823694 |
| H39  | -6.0137286255 | 5.9682588767  | -1.2915976733 |
| H40  | -5.6883481394 | 2.6997486939  | 1.4807654157  |
| H41  | -8.1559547429 | 2.4706636181  | 1.4974130894  |
| O42  | -3.7636609713 | 5.7129005570  | -0.0012816509 |
| H43  | -1.4864333249 | 3.2195966158  | 1.1246774804  |
| H44  | 1.0410004752  | 1.3490804417  | -1.3105806950 |
| H45  | 0.8283618697  | 2.3797526053  | 0.1031556275  |
| H46  | 3.0836452207  | -2.3503422999 | 2.7985466666  |
| H47  | -3.2413083046 | 2.1127615233  | 2.4599654510  |

Zum syn-Diastereomer von 4.43,  $\alpha$ -Konformer:



Job 3HU\_C\_gas4

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -2.5387491227 | 1.4226349646  | -1.0760402231 |
| O2   | -3.8859938077 | 1.0668360484  | -1.4304536131 |
| C3   | -4.8805114881 | 1.3309562647  | -0.4353505395 |
| C4   | -4.5641652127 | 0.4848404895  | 0.8117871573  |
| C5   | -3.1375271418 | 0.7316311485  | 1.3134061961  |
| C6   | -2.1370102543 | 0.5797661537  | 0.1620244557  |
| C7   | -2.3778406885 | 2.9614105198  | -1.0090157630 |
| H8   | -1.9343106013 | 1.0588356931  | -1.9136337019 |
| H9   | -4.8655563422 | 2.3869726634  | -0.1370945577 |
| O10  | -5.4472517685 | 0.8755177559  | 1.8934672306  |
| H11  | -4.6934579051 | -0.5736472424 | 0.5683549458  |
| H12  | -2.8871242683 | -0.0149039890 | 2.0836689843  |
| O13  | -3.0035246128 | 2.0414234256  | 1.8580324378  |
| O14  | -0.8049030218 | 0.7619042682  | 0.5888630412  |
| H15  | -2.1993668014 | -0.4653819582 | -0.1659968081 |
| C16  | 1.6746028173  | 4.4088583882  | -0.5094171918 |
| C17  | 0.7510756233  | 4.5314182674  | 0.5274192161  |
| C18  | -0.5544928724 | 4.0648037795  | 0.3620473393  |
| C19  | -0.9579220071 | 3.4634234581  | -0.8388931494 |
| C20  | -0.0210553809 | 3.3549850635  | -1.8754347051 |
| C21  | 1.2823841675  | 3.8203887244  | -1.7130785197 |
| H22  | 2.6906947465  | 4.7713776931  | -0.3834161488 |
| H23  | 1.0430160947  | 4.9940096680  | 1.4662363381  |
| H24  | -1.2726201683 | 4.1617267253  | 1.1722779913  |
| H25  | -0.3164629952 | 2.9048125026  | -2.8202853513 |
| H26  | 1.9940913404  | 3.7260037962  | -2.5285199444 |
| C27  | -6.2267223470 | 1.0051777530  | -1.0650282713 |
| H28  | -7.0449698669 | 1.2294469104  | -0.3757353927 |
| H29  | -6.3626527814 | 1.6071546677  | -1.9671385840 |
| H30  | -6.2757057087 | -0.0508417332 | -1.3503838774 |
| C31  | -6.6012512269 | 0.1987631980  | 2.1997815329  |
| O32  | -7.5812175693 | 0.8314089095  | 2.5161368742  |
| C33  | -6.6760250619 | -4.0877368950 | 2.2828779284  |
| C34  | -7.8092439107 | -3.3585984380 | 1.9161770507  |
| C35  | -7.7625204431 | -1.9681698644 | 1.8849780664  |
| C36  | -6.5722739318 | -1.2959322780 | 2.1941269201  |
| C37  | -5.4401768229 | -2.0315632485 | 2.5690474837  |
| C38  | -5.4960718832 | -3.4230494220 | 2.6192399310  |
| H39  | -6.7147291625 | -5.1727120471 | 2.3132998111  |
| H40  | -8.7300371044 | -3.8745091162 | 1.6613188241  |
| H41  | -8.6399799204 | -1.3852171996 | 1.6255349790  |
| H42  | -4.5262802233 | -1.5168750580 | 2.84744467939 |
| H43  | -4.6196472682 | -3.9875921695 | 2.9225949780  |
| H44  | -3.7304736037 | 2.1596601768  | 2.4870110410  |
| H45  | -0.7268274780 | 1.6594814385  | 0.9434070028  |
| H46  | -2.7883751071 | 3.3393310739  | -1.9534687084 |
| H47  | -2.9897034796 | 3.3635559717  | -0.2009659380 |

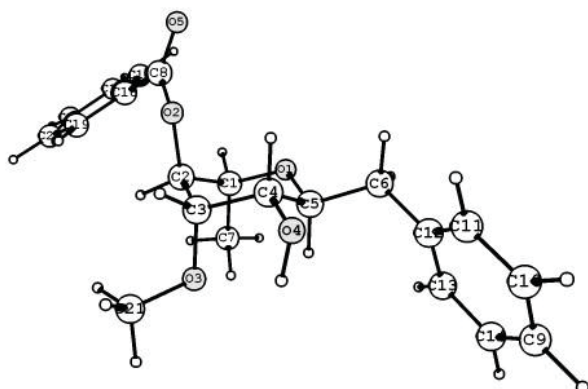
Gasphase:

$E_{\text{scf}} = -1151.516332$  a.u.

$G(T)-E(0) = 0.359118$  a.u.

In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):

$E_{\text{sol}} = -1151.538200$  a.u.

Zu 4.44,  $\beta$ -Konformer:

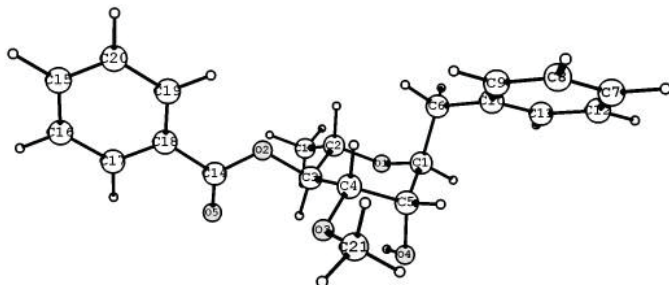
Gasphase:

 $E_{\text{scf}} = -1190.815752$  a.u. $G(T)-E(0) = 0.385137$  a.u.In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): $E_{\text{sol}} = -1190.836947$  a.u.

Job HU3-H-gas1

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| O1   | -1.8238664442 | 2.1834763942  | -0.7424500484 |
| C2   | -3.2286615960 | 1.9505999100  | -0.8028288154 |
| C3   | -3.8617068469 | 1.9662472982  | 0.6035612431  |
| C4   | -3.0728376929 | 1.1118577111  | 1.6162908907  |
| C5   | -1.5658563596 | 1.3980817209  | 1.5297124645  |
| C6   | -1.0721559032 | 1.2740438618  | 0.0762454011  |
| H7   | -3.6129009489 | 2.8184727326  | -1.3492108713 |
| O8   | -3.8052704828 | 3.2890010559  | 1.1925986223  |
| H9   | -4.8978695110 | 1.6210402203  | 0.5401864592  |
| H10  | -3.4189441594 | 1.3602982016  | 2.6288090920  |
| O11  | -3.2434716406 | -0.2871491281 | 1.3779485967  |
| H12  | -1.4000605959 | 2.4304826712  | 1.8517426204  |
| O13  | -0.8625969385 | 0.5660044135  | 2.4323001796  |
| H14  | -1.2208899681 | 0.2404505816  | -0.2703449794 |
| C15  | 0.4047050203  | 1.6582907135  | -0.1177030113 |
| C16  | -3.5961762116 | 0.6969325244  | -1.6080128350 |
| H17  | -4.6741793126 | 0.6764711196  | -1.8014978628 |
| H18  | -3.0781675341 | 0.7277689895  | -2.5705488558 |
| H19  | -3.3300834123 | -0.2245528499 | -1.0878428918 |
| C20  | -4.3788682217 | 4.3918218760  | 0.6278263315  |
| C21  | 3.2389282811  | -1.4937644233 | 0.7662782653  |
| C22  | 3.0839486406  | -0.4251444633 | 1.6494531665  |
| C23  | 2.1688575131  | 0.5894538842  | 1.3706935148  |
| C24  | 1.3959913357  | 0.5594727229  | 0.2045822495  |
| C25  | 1.5648588288  | -0.5170002689 | -0.6768412980 |
| C26  | 2.4741727812  | -1.5372944498 | -0.3997923118 |
| H27  | 3.6753620436  | -0.3813966686 | 2.5599035317  |
| H28  | 2.0417094464  | 1.4095690893  | 2.0709937718  |
| H29  | 0.9822383336  | -0.5518074216 | -1.5951315903 |
| H30  | 2.5905831331  | -2.3620236582 | -1.0977636768 |
| C31  | -8.0819954220 | 4.1283543296  | -1.5263682344 |
| C32  | -7.0420384523 | 4.9375315567  | -1.9884610734 |
| C33  | -5.8443441653 | 5.0037856092  | -1.2820677510 |
| C34  | -5.6651968221 | 4.2347760527  | -0.1244661451 |
| C35  | -6.7141781358 | 3.4312884495  | 0.3404283615  |
| C36  | -7.9213997554 | 3.3864431446  | -0.3555715647 |
| H37  | -9.0195256666 | 4.0838478076  | -2.0728342717 |
| H38  | -7.1688049294 | 5.5240338580  | -2.8935182562 |
| H39  | -5.0378410049 | 5.6507861831  | -1.6116219050 |
| H40  | -6.5999091563 | 2.8715857908  | 1.2637664605  |
| H41  | -8.7377711542 | 2.7757446999  | 0.0182893445  |
| O42  | -3.8619368601 | 5.4707609545  | 0.7960215092  |
| H43  | -1.1393844664 | -0.3405840576 | 2.2306955704  |
| H44  | 0.5032458259  | 1.9404556999  | -1.1717554941 |
| H45  | 0.6220725107  | 2.5568937115  | 0.4698444653  |
| C46  | -4.3622054040 | -0.8644268412 | 2.0327041464  |
| H47  | -4.3521094542 | -1.9314887290 | 1.8001457023  |
| H48  | -4.2995079214 | -0.7327587427 | 3.1219378587  |
| H49  | -5.3131684059 | -0.4391421015 | 1.6828117160  |
| H50  | 3.9515383043  | -2.2845860185 | 0.9832824768  |

Zu 4.44,  $\alpha$ -Konformer:

Gasphase:

$$E_{\text{scf}} = -1190.833682 \text{ a.u.}$$

$$G(T)-E(0) = 0.386901 \text{ a.u.}$$

In Lösung ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ):

$$E_{\text{sol}} = -1190.853705 \text{ a.u.}$$

Job 3HU\_G2

Optimierte Geometrie (in Å):

| Atom | x             | y             | z             |
|------|---------------|---------------|---------------|
| C1   | -2.6897115279 | 1.4911394185  | -1.0569060997 |
| O2   | -3.9966972174 | 1.0369857192  | -1.4430223454 |
| C3   | -4.9877990387 | 1.0949107127  | -0.4080328353 |
| C4   | -4.5515823432 | 0.2357485557  | 0.7948307667  |
| C5   | -3.1182173677 | 0.5217402678  | 1.2463051547  |
| C6   | -2.1573546101 | 0.5469857314  | 0.0335086560  |
| C7   | -2.6577314790 | 3.0038084203  | -0.7418501151 |
| H8   | -2.0747846860 | 1.3175793004  | -1.9461649003 |
| H9   | -5.1062616899 | 2.1306448368  | -0.0580344146 |
| O10  | -5.4223729797 | 0.5434772032  | 1.9035013824  |
| H11  | -4.6472050109 | -0.8270670687 | 0.5602705020  |
| H12  | -3.0931901334 | 1.5151707696  | 1.7289625111  |
| O13  | -2.8095993869 | -0.4761134791 | 2.1993387751  |
| O14  | -1.9688229338 | -0.7507456297 | -0.5122221240 |
| H15  | -1.1682964894 | 0.8844406678  | 0.3567623185  |
| C16  | 1.3729262279  | 4.4941253437  | -0.2222650525 |
| C17  | 0.5241226497  | 4.3727239040  | 0.8769674429  |
| C18  | -0.7774843167 | 3.8997487925  | 0.7065575402  |
| C19  | -1.2534543689 | 3.5401995345  | -0.5604768521 |
| C20  | -0.3909959201 | 3.6724255111  | -1.6575676300 |
| C21  | 0.9101956689  | 4.1434575873  | -1.4915000603 |
| H22  | 2.3864455010  | 4.8622100423  | -0.0924674771 |
| H23  | 0.8727051337  | 4.6483462395  | 1.8683076831  |
| H24  | -1.4353107701 | 3.8138740263  | 1.5684041578  |
| H25  | -0.7444649520 | 3.4097762158  | -2.6519355501 |
| H26  | 1.5631652788  | 4.2401674229  | -2.3542235998 |
| C27  | -6.2955058755 | 0.6270979114  | -1.0295124049 |
| H28  | -7.1077805854 | 0.6688210698  | -0.3001373305 |
| H29  | -6.5527490630 | 1.2681234212  | -1.8766165858 |
| H30  | -6.2034128717 | -0.4027143477 | -1.3860072087 |
| C31  | -6.2705965182 | -0.4239001762 | 2.3387158110  |
| O32  | -6.4071874371 | -1.5003145770 | 1.7939818673  |
| C33  | -8.5090209029 | 0.6991764582  | 5.8114390650  |
| C34  | -8.7129698152 | -0.5388105163 | 5.1982606848  |
| C35  | -7.9750805601 | -0.8859328343 | 4.0707705794  |
| C36  | -7.0280148178 | 0.0046039155  | 3.5489252339  |
| C37  | -6.8244138767 | 1.2455216094  | 4.1664121112  |
| C38  | -7.5650150501 | 1.5887603432  | 5.2952001431  |
| H39  | -9.0850826104 | 0.9703842442  | 6.6916605657  |
| H40  | -9.4464784669 | -1.2315197191 | 5.5998880652  |
| H41  | -8.1142300413 | -1.8418857925 | 3.5774269835  |
| H42  | -6.0886719799 | 1.9299248864  | 3.7607758085  |
| H43  | -7.4057816431 | 2.5505895068  | 5.7736813518  |
| H44  | -2.7587022288 | -0.9473081600 | -1.0375333179 |
| C45  | -1.5585179454 | -0.3310051652 | 2.8431501041  |
| H46  | -1.5367012792 | -1.0647913846 | 3.6521601640  |
| H47  | -0.7168029197 | -0.5316666041 | 2.1674480149  |
| H48  | -1.4353124100 | 0.6744982914  | 3.2756666412  |
| H49  | -3.1513699553 | 3.5069987759  | -1.5817314167 |
| H50  | -3.2462512116 | 3.2331503646  | 0.1510999289  |

## B Daten der Röntgenstrukturanalyse

### Kristallstruktur des Tetrahydrofurans 4.39

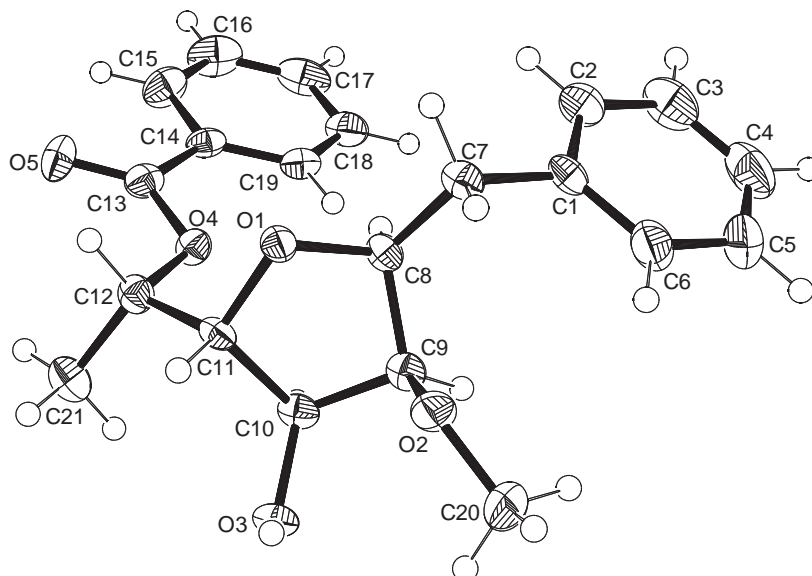


Table 1. Crystal data and structure refinement for 2208.

|                                   |  |                  |
|-----------------------------------|--|------------------|
| Identification code               | 2208   |                  |
| Empirical formula                 | C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub> |                  |
| Formula weight                    | 356.40   |                  |
| Temperature                       | 173(2) K                                       |                  |
| Wavelength                        | 0.71073 Å                                      |                  |
| Crystal system                    | Monoclinic                                     |                  |
| Space group                       | C <sub>2</sub> (5)                             |                  |
| Unit cell dimensions              | a = 34.778(3) Å                                | α = 90°.         |
|                                   | b = 4.7519(3) Å                                | β = 108.765(8)°. |
|                                   | c = 11.7149(8) Å                               | γ = 90°.         |
| Volume                            | 1833.1(2) Å <sup>3</sup>                       |                  |
| Z                                 | 4  |                  |
| Density (calculated)              | 1.291 Mg/m <sup>3</sup>                        |                  |
| Absorption coefficient            | 0.091 mm <sup>-1</sup>                         |                  |
| F(000)                            | 760  |                  |
| Crystal size                      | 0.30 x 0.10 x 0.10 mm <sup>3</sup>             |                  |
| Theta range for data collection   | 2.47 to 26.00°.                                |                  |
| Index ranges                      | -42 ≤ h ≤ 42, -5 ≤ k ≤ 5, -14 ≤ l ≤ 14         |                  |
| Reflections collected             | 9655   |                  |
| Independent reflections           | 3598 [R(int) = 0.0334]                         |                  |
| Completeness to theta = 26.00°    | 99.9 %   |                  |
| Max. and min. transmission        | 0.9909 and 0.9731                              |                  |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>    |                  |
| Data / restraints / parameters    | 3598 / 1 / 238                                 |                  |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.002  |                  |

|                                      |                                    |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| Final R indices [ $I > 2\sigma(I)$ ] | R1 = 0.0335, wR2 = 0.0537          |
| R indices (all data)                 | R1 = 0.0521, wR2 = 0.0556          |
| Absolute structure parameter         | -0.4(8)                            |
| Largest diff. peak and hole          | 0.117 and -0.167 e.Å <sup>-3</sup> |

**Table 2.** Atomic coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup> $\times 10^3$ ) for 2208. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

|       | x       | y        | z        | U(eq) |
|-------|---------|----------|----------|-------|
| C(1)  | 668(1)  | 10571(4) | -1393(2) | 25(1) |
| C(2)  | 371(1)  | 9306(4)  | -1025(2) | 37(1) |
| C(3)  | 94(1)   | 7481(4)  | -1772(2) | 49(1) |
| C(4)  | 110(1)  | 6885(5)  | -2899(2) | 53(1) |
| C(5)  | 403(1)  | 8118(5)  | -3275(2) | 51(1) |
| C(6)  | 680(1)  | 9944(4)  | -2530(2) | 40(1) |
| C(7)  | 977(1)  | 12506(3) | -575(2)  | 26(1) |
| C(8)  | 1343(1) | 10913(4) | 213(1)   | 22(1) |
| C(9)  | 1628(1) | 9626(4)  | -386(1)  | 23(1) |
| C(10) | 2004(1) | 9148(4)  | 710(1)   | 23(1) |
| C(11) | 1993(1) | 11588(4) | 1557(1)  | 20(1) |
| C(12) | 2074(1) | 10846(4) | 2873(1)  | 24(1) |
| C(13) | 1682(1) | 8597(4)  | 3947(2)  | 27(1) |
| C(14) | 1361(1) | 6472(4)  | 3873(1)  | 25(1) |
| C(15) | 1271(1) | 5862(4)  | 4912(2)  | 38(1) |
| C(16) | 981(1)  | 3885(5)  | 4898(2)  | 46(1) |
| C(17) | 777(1)  | 2491(4)  | 3848(2)  | 44(1) |
| C(18) | 864(1)  | 3094(4)  | 2815(2)  | 35(1) |
| C(19) | 1154(1) | 5086(4)  | 2819(2)  | 27(1) |
| C(20) | 1791(1) | 10396(5) | -2182(2) | 52(1) |
| C(21) | 2495(1) | 9650(4)  | 3458(2)  | 34(1) |
| O(1)  | 1598(1) | 12843(2) | 1078(1)  | 22(1) |
| O(2)  | 1704(1) | 11622(3) | -1185(1) | 30(1) |
| O(3)  | 2376(1) | 8967(2)  | 454(1)   | 25(1) |
| O(4)  | 1767(1) | 8798(2)  | 2900(1)  | 24(1) |
| O(5)  | 1850(1) | 9964(3)  | 4832(1)  | 35(1) |



Table 3. Selected bond lengths [Å] and angles [°] for 2208.

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Bond lengths [Å] and angles [°] for 2208.

---

|                |            |
|----------------|------------|
| C(1)-C(6)      | 1.378(2)   |
| C(1)-C(2)      | 1.380(2)   |
| C(1)-C(7)      | 1.503(2)   |
| C(2)-C(3)      | 1.379(3)   |
| C(3)-C(4)      | 1.370(3)   |
| C(4)-C(5)      | 1.363(3)   |
| C(5)-C(6)      | 1.379(3)   |
| C(7)-C(8)      | 1.512(2)   |
| C(8)-O(1)      | 1.4411(17) |
| C(8)-C(9)      | 1.515(2)   |
| C(9)-O(2)      | 1.4161(19) |
| C(9)-C(10)     | 1.527(2)   |
| C(10)-O(3)     | 1.4212(17) |
| C(10)-C(11)    | 1.536(2)   |
| C(11)-O(1)     | 1.4341(18) |
| C(11)-C(12)    | 1.516(2)   |
| C(12)-O(4)     | 1.4529(19) |
| C(12)-C(21)    | 1.511(2)   |
| C(13)-O(5)     | 1.2036(18) |
| C(13)-O(4)     | 1.3537(18) |
| C(13)-C(14)    | 1.488(2)   |
| C(14)-C(19)    | 1.380(2)   |
| C(14)-C(15)    | 1.381(2)   |
| C(15)-C(16)    | 1.376(3)   |
| C(16)-C(17)    | 1.377(3)   |
| C(17)-C(18)    | 1.369(2)   |
| C(18)-C(19)    | 1.383(2)   |
| C(20)-O(2)     | 1.423(2)   |
| C(6)-C(1)-C(2) | 117.81(17) |

|                   |            |
|-------------------|------------|
| C(6)-C(1)-C(7)    | 120.74(17) |
| C(2)-C(1)-C(7)    | 121.43(16) |
| C(3)-C(2)-C(1)    | 121.03(18) |
| C(4)-C(3)-C(2)    | 120.3(2)   |
| C(5)-C(4)-C(3)    | 119.3(2)   |
| C(4)-C(5)-C(6)    | 120.6(2)   |
| C(1)-C(6)-C(5)    | 121.01(19) |
| C(1)-C(7)-C(8)    | 111.85(13) |
| O(1)-C(8)-C(7)    | 108.52(13) |
| O(1)-C(8)-C(9)    | 103.60(12) |
| C(7)-C(8)-C(9)    | 117.79(13) |
| O(2)-C(9)-C(8)    | 108.95(14) |
| O(2)-C(9)-C(10)   | 111.35(13) |
| C(8)-C(9)-C(10)   | 100.52(12) |
| O(3)-C(10)-C(9)   | 115.07(13) |
| O(3)-C(10)-C(11)  | 113.41(13) |
| C(9)-C(10)-C(11)  | 103.71(13) |
| O(1)-C(11)-C(12)  | 109.75(13) |
| O(1)-C(11)-C(10)  | 106.36(12) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 116.50(14) |
| O(4)-C(12)-C(21)  | 110.44(13) |
| O(4)-C(12)-C(11)  | 106.22(12) |
| C(21)-C(12)-C(11) | 112.69(14) |
| O(5)-C(13)-O(4)   | 123.76(17) |
| O(5)-C(13)-C(14)  | 124.31(16) |
| O(4)-C(13)-C(14)  | 111.93(15) |
| C(19)-C(14)-C(15) | 119.14(17) |
| C(19)-C(14)-C(13) | 122.81(15) |
| C(15)-C(14)-C(13) | 118.05(15) |
| C(16)-C(15)-C(14) | 120.47(17) |
| C(15)-C(16)-C(17) | 120.23(18) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 119.54(19) |
| C(17)-C(18)-C(19) | 120.61(18) |
| C(14)-C(19)-C(18) | 120.00(17) |
| C(11)-O(1)-C(8)   | 107.83(11) |
| C(9)-O(2)-C(20)   | 113.76(14) |
| C(13)-O(4)-C(12)  | 116.27(13) |

---

Table 5. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 2208. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

|       | $U^{11}$ | $U^{22}$ | $U^{33}$ | $U^{23}$ | $U^{13}$ | $U^{12}$ |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| C(1)  | 19(1)    | 25(1)    | 28(1)    | 8(1)     | 2(1)     | 5(1)     |
| C(2)  | 26(1)    | 43(1)    | 42(1)    | -2(1)    | 12(1)    | -6(1)    |
| C(3)  | 29(1)    | 49(2)    | 67(2)    | 1(1)     | 14(1)    | -14(1)   |
| C(4)  | 31(1)    | 45(2)    | 68(2)    | -14(1)   | -6(1)    | -3(1)    |
| C(5)  | 41(1)    | 68(2)    | 35(1)    | -13(1)   | -2(1)    | 2(1)     |
| C(6)  | 29(1)    | 60(2)    | 30(1)    | 6(1)     | 5(1)     | -2(1)    |
| C(7)  | 23(1)    | 24(1)    | 32(1)    | 1(1)     | 8(1)     | 1(1)     |
| C(8)  | 19(1)    | 20(1)    | 26(1)    | 2(1)     | 6(1)     | -4(1)    |
| C(9)  | 23(1)    | 18(1)    | 30(1)    | -1(1)    | 9(1)     | -4(1)    |
| C(10) | 22(1)    | 17(1)    | 32(1)    | 2(1)     | 13(1)    | -4(1)    |
| C(11) | 14(1)    | 15(1)    | 30(1)    | 0(1)     | 6(1)     | 0(1)     |
| C(12) | 24(1)    | 21(1)    | 27(1)    | -2(1)    | 7(1)     | -2(1)    |
| C(13) | 30(1)    | 27(1)    | 24(1)    | 5(1)     | 9(1)     | 9(1)     |
| C(14) | 29(1)    | 22(1)    | 26(1)    | 5(1)     | 14(1)    | 8(1)     |
| C(15) | 51(1)    | 38(1)    | 29(1)    | 4(1)     | 19(1)    | 4(1)     |
| C(16) | 59(1)    | 46(1)    | 46(1)    | 19(1)    | 36(1)    | 6(1)     |
| C(17) | 36(1)    | 32(1)    | 71(2)    | 12(1)    | 28(1)    | 2(1)     |
| C(18) | 30(1)    | 30(1)    | 47(1)    | -3(1)    | 16(1)    | 1(1)     |
| C(19) | 28(1)    | 27(1)    | 31(1)    | 2(1)     | 15(1)    | 4(1)     |
| C(20) | 38(1)    | 95(2)    | 26(1)    | -12(1)   | 13(1)    | -7(1)    |
| C(21) | 27(1)    | 36(1)    | 36(1)    | 5(1)     | 5(1)     | 0(1)     |
| O(1)  | 20(1)    | 19(1)    | 26(1)    | -3(1)    | 5(1)     | 2(1)     |
| O(2)  | 28(1)    | 42(1)    | 26(1)    | 5(1)     | 14(1)    | -1(1)    |
| O(3)  | 22(1)    | 20(1)    | 38(1)    | 1(1)     | 15(1)    | 1(1)     |
| O(4)  | 27(1)    | 23(1)    | 24(1)    | -1(1)    | 10(1)    | -3(1)    |
| O(5)  | 43(1)    | 38(1)    | 21(1)    | -7(1)    | 6(1)     | -3(1)    |

Table 6. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for 2208.

|        | x    | y     | z     | U(eq) |
|--------|------|-------|-------|-------|
| H(2)   | 356  | 9698  | -244  | 44    |
| H(3)   | -109 | 6635  | -1504 | 59    |
| H(4)   | -80  | 5624  | -3413 | 64    |
| H(5)   | 415  | 7717  | -4056 | 61    |
| H(6)   | 882  | 10782 | -2805 | 49    |
| H(7A)  | 851  | 13551 | -58   | 32    |
| H(7B)  | 1067 | 13893 | -1068 | 32    |
| H(8)   | 1249 | 9403  | 655   | 26    |
| H(9)   | 1519 | 7822  | -804  | 28    |
| H(10)  | 1966 | 7351  | 1105  | 27    |
| H(11)  | 2199 | 13014 | 1512  | 24    |
| H(12)  | 2041 | 12570 | 3321  | 29    |
| H(15)  | 1411 | 6813  | 5640  | 45    |
| H(16)  | 920  | 3482  | 5617  | 55    |
| H(17)  | 577  | 1119  | 3839  | 53    |
| H(18)  | 724  | 2134  | 2089  | 42    |
| H(19)  | 1211 | 5501  | 2096  | 33    |
| H(20A) | 2053 | 9414  | -1896 | 79    |
| H(20B) | 1805 | 11876 | -2751 | 79    |
| H(20C) | 1577 | 9053  | -2586 | 79    |
| H(21A) | 2530 | 9169  | 4299  | 51    |
| H(21B) | 2698 | 11052 | 3430  | 51    |
| H(21C) | 2528 | 7955  | 3023  | 51    |
| H(3A)  | 2422 | 10506 | 168   | 38    |